



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201628659 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104136994

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K48/00 (2006.01)* *A61K31/713 (2006.01)*
A61K47/48 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2014/11/10 美國 62/077,672
 2014/11/10 美國 62/077,799
 2015/03/24 美國 62/137,464

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

(72)發明人：亥克爾 喬治 HINKLE, GREGORY (US)；基哈夫 瓦聖特 JADHAV, VASANT (IN)；馬爾 馬丁 MAIER, MARTIN (DE)；馬諾哈拉 莫司 MANOHARAN, MUTHIAH (US)；米史坦 史特爾 MILSTEIN, STUART (US)；史爾葛 毛卡雅 斯維特拉娜 SHULGA-MORSKAYA, SVETLANA (US)；拉傑 卡拉司塔司爾 G RAJEEV, KALLANTHOTTATHIL G. (IN)；史佩 羅瑞尼諾 拉拉 SEPP-LORENZINO, LAURA (US)；徐會雷 XU, HUILEI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：0 共 1105 頁

(54)名稱

D 型肝炎病毒 (HDV) i RNA 組成物及其使用方法

HEPATITIS D VIRUS (HDV) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明係關於以 D 型肝炎病毒(HDV)基因組為靶向之 RNAi 劑，如雙股 RNAi 劑，及使用此等 RNAi 劑來抑制一種或多種 HBV 基因之表現的方法以及治療患有 HDV 感染及/或 HDV 相關病症之患者的方法。

The present invention relates to RNAi agents, e.g., double-stranded RNAi agents, targeting the hepatitis D virus (HDV) genome, and methods of using such RNAi agents to inhibit expression of one or more HBV genes and methods of treating subjects having an HDV infection and/or HDV-associated disorder.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

D 型肝炎病毒(HDV) iRNA 組成物及其使用方法

HEPATITIS D VIRUS (HDV) iRNA COMPOSITIONS
AND METHODS OF USE THEREOF

[相關申請]

【0001】 本申請案主張於 2014 年 11 月 10 日遞交之第 62/077,672 號美國專利臨時申請案之優先權，該臨時申請案之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0002】 本申請案主張於 2014 年 11 月 10 日遞交之第 62/077,799 號美國專利臨時申請案及於 2015 年 3 月 24 日遞交之第 62/137,464 號美國專利臨時申請案之優先權。前述臨時申請案之整體內容係各自藉由引用而併入本文。

【0003】 本申請案係與 2015 年 11 月 10 日遞交之題為「Hepatitis B Virus (HBV) iRNA Compositions and Methods of Use Thereof」之第 PCT/US2015/XXXXX 號國際專利申請案(Attorney Docket No.: 121301-02320)相關，後者之整體內容係藉由引用而併入本文。

[序列表]

【0004】 本申請案係含有序列表，該序列表業經以 ASCII 格式經由電子版形式繳交且藉由引用而一起整體併入本文。於 2015 年 11 月 6 日創建之所述 ASCII 副本係命名為 121301-02820_SL.txt，其大小為 774,780 位元組。

【技術領域】

【0005】 本發明係關於以 D 型肝炎病毒(HDV)基因組為靶向之 RNAi 劑，使用此等 RNA 劑之方法及治療相關病症之方法。

【先前技術】

【0006】 D 型肝炎病毒或丁型肝炎病毒(HDV)係人類病原體。事實上，HDV 感染在若干非洲國家、亞馬孫地區及中東非常流行，而在除地中海地區外的工業化國家並不盛行。惟，該病毒有缺陷且依賴於 B 型肝炎病毒(HBV)提供之必須輔助功能來傳輸；事實上，HDV 需要與 HBV 同時感染(合併感染)或與預先存在之 HBV 感染疊加(重複感染)以變得易感染且快速增長。特別地，HDV 需要該含有 B 型肝炎之表面抗原的 HBV 病毒外殼。

【0007】 在人類病毒性中，HDV 是獨特的，其具有約 1,700 個鹼基之環狀 RNA 基因組(參見，如，Genbank Accession No. M21012.1(GI:329989))，因此係人類中最小致病病原(infections agent)，且類似於類病毒及植物之衛星 RNA。HDV 係藉由未知於動物細胞之滾環機制而複製，具有自切性核糖酶，且藉由正常僅接受 DNA 模板之宿主 RNA 聚合酶而轉錄(Ciancio and Rizzetto, Nat. Rev. 11:68-71, 2014)。

【0008】 HDV 係環狀單股 RNA 病毒，具有之核苷酸範圍為 1,672 個(dFr45 株，Genbank 登錄號 AX741144)至 1,697 個(dFr47，GenBank 登錄號 AX741149)。獨特之開讀

框係藉由肝細胞核內的修飾步驟來編碼小的及大的丁型肝炎(分別為 sHD 與 lHD)之抗原。

【0009】 HDV 之基因多樣性係與隔離群之地理起源有關，存在有指稱為 HDV-1 至 HDV-8 之至少 8 種基因型。與分佈甚廣之 HDV-1 不同，HDV-2 (先前記為 HDV-IIa)僅於日本、台灣、及雅庫特，俄羅斯發現；HDV-4 (先前記為 HDV-IIb)僅於台灣及日本發現；HDV-3 造成亞馬孫區域嚴重且猛暴性肝炎的流行(9)；以及，HDV-5、HDV-6、HDV- 7、及 HDV-8 於非洲發現(LeGal et al., Emerg. Infect. Dis. 12:1447-1450, 2006)。

【0010】 全世界超過 4 億人慢性感染 HBV。再者，1980 年代末期，全球至少 5%的 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)帶原者(約 1,500 萬人)被評估為亦感染 HDV。感染 HBV 之個體增加了發生嚴重肝病如慢性肝炎、肝硬化、肝臟衰竭、及肝細胞癌(HCC)的風險，據估計此等疾病每年造成 600,000 例死亡，此等個體體內之 HDV 感染(合併感染或重複感染)可導致與 HBV 相關之嚴重的急性及慢性肝病。實際上，HDV 之重複感染及合併感染係導致比單獨感染 HBV 更嚴重的併發症。此等併發症係包括對於標準治療方法之抗性、在急性感染中出現肝臟衰竭之更大可能性、以及更快進展為肝硬化，且在慢性感染中發展為肝癌的機會增加。與 B 型肝炎病毒組合，D 型肝炎病毒係具有全部肝炎感染中最高之 20%致死率。

【0011】 據此，該技術領域中存在有對於用於感染

HDV 及/或患有 HDV 相關疾病之個體的替代療法及組合療法的需求。

【發明內容】

【0012】 本發明係提供一種 iRNA 組成物，其係影響 D 型肝炎病毒(HDV)基因之 RNA 轉錄本的 RNA 誘導沉默複合物(RISC)介導之裂解。該 HDV 基因可在細胞中，該細胞係個體如人體內之細胞。

【0013】 本發明亦提供治療個體之方法及療法，該個體係患有從抑制或降低 HDV 基因之表現中獲益的疾病，如 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病，如 B 型肝炎病毒感染、慢性 B 型肝炎感染(CHB)、慢性 D 型肝炎感染(ChD)、肝硬化、肝臟衰竭、及肝細胞癌(HCC)，係使用 iRNA 組成物來抑制 HDV 基因之表現，且該 iRNA 組成物係影響 HDV 基因之 RNA 轉錄本的 RNA 誘導沉默複合物(RISC)介導之裂解。由於 HDV 係依賴於 HBV 提供之必須輔助功能來傳輸，該治療 HDV 之方法可包含有用於治療 HBV 及/或 HBV 相關疾病如 D 型肝炎病毒感染、慢性 D 型感染感染(ChD)、慢性 B 型肝炎感染(CHB)、肝硬化、肝臟衰竭、及肝細胞癌(HCC)的藥劑及療法。

【0014】 某些態樣中，本發明之 RNAi 劑業經設計為以 HDV 基因組中之保留區域為靶向，該區域存在於 HDV 之 8 種血清型(HDV-1、HDV-2、HDV-3、HDV-4、HDV-5、HDV-6、HDV-7、及 HDV-8)的至少 2 者，較佳 3 者，或更多者內。

【0015】 據此，一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:29 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:30 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。

【0016】 另一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:31 之核苷酸序列差異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:32 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。

【0017】 一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi

劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:33 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:34 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。

【0018】 一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:35 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含，與 SEQ ID NO:36 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。

【0019】 另一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:37 之核苷酸序列差異不多於 3 個核

苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:38 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子接合之一個或多個 GalNAc。

【0020】 再一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:39 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:40 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。

【0021】 一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:41 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:42 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連

續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。

【0022】 另一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:43 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:44 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。

【0023】 一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現。該雙股 RNAi 劑係包括形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股係包含與 SEQ ID NO:2551 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，該反義股係包含與 SEQ ID NO:2552 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正

義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc。某些態樣中，該雙股 RNAi 劑之正義股係包含與 SEQ ID NO:2551 之核苷酸序列的核苷酸 1451 至 1484、核苷酸 1455 至 1480、核苷酸 1455 至 1474、或核苷酸 1417 至 1443 相差不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸。

【0024】 於一態樣中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異中的一者或多者係該反義股中之誤配核苷酸。

【0025】 於另一態樣中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異中的一者或多者係該正義股中之誤配核苷酸。

【0026】 於一態樣中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係經修飾之核苷酸。

【0027】 於一態樣中，該正義股與該反義股係包含一互補性區域，該互補性區域係包含與表 11、12、31、及 32 任一者中列述之任一核苷酸相差不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸。

【0028】 於某些態樣中，該正義股與該反義股係包含一互補性區域，該互補性區域係包含與雙鏈 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、

AD-70267.1 、 AD-70272.1 、 AD-70271.1 、 AD-70268.1 、 AD-70269.1 、 AD-70232.1 、 AD-70256.1 、 AD-70257.1 、 及 AD-70275.1 中任一者之正義股及反義股的核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸。於其他態樣中，該正義股與反義股係包含一互補性區域，該互補性區域係包含，與雙鏈 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1 、 AD-70272.1 、 AD-70228.1 、 AD-70255.1 、 AD-70278.1、及 AD-70295.1 中任一者之正義股及反義股的核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸。

【0029】 於一態樣中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸。

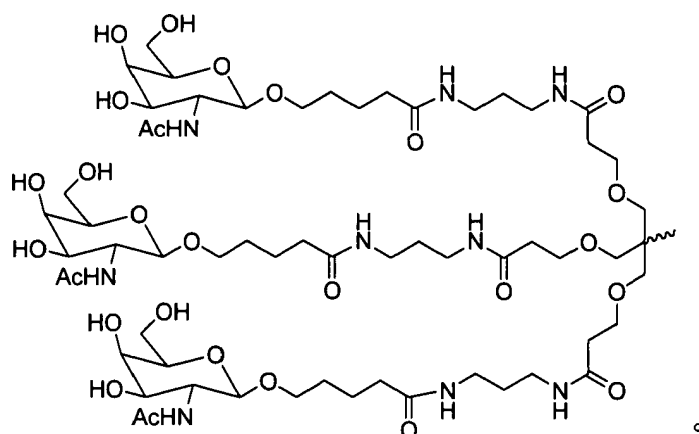
【0030】 於一態樣中，至少一股係包含至少 1 個核苷

酸之 3' 突出。於另一態樣中，至少一股係包含至少 2 個核苷酸之 3' 突出。

【0031】 於一態樣中，該雙股區域之長度為 15 至 30 對核苷酸對。於另一態樣中，該雙股區域之長度為 17 至 23 對核苷酸對。於再一態樣中，該雙股區域之長度為 17 至 25 對核苷酸對。於一態樣中，該雙股區域之長度係 23 至 27 對核苷酸對。於另一態樣中，該雙股區域之長度係 19 至 21 對核苷酸對。於再一態樣中，該雙股區域之長度係 21 至 23 對核苷酸對。

【0032】 於一態樣中，每一股係具有 15 至 30 個核苷酸。於另一態樣中，每一股係具有 19 至 30 個核苷酸。

【0033】 於一態樣中，該配位子係



【0034】 於一態樣中，該 RNAi 劑係如下方案所示接合至該配位子

至附接於 3' -末端之配位子，以及，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0038】 於一態樣中，該正義股係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之正義股序列所組成的群組。

【0039】 於另一態樣中，該反義股係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之反義股序列所組成的群組。

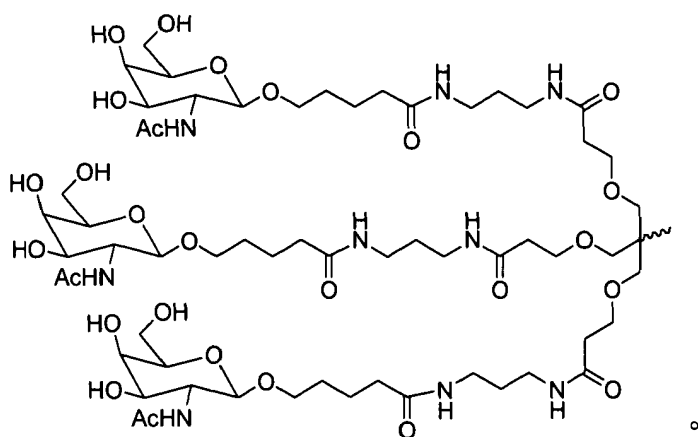
【0040】 本發明亦提供包含正義及反義核苷酸序列之 RNAi 劑，於其整體長度中，該等核苷酸序列之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%係與前述正義及反義核苷酸序列一致。

【0041】 於一態樣中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係包含修飾。

【0042】 於一態樣中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸。

【0043】 於一態樣中，該5'-磷酸酯模擬物係5'-乙烯基磷酸酯(5'-VP)。

【0044】 於一態樣中，該配位子係



【0045】 於一態樣中，該RNAi劑係如下方案所示接合至該配位子

個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:32 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0048】 另一方面，本發明係提供組成物，其係包含兩種或更多種用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係各自獨立包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該等正義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:33 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:34 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0049】 再一方面，本發明係提供組成物，其係包含兩種或更多種用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係各自獨立包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該等正義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:35 之核苷酸序列差異不多於 3

個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:36 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0050】 一方面，本發明係提供組成物，其係包含兩種或更多種用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係各自獨立包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該等正義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:37 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:38 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0051】 另一方面，本發明係提供組成物，其係包含兩種或更多種用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係各自獨立包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該等正義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:39 之核苷酸序列差異不多於 3

個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:40 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0052】 另一方面，本發明係提供組成物，其係包含兩種或更多種用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係各自獨立包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該等正義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:41 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:42 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0053】 一方面，本發明係提供組成物，其係包含兩種或更多種用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係各自獨立包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該等正義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:43 之核苷酸序列差異不多於 3 個

核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:44 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0054】 另一方面，本發明係提供組成物，其係包含兩種或更多種用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係各自獨立包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該等正義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:2551 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸，及該等反義股係各自獨立包含與 SEQ ID NO:2552 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸；其中，每一正義股之實質上全部核苷酸及每一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸；其中，該等正義股係各自獨立接合至附接於 3' -末端之配位子；以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0055】 於某些態樣中，該第一及第二雙股 RNAi 劑之一者或兩者的正義股係包含來自 SEQ ID NO:2551 核苷酸序列之核苷酸 1451 至 1484、核苷酸 1455 至 1480、核苷酸 1455 至 1474、或核苷酸 1417 至 1443 的至少 15 個連續核苷酸。

【0056】 於一態樣中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異的一者或多者係該反義股中之不匹配核苷酸。於另一態樣中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異的一者或多者係該正義股中之誤配核苷酸。

【0057】 於一態樣中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係經修飾之核苷酸。

【0058】 於一態樣中，該正義股及該反義股係包含互補性區域，該互補性區域係包含與表 11、12、31、及 31 任一者中列述之任一序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸。

【0059】 於某些態樣中，該正義股及該反義股係包含互補性區域，該互補性區域係包含與雙鏈 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 任一者之正義股及反義股序列的核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸。

【0060】 於其他態樣中，該正義股及該反義股係包含互補性區域，該互補性區域係包含與 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、或 AD-70295.1 任

一者之正義股及反義股序列的核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸的至少 15 個連續核苷酸。

【0061】 於一態樣中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含 5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含 5'-磷酸酯模擬物之核苷酸。

【0062】 另一方面，本發明係提供用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內表現的組成物，該組成物係包含：(a) 第一雙股 RNAi 劑，係包括形成雙股區域之第一正義股及第一反義股，其中，該第一正義股之實質上全部核苷酸及該第一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該第一正義股係接合至附接於 3'-末端之配位子，以及，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；以及，(b) 第二雙股 RNAi 劑，係包括形成雙股區域之第二正義股及第二反義股，其中，該

第二正義股之實質上全部核苷酸及該第二反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該第二正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；其中，該第一及第二正義股係各自獨立包含選自由來自表 11、12、31、及 32 之任一正義序列所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)，以及，其中，該第一及第二反義股係各自獨立包含選自由表 11、12、31、及 32 之任一反義序列所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0063】 於一態樣中，該第一及第二正義股係各自獨立包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一正義序列所組成群組之序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0064】 於另一態樣中，該第一及第二反義股係各自獨立包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一反義序列所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0065】 於一態樣中，該第一及第二正義股之全部核苷酸及/或該第一及第二反義股之全部核苷酸係包含修飾。

【0066】 於一態樣中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核

苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含 5' -磷酸酯之核苷酸、以及包含 5' -磷酸酯模擬物之核苷酸。

【0067】 於一態樣中，該第一及第二 RNAi 劑係選自表 11、12、31、及 32 中提供之任一序列所組成的群組。

【0068】 於一態樣中，該第一及第二 RNAi 劑係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一者所組成的群組。

【0069】 於一態樣中，該第一及第二 RNAi 劑係選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、或 AD-70295.1 之任一者所組成的群組。

【0070】 一方面，本發明係提供雙股 RNAi 劑，其係包含表 11、12、31、32 之任一者列述的任一 RNAi 劑。

【0071】 於一態樣中，該劑係選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、

AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 所組成之群組。於另一態樣中，該劑係選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、或 AD-70295.1 所組成之群組。

【0072】 本發明亦提供包含本發明之雙股 RNAi 劑的載體及細胞。

【0073】 另一方面，本發明係提供包含本發明之雙股 RNAi 劑、本發明之組成物、或本發明之載體的醫藥組成物。

【0074】 於一態樣中，該雙股 RNAi 劑係於非緩衝溶液中給藥。於一態樣中，該非緩衝溶液係生理鹽水或水。

【0075】 於另一態樣中，該雙股 RNAi 劑係與緩衝溶液一起給藥。於一態樣中，該緩衝溶液係包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白(prolamine)、碳酸鹽、磷酸鹽、或其組合。於另一態樣中，該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝溶液(PBS)。

【0076】 一方面，本發明係提供抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之基因表現的方法。該方法係包括令該細胞與本發明之雙股 RNAi 劑、或本發明之組成物、或本發明之載體、或本發明之醫藥組成物接觸；以及，將所製造之細胞保持一段時間，該時間係足以獲得 HDV 基因之 mRNA 轉錄本的降解，從而抑制 HDV 基因於該細胞中之表現。

【0077】 一方面，本發明係提供抑制 D 型肝炎病毒 (HDV) 於細胞內之複製的方法。該方法係包括令該細胞與本發明之雙股 RNAi 劑、或本發明之組成物、或本發明之載體、或本發明之醫藥組成物接觸；以及，將所製造之細胞保持一段時間，該時間係足以獲得 HDV 基因之 mRNA 轉錄本的降解，從而抑制 HDV 基因於該細胞中之複製。

【0078】 於一態樣中，該細胞係位於個體體內。於一態樣中，該個體係人。

● 【0079】 於一態樣中，該個體係患有 HDV 相關之疾病。

【0080】 於一態樣中，HDV 基因表現被抑制了至少約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 98%、或約 100%。

● 【0081】 於一態樣中，HDV 於細胞內之複製被抑制了至少約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 98%、或約 100%。

【0082】 一方面，本發明係提供於感染有 HDV 之個體體內降低 D 型肝炎病毒 (HDV) DNA 之含量的方法。該方法係包括對該個體給藥治療有效量的本發明之雙股 RNAi 劑、或本發明之組成物、或本發明之載體、或本發明之醫藥組成物，從而降低 HDV DNA 於個體體內的含量。

【0083】 另一方面，本發明係提供於感染有 HDV 之個體體內降低 D 型肝炎病毒 (HDV) 抗原之含量的方法。該方法係包括對該個體給藥治療有效量的本發明之雙股

RNAi 劑、或本發明之組成物、或本發明之載體、或本發明之醫藥組成物，從而降低 HDV 抗原於個體體內的含量。大的 HDV 抗原之含量得以降低，小的 HDV 抗原之含量得以降低，或大的 HDV 抗原及小的 HDV 抗原兩者之含量皆得以降低。

【0084】 另一方面，本發明係提供降低感染有 HDV 之個體體內之 D 型肝炎病毒(HDV)病毒載量的方法。該方法係包括對該個體給藥治療有效量的本發明之雙股 RNAi 劑、或本發明之組成物、本發明之載體、或本發明之醫藥組成物，從而降低個體體內之 HDV 載量。

【0085】 一方面，本發明係提供治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)感染之個體的方法。該方法係包括對該個體給藥治療有效量的本發明之雙股 RNAi 劑、或本發明之組成物、或本發明之載體、或本發明之醫藥組成物，從而治療該個體。

【0086】 另一方面，本發明係提供治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)相關疾病之個體的方法。該方法係包括對該個體給藥治療有效量的本發明之雙股 RNAi 劑、或本發明之組成物、或本發明之載體、或本發明之醫藥組成物，從而治療該個體。

【0087】 於一態樣中，該 HDV 相關疾病係選自下列所組成之群組：B 型肝炎病毒感染、急性 B 型肝炎、急性 D 型肝炎、急性猛暴型 D 型肝炎、慢性 D 型肝炎、肝纖維化、末期肝病、肝細胞癌。

【0088】 一方面，本發明係提供治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)感染之個體的方法。該方法係包括對該個體給藥治療有效量的雙股 RNAi 劑，其中，該雙股 RNAi 劑係包含形成雙股之正義股及反義股，其中，該正義股係包含來自表 11、12、31、及 32 任一者之任一正義序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)，且該反義股係包含來自表 11、12、31、及 32 任一者之任一反義序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)，其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物，從而之治療該個體。

【0089】 於一態樣中，該正義股係包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一正義序列所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0090】 另一方面，該反義股係包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一反義序列所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0091】 於一態樣中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係包含修飾。

【0092】 於一態樣中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核

【0097】 一方面，本發明係提供治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)感染之個體的方法。該方法係包括對該個體給藥治療有效量的用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內表現之組成物。該組成物係包括：(a) 第一雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第一正義股及第一反義股，其中，該第一正義股之實質上全部核苷酸及該第一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該第一正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；以及，(b) 第二雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第二正義股及第二反義股，其中，該第二正義股之實質上全部核苷酸及該第二反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該第二正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；其中，該第一及第二正義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中之任一正義股所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)，以及，其中，該第一及第二反義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中之任一反義股所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)，從而治療該個體。

【0098】 於一態樣中，該第一及第二正義股係各自獨立包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一正義序列所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0099】 於另一態樣中，該第一及第二反義股係各自獨立包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一反義序列所組成群組之序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0100】 另一方面，本發明係提供治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)相關疾病之個體的方法。該方法係包括對該

個體給藥治療有效量的用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內表現之組成物。該組成物係包括：(a) 第一雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第一正義股及第一反義股，其中，該第一正義股之實質上全部核苷酸及該第一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該第一正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；以及，(b) 第二雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第二正義股及第二反義股，其中，該第二正義股之實質上全部核苷酸及該第二反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，其中，該第二正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及，其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；其中，該第一及第二正義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中之任一正義股所成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)，以及，其中，該第一及第二反義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中之任一反義股所成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)，從而治療該個體。

【0101】 於一態樣中，該第一及第二正義股係各自獨立包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、

AD-70244.1 、 AD-70272.1 、 AD-70228.1 、 AD-70255.1 、 AD-70278.1 、 AD-70295.1 、 AD-67200.1 、 AD-67211.1 、 AD-67199.1 、 AD-67202.1 、 AD-67208.1 、 AD-67210.1 、 AD-70259.1 、 AD-70267.1 、 AD-70272.1 、 AD-70271.1 、 AD-70268.1 、 AD-70269.1 、 AD-70232.1 、 AD-70256.1 、 AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一正義序列所組成群組的序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

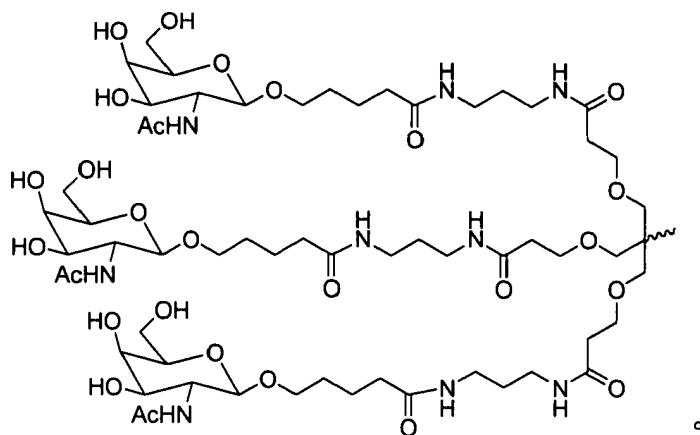
【0102】 於另一態樣中，該第一及第二反義股係各自獨立包含選自由 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1 、 AD-70272.1 、 AD-70228.1 、 AD-70255.1 、 AD-70278.1 、 AD-70295.1 、 AD-67200.1 、 AD-67211.1 、 AD-67199.1 、 AD-67202.1 、 AD-67208.1 、 AD-67210.1 、 AD-70259.1 、 AD-70267.1 、 AD-70272.1 、 AD-70271.1 、 AD-70268.1 、 AD-70269.1 、 AD-70232.1 、 AD-70256.1 、 AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一反義序列所組成群組之序列(或其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列一致的核苷酸序列)。

【0103】 於一態樣中，該第一及第二正義股之全部核苷酸及該第一及第二反義股之全部核苷酸係包含修飾。

【0104】 於一態樣中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)

核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含 5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含 5'-磷酸酯模擬物核苷酸。

【0105】 於一態樣中，該配位子係



【0106】 於一態樣中，該 RNAi 劑係如下方案所示接合至該配位子

mg/kg 至約 30 mg/kg 之劑量給藥。於另一態樣中，該雙股 RNAi 劑係以約 3 mg/kg 之劑量給藥。於一態樣中，該雙股 RNAi 劑係以約 10 mg/kg 之劑量給藥。

【0113】 於一態樣中，該雙股 RNAi 劑係以約 0.5 mg/kg 之劑量每週給藥兩次。

【0114】 於一態樣中，該雙股 RNAi 劑係以約 50 mg 至 200 mg 之固定劑量給藥。

【0115】 於一態樣中，該雙股 RNAi 劑係經皮下給藥。於另一態樣中，該雙股 RNAi 劑係經靜脈注射給藥。於另一態樣中，該劑係經肌肉注射給藥。

【0116】 於一態樣中，該 RNAi 劑係以兩劑或更多劑給藥。

【0117】 於一態樣中，該 RNAi 劑係以選自下列所組成群組之間隔給藥：每約 12 小時一次、每約 24 小時一次、每約 48 小時一次、每約 72 小時一次、及每約 96 小時一次。

【0118】 於一態樣中，該 RNAi 劑係每週給藥兩次。於另一態樣中，該 RNAi 劑係每兩週給藥一次。

【0119】 於一態樣中，本發明之方法復包括對個體給藥額外之治療劑。

【0120】 於一態樣中，該額外之治療劑係選自下列所組成之群組：抗病毒劑、逆轉錄酶抑制劑、免疫刺激劑、治療性疫苗、病毒進入抑制劑、抑制 HbsAg 之分泌或釋放的寡核苷酸、殼蛋白抑制劑、cccDNA 抑制劑、以 HBV 為靶向之雙股 iRNA 劑、及前述任意者之組合。

【0121】 於另一態樣中，本發明之方法復包括對個體給藥逆轉錄酶抑制劑。於再一態樣中，本發明之方法復包括對個體給藥逆轉錄酶抑制劑及免疫刺激劑。

【0122】 於一態樣中，該逆轉錄酶抑制劑係選自富馬酸替諾福韋酯(Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、替諾福韋艾拉酚胺(Tenofovir alafenamide)、拉米夫定(Lamivudine)、阿德福韋酯(Adefovir dipivoxil)、恩替卡韋(Entecavir, ETV)、替比夫定(Telbivudine)、及 AGX-1009 所成之群組。

【0123】 於一態樣中，該免疫刺激劑係選自聚乙二醇干擾素 α 2a (PEG-IFN- α 2a)、干擾素 α -2b、人類重組介白素-7、及類 Toll 受體 7 (TLR7)啟動子所組成之群組。

【0124】 於一態樣中，該以 HBV 為靶向之雙股 iRNA 劑係表 3、4、6、14、15、24、25、27、及 28 任一者中提供的任一劑。

【0125】 於另一態樣中，該劑係 AD-65403、AD-66810、或其組合。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0126】 本發明係提供 iRNA 組成物，其影響 D 型肝炎病毒(HDV)基因之 RNA 轉錄本的 RNA 誘導沉默複合物(RISC)介導之裂解。該基因可位於細胞內，該細胞係個體如人體內之細胞。使用此等 iRNA 可使哺乳動物體內相應基因(HDV 基因)之靶向 mRNA 降解。

【0127】 本發明之 RNAi 劑業經設計為以橫跨多個 HDV 支序群(clades)之 HDV 區域為靶向。

【0128】 本文亦提供以 HBV 為靶向之 RNAi 劑，且業經設計為藉由抑制超過一種 HBV 基因之表現而抑制 HBV 生命週期之全部步驟，如病毒之複製、組裝、分泌，及次病毒抗原之分泌。特別地，由於 HBV 基因組之轉錄係產生多順反子、重疊 RNA，本發明之以單一 HBV 基因為靶向的 RNAi 劑係對於大多數或全部 HBV 轉錄本產生顯著抑制。舉例而言，由於 HBV 基因組係轉錄為單個 mRNA，本發明之以 S 基因為靶向的 RNAi 劑將不僅對 S 基因表現產生抑制，亦將對「下游」逆轉錄酶基因之表現產生抑制。再者，本發明之 RNAi 劑業經設計為藉由以 HBV 結構性基因為靶向而抑制 HBV 病毒複製，從而令 HBV X 基因容許個體之免疫系統偵檢並因應 HBsAg 之存在而製造抗 HBV 抗體，以清除 HBV 感染。

【0129】 HDV 感染係需要 HB 感染的存在，本發明證明以 HDV 為靶向之 iRNA 可強力地調節 RNAi，產生對 HDV 基因表現的顯著抑制。再者，利用體外及體內試驗，本發明證明以 HBV 為靶向之 iRNA 可強力地調節 RNAi，產生對於超過一種 HBV 基因表現的顯著抑制，對於治療 HDV 感染亦有效。因此，藉由給藥以 HBV 及 HDV 之一者或兩者為靶向的 iRNA，包括此等 iRNA 之方法及組成物係有用於治療患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之個體。再者，本文所提供之組成物可用於患有 HBV 感染之個體，以防止

HDV 感染之發展。

【0130】 據此，本發明亦提供治療患有疾病之個體之方法，該個體將會受益於抑制或降低 HBV 基因之表現，如 HDV 感染；該方法係使用影響 HBV 基因之 RNA 轉錄本之 RNA 誘導沉默複合物(RISC)介導之裂解的 iRNA 組成物。

【0131】 特別地，本發明之非常低劑量的 iRNA 可專一且有效地介導 RNA 干擾(RNAi)，產生對於相應基因(HDV 基因)表現的顯著抑制。

【0132】 本發明之 iRNA 係包括 RNA 股(反義股)，其係具有長度為約 30 個或更少核苷酸之區域，如其長度為 15 至 30、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 個核苷酸，該區域係實質上與 HBV 基因之 mRNA 轉錄本之至少一部分互補。

【0133】 下述詳細說明書係揭露如何作成含有 iRNA 之組成物及使用該組成物抑制血管收縮素原基因之表現，以及用於治療患有將受益於抑制及/或降低 HDV 基因表現

之疾病之個體的組成物、用途及方法。

【0134】

I. 定義

為了更容易理解本發明，首先定義某些術語。此外，應注意，無論何時，當引述參數值之數值或範圍時，係傾向於介於所引述數值之間的該等數值及範圍亦為本發明之一部分。

【0135】 本文中使用的冠詞「一」係指稱該冠詞之語法賓語的一個或超過一個(亦即，至少一個)。舉例來說，「一元件」係意指一個元件或超過一個元件，如複數個元件。

【0136】 本文中所用之術語「包括」係意指短語「包括，但不限於」，且可與後者互換使用。

【0137】 除非上下文中明確指出者，本文中使用的術語「或」係意指術語「及/或」，且可與後者互換使用。

【0138】 本文中，與術語「HDV」可互換使用之「D型肝炎病毒」係指稱習知之非細胞病變性肝促DNA病毒，屬於肝病毒科。參見，如，Ciancio and Rizzetto, Nat. Rev. 11:68-71, 2014；Le Gal et al., Emerg. Infect. Dis. 12:1447-1450, 2006；以及，Abbas and afzal, World J. Hep., 5:666-675, 2013，上述全部藉由引用而併入。除非明確指出者，HDV係指稱HDV之全部殼蛋白及其變種。

【0139】 HDV係製造一種名為HDAg之蛋白質。其係呈現兩種形式：27kDa之大的HDAg(亦指稱為1HD及大

的 HDV 抗原)以及 24kDa 之小的 HDAg (亦指稱為 sHD 及小的 HDV 抗原)。兩種形式之 N-端一致，他們之區別在於大的 HDAg 之 C-端多了 19 個胺基酸。兩種同功型係自相同之閱讀框製造，該閱讀框通常僅製造小 HDAg。惟，藉由胞內酶腺苷去胺酶-1 將該終止密碼子變為 UCG，令其製造大 HDAg。儘管其序列之 90%均一致，這兩種蛋白質在感染進程之過程中扮演背離之角色。HDAg-S 係於感染之早期被製造，且進入細胞核並支援病毒複製。反之，HDAg-L 係於感染之晚期被製造，作為病毒複製之抑制劑，且為病毒粒子之組裝所需。

【0140】 HDV mRNA 序列之額外實例係可使用可公開獲取之資料庫如 GenBank、UniProt、及 OMIM 輕易獲取。

【0141】 本文中，術語「HDV」亦指稱該 HDV 基因組的天然產生 DNA 序列變異。

【0142】 本文中，與術語「HBV」可互換使用之「B 型肝炎病毒」係指稱習知之非細胞病變性肝促 DNA 病毒，屬於肝病毒科。

【0143】 HBV 基因組係部分雙股之環狀 DNA，具有重疊之閱讀框。

【0144】 存在有四種由 HBC 基因組編碼之習知基因，稱為 C、X、P、及 S。核心蛋白係藉由基因 C 編碼 (HBcAg)。B 型肝炎抗原(HBeAg)係由前核心(pre-C)蛋白質之蛋白水解處理而製造。DNA 聚合酶係由基因 P 編碼。基因 S 係編碼表面抗原(HBsAg)之基因。HBsAg 基因係一長的

開放閱讀框，但其含有三個「起始」(ATG)密碼子，該等密碼子將該基因分為三個節段，即 pre-S1、pre-S2、及 S。因為多個起始密碼子，製造了三個不同尺寸稱為大、中、及小(pre-S1 + pre-S2 + S、pre-S2 + S、或 S)之多肽。由基因 X 編碼之非結構性蛋白質的功能尚未得以完全理解，但該功能係與肝癌之發展相關且編碼有誘餌蛋白，而該誘餌蛋白係容許血液中的 HBsAg 隔絕抗 HBsAg 抗體並令感染性病毒粒子逃離免疫偵測。

【0145】 由 HBV 基因組編碼之蛋白質係包括：外殼蛋白 - i) 小型，B 型肝炎表面抗原(HBsAg)；ii) 中型，preS2 + HBsAg；iii) 大型，preS1 + preS2 + HBsAg；核殼體蛋白，B 型肝炎核心抗原(HBcAg)。B 型肝炎 e 抗原(HBeAg)係於 HBV 複製過程中製造之非結構性蛋白質，其與該核殼體 HBcAg 共享 90%胺基酸；以及，X 蛋白係非結構性蛋白質(HBx)，其在細胞質中之功能係活化多種信號通路，該等通路之多數係藉由胞質溶質鈣之調節而控制，且其在細胞核中之功能係透過與不同轉錄因子之直接交互作用來調整轉錄，並於某些例子中提升其結合至特定之轉錄元件。

【0146】 HBV 係少數於複製進程中使用逆轉錄酶的 DNA 病毒之一，該進程係涵蓋多個階段，包括進入、脫殼、及將病毒基因組輸送至細胞核。最初，HBV 基因組之複製係涵蓋生成 RNA 中間體，該中間體隨後經逆轉錄以製造 DNA 病毒基因組。

【0147】 當以 HBV 感染細胞時，病毒基因組鬆環

DNA(rcDNA)係經輸送入細胞核中並轉變為附加型(episomal)共價閉環 DNA(cccDNA)，其係作為病毒 mRNA 之轉錄模板。於轉錄及出細胞核後，細胞質病毒前基因組 RNA(pgRNA)與 HBV 聚合酶及衣殼蛋白組裝以形成核殼體，於該核殼體內，聚合酶催化逆轉錄得到負股 DNA，該負股 DNA 係接續拷貝為正股 DNA 以形成子代 rcDNA 基因組。隨後，成熟之核殼體以病毒包膜蛋白封裝以作為病毒體粒子排出，或穿入細胞核內透過細胞內 cccDNA 擴增途徑擴增 cccDNA 儲存器。cccDNA 係 HBV 複製循環之主要成分，且負責感染及病毒持續感染之確立。

【0148】 HBV 感染係產生下述兩種不同粒子之製造：1) HBV 病毒本身(或丹恩粒子(Dane particle))，其係包括自 HBcAg 組裝之病毒殼蛋白且由 HBsAg 覆蓋，並能再度感染細胞；以及 2) 亞病毒粒子(或 SVP)，其係類高密度脂蛋白粒子，由脂質、膽固醇、膽固醇酯及非感染性之小型及中型 B 型肝炎表面抗原 HBsAg 組成。對於所製造之每一病毒粒子，1,000 至 10,000 個 SVP 係釋放入血液中。此等 SVP (及其所攜帶之 HBsAg 蛋白)代表血液中病毒蛋白之壓倒性多數。受 HBV 感染之細胞亦分泌一種稱為 HBV e-抗原(HBeAg)之前核蛋白的可溶性蛋白質水解產物。

【0149】 業經確認，記為 A 至 H 之 8 種基因型之 HBV，係各自具有截然不同之地理分佈。該病毒係非細胞病變性病毒，且對於曝露於可能造成 6 個月肝病之 HBV 急性感染、或往往與進行性肝損傷相關之慢性 HBV 感染的結

果，病毒專一性細胞免疫係主要決定因素。

【0150】 術語「HBV」係包括 8 種基因型之 HBV (A 至 H) 的任一者。HBV 基因組之參考序列的胺基酸及完全編碼序列可於諸如 GenBank 編錄號 GI:21326584 (SEQ ID NO:1) 及 GI:3582357 (SEQ ID NO:3) 中找到。

【0151】 HBV mRNA 序列之額外實例可使用可公開獲取之資料庫如 GenBank、UniProt、及 OMIM 輕易獲取。

【0152】 本文中使用的術語「HBV」亦指稱 HBV 基因組之天然出現的 DNA 序列之變異體。

【0153】 本文中，「靶標序列」係指稱於 HDV 基因轉錄過程中形成之 mRNA 分子之核苷酸序列的連續部分，包括為初級轉錄產物之 RNA 加工產物的 mRNA。於一態樣中，該序列之靶標部分之長度係至少足以作為用於 iRNA 定向裂解之受質，該裂解係位於在 HDV 基因轉錄過程中形成之 mRNA 分子之核苷酸序列的部分或臨近該處。

【0154】 該靶標序列之長度可為自約 9 至 36 個核苷酸，例如，約 15 至 30 個核苷酸。舉例而言，該靶標序列之長度可係自約 15 至 30 個核苷酸、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 個核苷酸。處於上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦可視為本發明之一部分。

【0155】 本文中，術語「包含序列之股」係指稱包含核苷酸鏈之寡核苷酸，該核苷酸鏈係使用標準核苷酸命名法指稱之序列。

【0156】 通常，「G」、「C」、「A」、「T」、及「U」係各自分別表示含有鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶及尿嘧啶作為鹼基之核苷酸。惟，應理解，術語「核苷酸」或「核苷酸」亦可指稱經修飾之核苷酸，如下文進一步詳述者，或代理替換部分(參見，例如，表 2)。具有該技藝之人士應很好理解，鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤及尿嘧啶可經其他部分替換，而本質上不改變包含承載此替換部分之核苷酸之寡核苷酸的鹼基配對特性。舉例而言，並不限於，包含肌苷作為其鹼基之核苷酸可與含有腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶之核苷酸進行鹼基配對。因此，本發明之特徵係可藉由含有諸如肌苷之核苷酸替換 dsRNA 核苷酸序列內的含有尿嘧啶、鳥嘌呤、或腺嘌呤之核苷酸。於另一實例中，該寡核苷酸任意位置之腺嘌呤及胞嘧啶可分別經鳥嘌呤及尿嘧啶替換，以形成與靶標 mRNA 之 G-U 擺動鹼基配對(Wobble base pairing)。含有此等替換部分之序列係適用於本發明提出之組成物及方法。

【0157】 本文中可互換使用之術語「iRNA」、「RNAi 劑」、「iRNA 劑」、「RNA 干擾劑」，係指稱含有 RNA 之劑，該 RNA 係如本文中定義之術語，且該劑係介導經由 RNA 誘發沉默複合物(RISC)途徑之 RNA 轉錄本的靶標裂解。iRNA 係透過習知之 RNA 干擾(RNAi)途徑而主導 mRNA 的序列專一性降解。該 iRNA 調節，如抑制，HDV 基因(如，一種或多種 HDV 基因)於個體如哺乳動物個體之細胞內的表現。

● 【0158】 於一態樣中，本發明之 RNAi 劑係包括單股 RNA，該單股 RNA 與靶標 RNA 序列如 HDV 靶標 mRNA 序列交互作用，以主導靶標 RNA 之裂解。不欲受縛於理論，咸信，導入細胞內之長的雙股 RNA 係藉由習知為切丁酶(Dicer)之 III 型核酸內切酶裂解為 siRNA (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485)。切丁酶係一種類核糖核酸酶-III 酶，其將該 dsRNA 加工為具有 19 至 23 對鹼基對之特徵為鹼基 3'突出的短干擾 RNA (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363)。該等 siRNA 係隨後併入 RNA 誘發沉默複合物(RISC)中，其中，一個或多個解旋酶解開該 siRNA 雙鏈，令互補性反義股能引導靶標識別(Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309)。一旦結合至適宜之靶標 mRNA，RISC 內之一個或多個核酸內切酶裂解靶標以誘發沉默(Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188)。因此，於本發明之一方面，係關於細胞內產生之單股 RNA (siRNA)且促進 RISC 複合物之形成，以影響靶標基因如 HDV 基因之沉默。據此，本文

中，術語「siRNA」亦用來指稱如上揭之 RNAi。

【0159】 於另一態樣中，該 RNAi 劑可係單股 siRNA，其係引入細胞或有機體中以抑制靶標 mRNA。單股 RNAi 劑係結合至 RISC 核酸內切酶 Argonaute 2，其隨後裂解靶標 mRNA。該單股 siRNAs 通常係經化學修飾的 15 至 30 個核苷酸。單股 siRNA 之設計及測試係揭示於美國專利第 8,101,348 號及 Lima et al., (2012) Cell 150:883-894 中，各自之整體內容係藉由引用而併入本文。本文中揭示之任意反義核苷酸序列作為單股 siRNA 者可如本文中揭示者或如藉由 Lima et al., (2012) Cell 150:883-894 中揭示之方法經化學修飾者。

【0160】 於另一態樣中，本發明之組成物、用途及方法中使用之「iRNA」係雙股 RNA，且於本文中指稱為「雙股 RNAi 劑」、「雙股 RNA (dsRNA) 分子」、「dsRNA 劑」或「dsRNA」。術語「dsRNA」係指稱核糖核酸分子之複合物，具有包含兩個反平行且實質上互補之核酸股的雙鏈 (duplex) 結構，指稱為具有相對於靶標 RNA 即 HDV 基因的「正義」及「反義」取向。於本發明之某些態樣中，雙股 RNA (dsRNA) 係透過轉錄後基因沉默機制而觸發靶標 RNA 如 mRNA 之降解，本文中，該機制係指稱為 RNA 干擾或 RNAi。

【0161】 通常，dsRNA 分子之每一股的大多數核苷酸係核糖核苷酸，但如本文中詳述者，每一股或兩股亦可包括一個或多個非核糖核苷酸，如去氧核糖核苷酸及/或經修

飾之核苷酸。此外，如本說明書中使用者，「RNAi 劑」可包括具有化學修飾之核糖核苷酸；RNAi 劑可包括位於多個核苷酸處之實質性修飾。本文中，術語「經修飾之核苷酸」係指稱獨立具有經修飾之糖部分、經修飾之中間核苷酸鏈結、及/或經修飾之核酸鹼基的核苷酸。因此，術語經修飾之核苷酸係涵蓋中間核苷酸鏈結、糖部分或核酸鹼基之官能基或原子的取代、加成或移除。適用於本發明之劑的修飾係包括本文中揭露或該技藝中習知之全部類型的修飾。任意此等修飾，如用於 siRNA 類型分子者，係為用於本說明書及申請專利範圍靶標之「RNAi 劑」所涵蓋。

【0162】 該雙鏈區域可係允許所欲之靶標 RNA 透過 RISC 途徑進行專一性降解的任意長度，且其長度範圍可係自約 9 至 36 對鹼基對，如，約 15 至 30 對鹼基對之長度，舉例而言，約 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或 36 對鹼基對之長度，例如，約 15 至 30、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 對鹼基對之長度。介於上文引述範圍及長度之間的範圍及長度亦考慮為本發明之一部分。

【0163】 形成該雙鏈結構之兩股可係一個更大 RNA 分子的不同部位，或該等可係獨立之 RNA 分子。若該兩個係一個更大分子之部分，並藉由介於一股之 3' 端與形成該雙鏈結構之另一股之 5' 端之間的不間斷核苷酸鏈而連結，則該連結 RNA 鏈係指稱為「髮夾環圈」。髮夾環圈可包含至少一個未配對之核苷酸。於某些態樣中，該髮夾環圈可包含至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9、至少 10、至少 20、至少 23 或更多個未配對之核苷酸。

【0164】 若獨立之 RNA 分子包含 dsRNA 之實質上互補的兩股，則彼等分子不需要共價連結，但可以共價連結。若兩股係以除藉由介於一股之 3' 端與形成該雙鏈結構之另一股之 5' 端之間的不間斷核苷酸鏈之外的方式連結，則該連結結構係指稱為「連結子」。該等 RNA 股可具有相同或不同數目之核苷酸。鹼基對之最大數目係該 dsRNA 之最短股中核苷酸數減去該雙鏈中存在之任意突出。RNAi 除了包含該雙鏈結構外，亦可包含一個或多個核苷酸突出。

【0165】 於一態樣中，本發明之 RNAi 劑係具有 24 至 30 個核苷酸之 dsRNA，其係與靶標 RNA 序列如 HDV 靶標 mRNA 序列反應，以主導該靶標 RNA 之裂解。不欲受縛於理論，引入細胞中之長的雙股 RNA 係藉由認知為切丁酶

之 III 型核酸內切酶裂解為 siRNA (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485)。切丁酶係一種核糖核酸酶-III-類酶，將該 sRNA 加工為具有 19 至 23 對鹼基對之特徵為鹼基 3'突出的短干擾 RNA (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363)。該等 siRNA 係隨後併入 RNA 誘發沉默複合物(RISC)中，其中，一個或多個解旋酶解開該 siRNA 雙鏈，令互補性反義股能引導靶標識別(Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309)。一旦結合至適宜之靶標 mRNA，RISC 內之一個或多個核酸內切酶裂解靶標以誘發沉默(Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188)。

【0166】 本文中，術語「核苷酸突出」係指稱自 iRNA 如 dsRNA 之雙鏈結構突出的至少一個未配對之核苷酸。舉例而言，當 dsRNA 之一股的 3'端延伸超出另一股之 5'端時，則存在核苷酸突出，反之亦然。dsRNA 可包含至少一個核苷酸之突出；或者，該突出可包含至少兩個核苷酸、至少三個核苷酸、至少四個核苷酸、至少五個核苷酸、或更多。核苷酸突出可包含核苷酸/核苷酸類似物或由核苷酸/核苷酸類似物組成，該核苷酸/核苷酸類似物係包括去氧核苷酸/核苷酸。該(等)突出可位於正義股上、反義股上、或其任意組合上。再者，突出之該(等)核苷酸可存在於 dsRNA 之正義股或反義股之 5'端、3'端、或兩端。

【0167】 於一態樣中，dsRNA 之反義股係具有突出於 3' 端及/或 5' 端之 1 至 10 個核苷酸，如 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個核苷酸。

於一態樣中，dsRNA 之正義股係具有突出於 3' 端及/或 5' 端之 1 至 10 個核苷酸，如 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個核苷酸。於另一態樣中，該突出中之一個或多個核苷酸係經核苷酸硫代磷酸酯替換。

【0168】 「鈍」或「鈍端」係意指，於該雙股 RNAi 劑之該端不存在未配對之核苷酸，亦即，無核苷酸突出。「鈍端化」之 RNAi 劑係指其整體長度皆為雙股之 dsRNA，亦即，於該分子之每一端均無核苷酸突出。本發明之 RNAi 劑係包括於一端具有核苷酸突出之 RNAi 劑(亦即，具有一個突出及一個鈍端之劑)或於兩端皆具有核苷酸突出之 RNAi 劑。

【0169】 術語「反義股」或「引導股」係指稱 iRNA 如 dsRNA 之股，其係包括實質上與靶標序列如 HDV mRNA 互補之區域。本文中，「互補之區域」係指稱，該反義股上之實質上與一序列互補的區域，該序列係，舉例而言，靶標序列如本文中定義之 HDV 核苷酸序列。若互補性之區域與該靶標序列不完全互補，則誤配可處於該分子之中間或末端區域。通常，容忍度最大之誤配係位於末端區域，如該 iRNA 之 5' 末端及/或 3' 末端的 5、4、3、2、或 1 個核苷酸範圍內。於一態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑係包括位於反義股中之核苷酸誤配。於另一態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑係包括位於正義股中之核苷酸誤配。於一態樣中，該核苷酸誤配係位於，舉例而言，該 iRNA 之 3' 末端的 5、4、3、2、或 1 個核苷酸範圍內。於另一態樣中，

該核苷酸誤配係位於，舉例而言，該 iRNA 之 3' 末端核苷酸中。

【0170】 本文中，術語「正義股」或「隨從股」係指稱 iRNA 之股，其係包括實質上與反義股之區域互補的區域，該反義股係如本文中定義之術語者。

【0171】 本文中，術語「裂解區域」係指稱位於緊鄰該裂解位點的區域。該裂解位點係靶標上裂解出現之位點。於某些態樣中，該裂解區域係包含位於該裂解位點末端或緊鄰該裂解位點的三個鹼基。於某些態樣中，該裂解區域係包含位於該裂解位點末端或緊鄰該裂解位點的兩個鹼基。於某些態樣中，該裂解位點具體係出現於以反義股之核苷酸 10 及 11 為界的位點，且該裂解區域係包含核苷酸 11、12 及 13。

【0172】 本文中，除非明確指出者，當術語「互補性」用以敘述第一核苷酸序列關於第二核苷酸序列互補時，其係指稱包含該第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸於特定條件下與包含該第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸雜交並形成雙鏈結構的能力，如熟識該技藝之人士所理解者。此等條件可例如為嚴苛條件，其中，嚴苛條件可包括：400 mM NaCl、40 mM PIPES pH 6.4、1 mM EDTA、50°C 或 70°C、12 至 16 小時，之後洗滌(參見，如，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989)冷泉港實驗室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press))。可施用其他條件，如可在有機體內遭遇之生理學有關條件。

熟識該技藝之人士應能根據雜合核苷酸之最佳應用來確定兩個序列互補性測試之最適合條件設定。

【0173】 iRNA 內的互補性序列，如本文揭示之 dsRNA 內，係包括包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸，於該第一或第二核苷酸序列之整體長度上，存在兩個寡核苷酸或多核苷酸鹼基配對。則此等序列可指稱為相對於彼此「完全互補」。惟，本文中，若第一序列係指稱為相對於第二序列「實質上互補」，則兩個序列可係完全互補；或他們可在雜交為最多 30 對鹼基對時形成一對或多對，但通常不超過 5 對、4 對、3 對或 2 對之誤配鹼基對，同時保留在與其根本應用最相關之條件下雜交的能力，該等應用係諸如抑制經由 RISC 途徑之基因表現。惟，若兩個寡核苷酸被設計為在雜交時形成一個或多個單股突出，則測定互補性時，此等突出不應視為誤配。舉例而言，對於包含長度為 21 個核苷酸之寡核苷酸及長度為 23 個核苷酸之寡核苷酸的 dsRNA，其中，該較長之寡核苷酸係包含與該較短寡核苷酸完全互補之 21 個核苷酸的序列，就本文揭示之目標而言，該 dsRNA 仍可指稱為「完全互補」。

【0174】 本文中，「互補」序列亦可包括或完全由非瓦特生-克里克(Watson-Crick)鹼基對及/或自非天然核苷酸及經修飾之核苷酸形成的鹼基對所構成，只要可滿足上述關於雜交能力之需求即可。此等非瓦特生-克里克鹼基對係包括，但不限於，鳥糞嘌呤-尿嘧啶搖擺(G:U Wobble)或胡

思町(Hoogstein)鹼基配對。

【0175】本文中，術語「互補」、「完全互補」及「實質上互補」可用於有關 dsRNA 之正義股與反義股之間或 iRNA 劑之反義股與靶標序列之間的鹼基配對，可從其用途之上下文所理解。

【0176】本文中，與信使 RNA (mRNA)「至少部分地實質性互補」之多核苷酸，係指稱與該感興趣之 mRNA (如，編碼 HDV 基因之 mRNA)之鄰接部分實質性互補的多核苷酸。舉例而言，若序列係與編碼 HDV 基因之 mRNA 的非中斷部分實質上互補，則該多核苷酸係與 HDV mRNA 之至少一部分互補。

【0177】據此，於某些態樣中，本文中揭露之正義股多核苷酸及反義多核苷酸係與靶標 HDV 序列完全互補。於其他態樣中，本文中揭露之正義股多核苷酸及/或反義多核苷酸係與靶標 HDV 序列實質上互補，且係包含連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列係於其整體長度之至少約 80%與表 11、12、31 及 32 中任一序列之核苷酸序列的相對應區域互補或與表 11、12、31 及 32 中任一序列的片段互補，如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0178】於一態樣中，本發明之 RNAi 劑係包括正義股，該正義股係與靶標 HDV 序列實質上互補且係包含連續核苷酸序列，於其整體長度之至少約 80%係與表 11、12、

31 及 32 中任一序列之核苷酸序列的相對應價區域或表 11、12、31 及 32 中任一序列的片段互補，如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0179】 於另一態樣中，本發明之 RNAi 劑係包括反義股，該反義股係與靶標 HDV 序列實質上互補且係包含連續核苷酸序列，於其整體長度上之至少約 80%係與表 11、12、31 及 32 中任一序列之核苷酸序列的相對應區域或表 11、12、31 及 32 中任一序列的片段互補，如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0180】 於某些態樣中，本發明之 RNAi 劑係以 HBV 為靶標。於某些態樣中，該等劑係與靶標 HBV 序列完全互補。於其他態樣中，本文中揭露之正義股多核苷酸及/或反義多核苷酸係與靶標 HBV 序列實質上互補，且係包含連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列係於其整體長度之至少約 80%與本文中提供之以 HBV 為靶標之劑之任一核苷酸序列的相對應區域互補，如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0181】 於一態樣中，用於本發明中之以 HBV 為靶標之 RNAi 劑係包括正義股，該正義股係與靶標 HBV 序列

實質上互補，且係包含連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列係於其整體長度之至少約 80% 與本文中提供之以 HBV 為靶標之劑之任一核苷酸序列的相對應區域互補，如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99% 互補。

【0182】 於另一態樣中，用於本發明中之以 HBV 為靶標之 RNAi 劑係包括反義股，該反義股係與靶標 HBV 序列實質上互補，且係包含連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列係於其整體長度之至少約 80% 與本文中提供之以 HBV 為靶標之劑之任一核苷酸序列的相對應區域互補或與本文中提供之以 HBV 為靶標之劑之任一核苷酸序列的片段互補，如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99% 互補。

【0183】 通常，每一股之大部分核苷酸係核糖核苷酸，但如本文中詳細揭示者，每一股或兩股亦可包括一個或多個非核糖核苷酸，如去氧核糖核苷酸及/或經修飾之核苷酸。此外，「iRNA」可包括具有化學修飾之核糖核苷酸。此等修飾可包括本文中揭露或該技術領域中之全部類型的修飾。就本說明書及申請專利範圍之目的，任意此等修飾係用於 iRNA 分子者，係為「iRNA」所涵蓋。

【0184】 於本發明之一方面，用於本發明之方法及組成物之劑係單股反義 RNA 分子，其係經由反義抑制機制

抑制靶標 mRNA。該單股反義 RNA 分子係與靶標 mRNA 中之序列互補。該單股反義寡核苷酸可藉由與 mRNA 進行鹼基配對並物理性妨礙轉譯機制而以化學計量學方式抑制轉譯，參見 Dias, N. et al., (2002) Mol Cancer Ther 1:347-355。該單股反義 RNA 分子之長度可係約 15 至約 30 個核苷酸且具有與靶標序列互補之序列。舉例而言，該當反義 RNA 分子可包含一序列，該序列係來自本文揭示之任一反義序列的至少約 15、16、17、18、19、20 個以上連續核苷酸。

● 【0185】 本文中，「個體」係動物，如哺乳動物，包括靈長目動物(如人、非人靈長目動物如猴及黑猩猩)、非靈長目動物(如牛、豬、駱駝、駱馬、馬、山羊、兔、綿羊、倉鼠、豚鼠、貓、狗、大鼠、小鼠、馬及鯨)、或鳥(如，鴨或鵝)。於一態樣中，該個體係人，如正在治療或評估將會受益於 HDV 基因表現及/或複製下降之疾病、病症或症狀的人；處於將會受益於 HDV 基因表現及/或複製下降之疾病、病症或症狀風險下的人；患有將會受益於 HDV 基因表現及/或複製下降之疾病、病症或症狀的人；及/或正在接受對將會受益於 HDV 基因表現及/或複製下降之疾病、病症或症狀進行治療的人。

● 【0186】 本文中，術語「治療」(treating 或 treatment)係指稱有益或所欲之結果，包括但不限於，與不希望之 HDV 基因表現及/或 HDV 複製相關之一種或多種症候的緩解或改良。「治療」亦可意指相較於沒有治療時之存活預期延長存活。

【0187】 個體體內 HDV 基因表現及/或 HDV 複製、或疾病標記物、或症候之含量的上下文中，術語「較低」係指稱該含量之統計學顯著下降。該下降可係，舉例而言，至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、或更多，且較佳係可降至不具有此病症個別個體之正常可接受範圍內的含量。於某些態樣中，係將該靶標之表現正規化，亦即，降至不具有此病症個別個體之正常可接受範圍內的含量，例如，如 ALT 或 AST 之疾病標記物之含量係降至不具有此病症個別個體之正常可接受範圍內的含量。

【0188】 本文中，當術語「預防」(prevention 或 preventing)參照將會受益於 HDV 基因表現及/或複製下降的疾病、病症或其症狀而使用時，其係指稱個體將發展出與此疾病、病症或症狀相關之症候的可能性降低，該症候係諸如不希望的 HDV 感染之症候，如血清及/或肝臟 HDV ccc DNA 之存在、血清 HDV DNA 之存在、以及血清及/或肝臟 HDV 抗原之存在。

【0189】 本文中，「D 型肝炎病毒相關之疾病」或「HDV 相關之疾病」係由 HDV 感染及/或複製造成或與其相關之疾病或病症。術語「HDV 相關之疾病」係包括將會受益於 HDV 基因表現及/或複製之降低的疾病、病症或症狀。HDV 相關疾病之非限制性實例係包括，舉例而言，B

型肝炎病毒感染、急性 B 型肝炎、急性 D 型肝炎、急性猛暴型 D 型肝炎、慢性 D 型肝炎、肝纖維化、末期肝病、肝細胞癌。

【0190】本文中，「治療有效量」係欲以包括下述 RNAi 劑之量，當給藥至患者用於治療患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之個體時，該量係足以有效治療該疾病(如，藉由削弱、改良或維持現有疾病或疾病之一種或多種症候)。該「治療有效量」可依據下列改變：該 RNAi 劑、該劑如何給藥、該疾病及其嚴重性、及病史、年齡、體重、家族病史、基因構成、由 HDV 基因表現介導之病理進程的階段、先前治療或聯合治療的類型、以及，若存在之待治療之個體的其他個別特徵。

【0191】本文中，「預防有效量」係欲以包括下述 RNAi 劑之量，當給藥至尚未經歷或呈現 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之症候但可能易罹患該疾病的個體時，該量係足以預防或改良該疾病或該疾病之一種或多種症候。改良該疾病係包括減緩該疾病之病程或降低以後疾病發展之嚴重性。該「預防有效量」可依據下列改變：該 RNAi 劑、該劑如何給藥、罹患該疾病風險程度、及病史、年齡、體重、家族病史、基因構成、先前治療或聯合治療的類型、以及，若存在，待治療之個體的其他個別特徵。

【0192】「治療有效量」或「預防有效量」亦可包括 RNAi 劑之量，其在合理之利弊比之可應用於任意治療之下，產生預期的局部或系統性效果。用於本發明之方法

的 RNAi 劑可以給藥足夠量以產生可應用於此類治療之合理利弊比。

【0193】本文中，術語「樣本」係分離自個體之類似流體、細胞或組織的集合，以及個體體內存在之流體、細胞或組織。生物流體之實例係包括血液、血清及漿膜液、血漿、腦脊髓液、眼液、淋巴液、尿液、唾液等。組織樣本可包括來自組織、器官或局部區域之樣本。舉例而言，樣本可源自特定之器官、器官之部分、或該等器官內之流體或細胞。於某些態樣中，樣本可源自肝臟(如，整個肝臟或肝臟某部分或肝臟中某種類型之細胞如肝細胞)、視網膜或視網膜之部分(如，視網膜色素上皮細胞)、中樞神經系統或中樞神經系統之部分(如，腦室或脈絡叢)、或胰臟或胰臟之某些細胞或部分。於某些態樣中，「源自個體之樣本」係指稱自該個體獲得之腦脊髓液。於較佳之態樣中，「源自個體之樣本」係指稱自該個體抽取之血液或血漿。於進一步之態樣中，「源自個體之樣本」係指稱源自該個體之肝臟組織(或其次組成成分)或視網膜組織(或其次組成成分)。

【0194】

II. 本發明之 iRNA

本發明係提供 iRNA，其係抑制一種或多種 HDV 基因之表現。於一態樣中，該 iRNA 劑係包括雙股核糖核苷酸(dsRNA)分子，用於抑制 HDV 基因於細胞如個體如哺乳動物體內細胞中的表現，該哺乳動物係諸如患有 HDV 相關疾病如慢性 D 型肝炎的人。該 dsRNA 係包括具有互補性區域

之反義股，該互補性區域係與在 HDV 基因之表現中形成之 mRNA 的至少一部分互補。該互補性區域之長度係約 30 個核苷酸或更少(如，長度為約 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、或 18 個核苷酸或更少)。當與表現 HDV 基因之細胞接觸時，該 iRNA 將 HDV 基因(如，人、靈長目動物、非靈長目動物、或鳥類 HDV 基因)之表現抑制至少約 10%，如藉由諸如下述方法測試分析者：PCR 或基於分支鏈 DNA (bDNA)之方法、或基於蛋白質之方法如使用西方墨點法(Western Blotting)或流動細胞分析技術的免疫螢光分析。

【0195】 dsRNA 係包括兩股 RNA，該兩股係互補並於該 dsRNA 之使用條件下雜交以形成雙鏈結構。dsRNA 之一股(反義股)係包括互補性區域，該區域係與靶標序列實質上互補，且通常與後者完全互補。該靶標序列可選自在 HDV 基因之表現過程中形成的 mRNA 序列。另一股(正義股)係包括與該反義股互補之區域，故以適宜之條件合併該兩股時，兩股雜交並形成雙鏈結構。如本文中他處所揭示者及該技藝中習知者，亦包括 dsRNA 之互補序列作為單個核酸分子之自互補區域此點與分離之寡核苷酸相反。

【0196】 通常，該雙鏈結構之長度係界於 15 至 30 對鹼基對之間，如，界於 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 對鹼基對之長度。處於上文引述範圍及長度之間的範圍及長度亦包括為本發明之一部分。

● **【0197】** 同樣，該靶標序列之互補區域的長度係界於 15 至 30 個核苷酸之間，如，界於 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 個核苷酸之長度。處於上文引述範圍及長度之間的範圍及長度亦包括為本發明之一部分。

● **【0198】** 於某些態樣中，該 dsRNA 之長度係界於約 15 與約 20 個核苷酸之間，或約 25 與約 30 個核苷酸之間。通常，該 dsRNA 之長度足以作為切丁酶之受質。舉例而言，

該技藝中係習知，長度超過約 21 至 23 個核苷酸之 dsRNA 可作為切丁酶之受質。具有該技藝通常知識者應知悉，靶標用於裂解之 RNA 區域最常為較大 RNA 分子之一部分，該較大 RNA 分子一般為 mRNA 分子。當述及時，mRNA 靶標之「一部分」係 mRNA 靶標之連續序列，該連續序列之長度係足以作為 RNAi 所主導之裂解(亦即，透過 RISC 途徑之裂解)之受質。

【0199】 熟識該技藝者亦應知悉，該雙鏈區域係 dsRNA 之主要功能部位，如約 9 至 36 鹼基對之雙鏈區域，如約 10 至 36、11 至 36、12 至 36、13 至 36、14 至 36、15 至 36、9 至 35、10 至 35、11 至 35、12 至 35、13 至 35、14 至 35、15 至 35、9 至 34、10 至 34、11 至 34、12 至 34、13 至 34、14 至 34、15 至 34、9 至 33、10 至 33、11 至 33、12 至 33、13 至 33、14 至 33、15 至 33、9 至 32、10 至 32、11 至 32、12 至 32、13 至 32、14 至 32、15 至 32、9 至 31、10 至 31、11 至 31、12 至 31、13 至 32、14 至 31、15 至 31、15 至 30、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 鹼基對之雙鏈區域。因此，於一態樣中，就加工成以所欲之待裂解 RNA 為靶標且具有諸如 15 至 30 對鹼基對的功能性雙鏈而言，以具有大於 30 對鹼基對之雙鏈區域的 RNA 分子或 RNA 分子之複合物作為 dsRNA。因此，具有該技藝通常知識者應知悉，於一態樣中，miRNA 係 dsRNA。於另一態樣中，dsRNA 係非天然發生之 miRNA。於另一態樣中，可用於靶標 HDV 基因表現之 iRNA 劑，並未藉由較大 dsRNA 之裂解而於靶標細胞中生成。

【0200】 如本文中揭示之 dsRNA 可復包含一個或多個單股核苷酸突出，如，1、2、3、或 4 個核苷酸。相對於鈍端之 dsRNA，具有至少一個核苷酸突出者可具有意外傑出之抑制特性。核苷酸突出可包含或其組成為核苷酸/核苷酸類似物，係包括去氧核苷酸/核苷酸。該突出可位於正義股、反義股或其任意組合。再者，突出之核苷酸可存在於 dsRNA 之反義股或正義股之任一者的 5'-端、3'-端或兩端。

【0201】 dsRNA 可藉由如下文進一步討論之該技藝中習知之標準方法合成，如使用自動 DNA 合成儀如可自諸如生物研究公司(Biosearch)、應用生物系統公司(Applied Biosystems, Inc.)商購者。

【0202】 本發明之 iRNA 化合物可使用兩步驟之製程製備。首先，獨立製備該雙股 RNA 分子之各股。隨後，黏合組成股。該 siRNA 化合物之各股可使用溶液相或固相有機合成法或兩者製備。有機合成法之優點係具有可輕易製

備包含非天然或經修飾之核苷酸之寡核苷酸股。本發明之單股寡核苷酸可使用溶液相或固相有機合成法或兩者製備。

【0203】 一方面，本發明之 dsRNA 係包括至少兩個核苷酸序列，即正義序列及反義序列。該正義股係選自表 11、12、31、及 32 任一者中提供之序列所組成的群組，且該正義股之對應反義股係選自表 11、12、31、及 32 任一者中提供之序列所組成的群組。於此方面，兩個序列之一者係與該兩個序列之另一者互補，且該等序列之一者係與在 HDV 基因之表現中產生的 mRNA 序列實質上互補。如是，於此方面，dsRNA 將包括兩個寡核苷酸，其中，一個寡核苷酸係揭示於表 11、12、31、及 32 任一者中之正義股，且第二個寡核苷酸係揭示於表 11、12、31、及 32 任一者中之正義股的對應反義股。於一態樣中，該 dsRNA 之實質上互補序列係包含於分離之寡核苷酸。於另一態樣中，該 dsRNA 之實質上互補序列係包含於同一寡核苷酸。

【0204】 應理解，儘管表 12 及 32 中之某些序列係揭示為經修飾及/或接合序列，但本發明之 iRNA 的 RNA，如本發明之 dsRNA，可包含表 11、12、31、及 32 任一者中詳述之任一序列，該序列係未經修飾、未經接合、及/或經不同於該等表中揭示者之修飾及/或接合。

【0205】 熟識該技藝者應了解，具有界於約 20 至 23 對鹼基對如 21 對鹼基對之雙鏈結構 dsRNAs 業經被譽為在誘發 RNA 干擾中尤其有效(Elbashir et al., EMBO 2001,

20:6877-6888)。惟，其他人業經發現更短或更長之 RNA 雙鏈結構亦有效(Chu and Rana (2007) RNA 14:1714-1719; Kim et al. (2005) Nat Biotech 23:222-226)。於上揭之態樣中，憑藉於表 11、12、31、及 32 任一者中提供之寡核苷酸序列的性質，本文所揭示之 dsRNA 可包括至少一股長度至少為 21 個核苷酸的股。可合理預期，具有表 11、12、31、及 32 任一者中一個序列僅在其一端或兩端減去少數核苷酸的更短雙鏈仍與上揭之 dsRNA 同樣有效。故，具有源自表 11、12、31、及 32 任一者中一個序列之至少 15、16、17、18、19、20 以上連續核苷酸之序列，且其抑制 HDV 表現之能力與包含該完整序列之 dsRNA 相差不超過約 5、10、15、20、25、或 30%抑制性的 dsRNA，係包括為本發明之範疇內。

【0206】 此外，於表 11、12、31、及 32 任一者中提供之 RNA 係在 HDV 轉錄中識別對 RISC 介導之裂解敏感的位點。如是，本發明之進一步特徵係其靶標處於此等位點之一者內的 iRNA。本文中，若 iRNA 促進轉錄本於特定位點內之裂解，則稱該 iRNA 之靶標係處於 RNA 轉錄本之特定位點內。此 iRNA 通常將包括來自表 11、12、31、及 32 任意中提供之一個序列的至少約 15 個連續核苷酸，且與取自與 HDV 基因中所選序列之連續區域的其他核苷酸序列偶合。

【0207】 儘管靶標序列之長度通常為約 15 至 30 個核苷酸，但此範圍內具體序列對於定向任意指定靶標 RNA 之

裂解的適用性存在較大變動。本文中列出之多種套裝軟體及指南係提供鑒定對於指定基因靶標之最佳靶標序列的指引，但亦可採取實證途徑，係將指定尺寸(作為非限制性實例為 21 個核苷酸)之「窗」或「罩」事實上或象征性(包括，例如，經由電腦模擬)地置於靶標 RNA 序列上以鑒定該尺寸範圍內之序列可否作為靶標序列。藉由將該序列「窗」朝初始靶標序列位置之上游或下游漸進式移動一個核苷酸，可鑒定下一個潛在之靶標序列，直至對於任意所選擇之指定靶標尺寸鑒定可能序列之完整套組。本製程與系統性合成偶合並測試經鑒定之序列(使用本文中揭示或該技藝中習知之測試分析)以鑒定彼等序列，來鑒定當以 iRNA 劑進行靶向操作時，彼等最適合用於判別介導的靶標基因表現之最佳抑制性之 RNA 序列。因此，儘管所鑒定之表 11、12、31、及 32 任一者中之序列，係表示有效之靶標序列，仍考慮藉在指定序列上游或下游逐一移動一個核苷酸來「移動窗」，可達成對於具有相同或更佳之抑制特徵之序列的鑒定。

【0208】 再者，考慮到對於所鑒定之任意序列，如表 11、12、31、及 32 任一者中者，可藉由系統性加入或移除核苷酸以生成更長或更短序列，並藉由令更長或更短尺寸之窗從靶標 RNA 之該點處向上游或下游前進而測試彼等序列，從而達成進一步之優化。再一次，將此生成新備選靶標的途徑與測試基於在該技藝中習知及/或本文中揭示之抑制測試分析中的彼等靶標序列之 iRNA 有效性測

試聯合，可進一步改善抑制效率。再者，藉由，例如，如本文中揭示或該技藝中習知者而引入經修飾之核苷酸、加入或改變突出、或其他該技藝中習知及/或本文中討論之修飾，可調節此等最優化序列以進一步優化該分子(如，增加血清安定性或循環半衰期、增加熱安定性、增強跨膜遞送、以特定位置或細胞類型為靶標、增加與沉默途徑酶之反應、增加自胞內體之釋放)為表現抑制劑。

【0209】 本文中揭示之 iRNA 可含有一個或多個與該靶標序列之誤配。於一態樣中，本文中揭示之 iRNA 係含有不超過 3 個誤配。若該 iRNA 之反義股含有與靶標序列之誤配，則較佳係誤配區不位於互補區域之中心。若該 iRNA 之反義股含有與該靶標序列之誤配，則較佳係該誤配被限制為處於自互補區域之 5' -端或 3' -端起之最後 5 個核苷酸內。舉例而言，對於與 HDV 基因之區域互補的 23 個核苷酸之 iRNA 劑，通常係於中央 13 個核苷酸內不含有任何誤配。本文中揭示之方法或該技藝中習知之方法可用以確定，含有與靶標序列誤配之 iRNA 是否有效抑制 HDV 基因之表現。具有誤配之 iRNA 對於抑制 HDV 基因表現之效率考量係重要者，尤其若已知 HDV 基因中互補性之特定區域在該群落內之具有多形序列變異時。

【0210】

III. 本發明之經修飾的 iRNA

於一態樣中，本發明之 iRNA 的 RNA 如 dsRNA 係未經修飾，且並不包含例如該技藝中習知及本文中揭示之化學

修飾及/或接合。於另一態樣中，本發明之 iRNA 的 RNA 如 dsRNA 係經化學修飾以提升安定性或其它有益特性。於本發明之某些態樣中，本發明之 iRNA 的實質上全部核苷酸均經修飾。於本發明之態樣中，本發明之 iRNA 的全部核苷酸皆係本發明之經修飾之 iRNA，其中，「實質上全部核苷酸係經修飾」指大多數但並非全部經修飾，且可包括不超過 5、4、3、2、或 1 個未修飾之核苷酸。

【0211】 本發明中所述特徵之核苷酸可藉由該技藝中良好構建之方法合成及/或修飾，如 *Current protocols in nucleic acid chemistry*, Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA 中揭示者，該文獻係藉由引用而併入本文。修飾係包括，舉例而言，終端修飾如 5' -端修飾(磷酸化、接合、反轉鏈結)或 3' -端修飾(接合、DNA 核苷酸、反轉鏈結等)；鹼基修飾，如以安定化之鹼基、去安定化之鹼基、或與配偶體之擴展鹼基配對的鹼基替換，鹼基移除(去鹼基核苷酸)、或接合之鹼基；糖修飾(如，於 2' -位或 4' -位)或糖替換；及/或骨幹修飾，包括磷酸二酯鏈結之修飾或替換。可用於本文中揭示之態樣中之 iRNA 化合物的具體事例係包括，但不限於，含有經修飾之骨幹或沒有天然核苷酸間鏈結的 RNA。具有經修飾骨幹的 RNA 係包括，彼等於骨幹中並不具有磷原子者，以及其他。對於本說明書之目的，且該技藝中時有參考者，於其核苷酸間骨幹中並不具有磷原子之經修飾 RNA 亦可視為寡核苷酸。於某些態樣中，經修飾之 iRNA 將於其核

苷酸間骨幹中具有磷原子。

【0212】 經修飾之 RNA 骨幹係包括，舉例而言，硫代磷酸酯類、對掌性硫代磷酸酯類、二硫磷酸酯類、磷酸三酯類、胺基烷基磷酸三酯類、包括 3'-伸烷基磷酸酯類及對掌性磷酸酯類之甲基及其他烷基磷酸酯類、次磷酸酯類、包括 3'-胺基磷醯胺類及胺基烷基磷醯胺類之磷醯胺類、硫磷醯胺類、硫代羰基烷基磷酸酯類、硫代羰基磷酸三酯類、及具有正常 3'-5'鏈結之硼代磷酸酯類、此等 2'-5'-鏈結之類似物、以及彼等具有反向極性者，其中相鄰之核苷酸單元對係鏈結為 3'-5'連接 5'-3'或 2'-5'連接 5'-2'。亦包括各種鹽類、混合鹽類及游離酸形式。

【0213】 教示上揭含磷鏈結之製備的代表性美國專利係包括，但不限於，第 3,687,808 號、第 4,469,863 號、第 4,476,301 號、第 5,023,243 號、第 5,177,195 號、第 5,188,897 號、第 5,264,423 號、第 5,276,019 號、第 5,278,302 號、第 5,286,717 號、第 5,321,131 號、第 5,399,676 號、第 5,405,939 號、第 5,453,496 號、第 5,455,233 號、第 5,466,677 號、第 5,476,925 號、第 5,519,126 號、第 5,536,821 號、第 5,541,316 號、第 5,550,111 號、第 5,563,253 號、第 5,571,799 號、第 5,587,361 號、第 5,625,050 號、第 6,028,188 號、第 6,124,445 號、第 6,160,109 號、第 6,169,170 號、第 6,172,209 號、第 6,239,265 號、第 6,277,603 號、第 6,326,199 號、第 6,346,614 號、第 6,444,423 號、第 6,531,590 號、第 6,534,639 號、第 6,608,035 號、第 6,683,167 號、第 6,858,715 號、第

6,867,294 號、第 6,878,805 號、第 7,015,315 號、第 7,041,816 號、第 7,273,933 號、第 7,321,029 號、及第 RE39464 號美國專利，該等專利之各自整體內容係藉由引用而併入本文。

【0214】 其內部不包括磷原子之經修飾的 RNA 骨幹係具有藉由短鏈烷基或環烷基核苷酸間鏈結、經混合之雜原子及烷基或環烷基核苷酸間鏈結、或一個或多個短鏈雜原子或雜環核苷酸間鏈結而形成的骨幹。此等係包括彼等具有下列者：N-嗎啉基鏈結(部分自核苷酸之糖部分體形成)；矽氧烷骨幹；硫醚、亞砷及砷骨幹；甲醯乙醯基及硫甲醯乙醯基骨幹；亞甲基甲醯乙醯基及硫甲醯乙醯基骨幹；含烯烴骨幹；胺基磺酸酯骨幹；亞甲基亞胺基及亞甲基胍基骨幹；磺酸酯及磺醯胺骨幹；醯胺骨幹；及其他具有混合 N、O、S 及 CH₂ 組成份者。

【0215】 教示上揭寡核苷酸之製備的代表性美國專利係包括，但不限於，第 5,034,506 號、第 5,166,315 號、第 5,185,444 號、第 5,214,134 號、第 5,216,141 號、第 5,235,033 號、第 5,64,562 號、第 5,264,564 號、第 5,405,938 號、第 5,434,257 號、第 5,466,677 號、第 5,470,967 號、第 5,489,677 號、第 5,541,307 號、第 5,561,225 號、第 5,596,086 號、第 5,602,240 號、第 5,608,046 號、第 5,610,289 號、第 5,618,704 號、第 5,623,070 號、第 5,663,312 號、第 5,633,360 號、第 5,677,437 號、及第 5,677,439 號美國專利，該等專利各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0216】 於其他態樣中，適宜之 RNA 模擬物係考慮

用於 iRNA 中，其中，核苷酸單元之糖及核苷酸間鏈結兩者即骨幹係經新穎基團替換。該等鹼基單元係經維持，用來與適合之核苷酸靶標化合物雜交。一種此類寡聚化合物，業經顯示為具有優異雜交特性之 RNA 模擬物，係指稱為肽核苷酸(PNA)。於 PNA 化合物中，RNA 之糖骨幹係經含有醯胺之骨幹特別是胺基乙基甘胺酸替換。核酸鹼基被保留，且直接或間接鍵結至該骨幹之醯胺部分的氮雜氮原子。教示 PNA 化合物之製備的代表性美國專利係包括，但不限於，美國專利案第 5,539,082 號、第 5,714,331 號及第 5,719,262 號，該等專利各自之整體內容係藉由引用而併入本文。舉例而言，適用於本發明之 iRNA 中的額外之 PNA 化合物係揭示於 Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500 中。

【0217】 本發明中所述特徵之某些態樣係包括具有硫代磷酸酯骨幹之 RNA 及具有雜原子骨幹之寡核苷酸，該等骨幹尤其為上文引用之第 5,489,677 號美國專利之 --CH₂--NH--CH₂--、--CH₂--N(CH₃)--O--CH₂-- [稱為亞甲基(甲基亞胺基)或 MMI 骨幹]、--CH₂--O--N(CH₃)--CH₂--、--CH₂--N(CH₃)--N(CH₃)--CH₂-- 及 --N(CH₃)--CH₂--CH₂-- [其中，天然磷酸二酯骨幹係以 --O--P--O--CH₂-- 為代表]，以及上文引用之第 5,602,240 號美國專利之醯胺骨幹。於某些態樣中，本文中所述特徵之 RNA 係具有上文引用之第 5,034,506 號美國專利的 N-嗎啉基骨幹。

【0218】 經修飾之 RNA 亦可含有一個或多個經取代

之糖部分。本文中所述特徵之 iRNA，如 dsRNA，包括在 2'-位具有下列之一者：OH；F；O-、S-、或 N-烷基；O-、S-、或 N-烯基；O-、S-或 N-炔基；或 O-烷基-O-烷基，其中，該烷基、烯基及炔基可為經取代或未經取代之 C₁ 至 C₁₀ 烷基或 C₂ 至 C₁₀ 烯基及炔基。例示性適宜之修飾係包括 O[(CH₂)_nO]_mCH₃、O(CH₂)_nOCH₃、O(CH₂)_nNH₂、O(CH₂)_nCH₃、O(CH₂)_nONH₂、及 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂，其中，n 及 m 係自 1 至約 10。於其他態樣中，dsRNA 係於 2'-位置包括下列之一者：C₁ 至 C₁₀ 低級烷基、經取代之低級烷基、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、雜環烷基、雜環烷芳基、胺基烷基胺基、多烷基胺基、經取代之矽基、RNA 裂解基、報導了基團、嵌入劑、用於改善 iRNA 之藥物動力學特性的基團、或用於改善 iRNA 之藥物動力學特性的基團、及其他具有相似特性之取代基。於某些態樣中，該修飾係包括 2'-甲氧基乙氧基 (2'-O--CH₂CH₂OCH₃，亦認知為 2'-O-(2-甲氧基乙基)或 2'-MOE)(Martin et al., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504)，亦即，烷氧基-烷氧基。另一例示性修飾係 2'-二甲基胺基氧基乙氧基，亦即，O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ 基，亦認知為 2'-DMAOE，其如下文實施例中揭示者；以及 2'-二甲基胺基乙氧基乙氧基(該技藝中亦認知為 2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基或 2'-DMAEOE)，亦即，2'-O--CH₂--O--CH₂--N(CH₂)₂。

【0219】 其他修飾係包括 2'-甲氧基(2'-OCH₃)、2'-胺

基丙氧基(2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂)及 2'-氟(2'-F)。亦可於 iRNA 之 RNA 之其他位置進行類似之修飾，特別是 3'末端核苷酸上或 2'-5'鏈結 dsRNA 中糖之 3'位置，以及 5'末端核苷酸之 5'位置。iRNA 亦可具有糖模擬物，如替代呋喃戊糖之環丁基。教示此等經修飾之糖之製備的代表性美國專利係包括，但不限於，第 4,981,957 號；第 5,118,800 號；第 5,319,080 號；第 5,359,044 號；第 5,393,878 號；第 5,446,137 號；第 5,466,786 號；第 5,514,785 號；第 5,519,134 號；第 5,567,811 號；第 5,576,427 號；第 5,591,722 號；第 5,597,909 號；第 5,610,300 號；第 5,627,053 號；第 5,639,873 號；第 5,646,265 號；第 5,658,873 號；第 5,670,633 號；及第 5,700,920 號美國專利，該等專利之某些係通常與本申請共有。前述專利各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0220】 iRNA 亦可包括核酸鹼基(該技藝中一般簡稱為「鹼基」)修飾或取代。本文中，「未經修飾」或「天然」核酸鹼基係包括嘌呤鹼基腺嘌呤(A)及鳥嘌呤(G)，以及嘧啶鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)。經修飾之核酸鹼基係包括其他合成性及天然核酸鹼基，如去氧胸腺嘧啶(dT)；5-甲基胞嘧啶(5-me-C)；5-羥甲基胞嘧啶；黃嘌呤；次黃嘌呤；2-胺基腺嘌呤；腺嘌呤及鳥嘌呤之 6-甲基及其他烷基衍生物；腺嘌呤及鳥嘌呤之 2-丙基及其他烷基衍生物；2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶、及 2-硫胞嘧啶；5-鹵尿嘧啶及胞嘧啶；5-丙炔基尿嘧啶及胞嘧啶；6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶、及胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)；4-硫尿

嘧啶；8-鹵、8-胺基、8-巰基、8-硫烷基、8-羥基及其他8-經取代之腺嘌呤及鳥嘌呤；5-鹵，特別是5-溴、5-三氟甲基及其他5-經取代之尿嘧啶及胞嘧啶；7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤；8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤；7-去氮雜鳥嘌呤及7-去氮雜腺嘌呤；及3-去氮雜鳥嘌呤及3-去氮雜腺嘌呤。進一步之核酸鹼基係包括彼等於美國專利案第3,687,808號中揭示者；彼等於 *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008 中揭示者；彼等於 *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990 中揭示者；彼等由 Englisch 等人於 *Angewandte Chemie, International Edition*, 1991, 30, 613 中揭示者；以及彼等由 Sanghvi, Y S. 於 Chapter 15, *dsRNA Research and Applications*, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993 中揭露者。此等核酸鹼基之某些係特別有用於增加本發明中所述特徵之寡聚化合物的結合親和性。此等係包括5-經取代之嘧啶；6-氮雜嘧啶；及N-2、N-6及O-6經取代之嘌呤，包括2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶及5-丙炔基胞嘧啶。業經顯示，5-甲基胞嘧啶取代係將核酸雙鏈安定性增加 0.6-1.2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., *dsRNA Research and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278)，且為鹼基取代實例，特別是當與2'-O-甲氧基乙基糖修飾合併時，此效應尤其明

顯。

【0221】 教示上文標註之某些經修飾之核酸鹼基以及其他經修飾之核酸鹼基之製備的代表性美國專利係包括，但不限於，上文標註之第 3,687,808 號；第 4,845,205 號；第 5,130,30 號；第 5,134,066 號；第 5,175,273 號；第 5,367,066 號；第 5,432,272 號；第 5,457,187 號；第 5,459,255 號；第 5,484,908 號；第 5,502,177 號；第 5,525,711 號；第 5,552,540 號；第 5,587,469 號；第 5,594,121, 5,596,091 號；第 5,614,617 號；第 5,681,941 號；第 5,750,692 號；第 6,015,886 號；第 6,147,200 號；第 6,166,197 號；第 6,222,025 號；第 6,235,887 號；第 6,380,368 號；第 6,528,640 號；第 6,639,062 號；第 6,617,438 號；第 7,045,610 號；第 7,427,672 號；及第 7,495,088 號美國專利，該等專利之各自整體內容係藉由引用而併入本文。

【0222】 iRNA 之 RNA 亦可經修飾以包括一個或多個雙環糖部分。「雙環糖」係藉由兩個原子之橋接而修飾之呋喃糖環。「雙環核苷」(「BNA」)係具有糖部分之核苷，該糖部分係包含連結該糖環之兩個碳原子的橋，從而形成雙環系統。於某些態樣中，該橋係鏈結該糖環之 4' -碳與 2' -碳。因此，於一些態樣中，本發明之劑可包括一個或多個鎖核苷酸(LNA)。鎖核苷酸係具有經修飾之核糖部分的核苷酸，其中，該核糖部分係包含連接 2'與 4'碳之橋連。換言之，LNA 係包含具有 4'-CH₂-O-2'橋之雙環糖部分的核苷酸。此結構係有效地將該核糖「鎖」為 3'-內結構構形。業

經顯示，將鎖核苷酸加至 siRNA 係增加 siRNA 於血清中之安定性，並降低脫靶效應(Elmen, J. et al., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447；Mook, OR. et al., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843；Grunweller, A. et al., (2003) *核酸 s Research* 31(12):3185-3193)。用於本發明之多核苷酸之雙環核苷的實例係包括而不限於，包含界於 4' 與 2' 核糖基環原子間之橋的核苷。於某些態樣中，本發明之反義多核苷酸劑係包括一個或多個包含 4' 至 2' 橋之雙環核苷。此等 4' 至 2' 橋雙環核苷的實例係包括，但不限於，4' -(CH₂)-O-2' (LNA)；4' -(CH₂)-S-2'；4' -(CH₂)₂-O-2' (ENA)；4' -CH(CH₃)-O-2' (亦指稱為「約束性乙基」或「cEt」)及 4' -CH(CH₂OCH₃)-O-2' (及其類似物；參見，例如美國專利案第 7,399,845 號)；4' -C(CH₃)(CH₃)-O-2' (及其類似物；參見，例如美國專利案第 8,278,283 號)；4' -CH₂-N(OCH₃)-2' (及其類似物；參見，例如美國專利案第 8,278,425 號)；4' -CH₂-O-N(CH₃)-2' (參見，例如美國專利公開案第 2004/0171570 號)；4' -CH₂-N(R)-O-2'，其中，R 係 H、C₁-C₁₂ 烷基、或保護基(參見，例如美國專利案第 7,427,672 號)；4' -CH₂-C(H)(CH₃)-2' (參見，例如，Chattopadhyaya et al., *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134)；以及 4' -CH₂-C(-CH₂)-2' (及其類似物；參見，例如美國專利案第 8,278,426 號)。前述者各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0223】 教示經鎖核酸核苷酸之製備的額外代表性

美國專利及美國專利公開案係包括，但不限於，下列：第 6,268,490 號；第 6,525,191 號；第 6,670,461 號；第 6,770,748 號；第 6,794,499 號；第 6,998,484 號；第 7,053,207 號；第 7,034,133;7,084,125 號；第 7,399,845 號；第 7,427,672 號；第 7,569,686 號；第 7,741,457 號；第 8,022,193 號；第 8,030,467 號；第 8,278,425 號；第 8,278,426 號；第 8,278,283 號；US 2008/0039618；及 2009/0012281 號美國專利，該等專利各自之整體內容係藉由引用併入本文。

● 【0224】 前述雙環核苷之任意者可製備為具有一種或多種立體化學化學糖組態，該等組態係包括，舉例而言， α -L-呋喃核糖及 β -D-呋喃核糖(參見，國際公開案案號 WO 99/14226)。

● 【0225】 iRNA 之 RNA 亦可經修飾以包括一個或多個約束性乙基核苷酸。本文中，「約束性乙基核苷酸」或「cEt」係包含雙環糖部分之經核酸，該糖部分係包含 4'-CH(CH₃)-O-2'橋。於一態樣中，約束性核苷酸係 S 構形，本文中指稱為「S-cEt」。

【0226】 本發明之 iRNA 亦可包括一種或多種「構形限定核苷酸」(「CRN」)。CRN 係核苷酸類似物，其係具有連結核糖之 C2' 與 C4' 碳或核糖之 C3 與 -C5' 碳的連結子。CRN 係將核糖環鎖定為適宜之構形，並增加 mRNA 之雜交親和性。該連結子之長度係足以將氧置於對於安定性及親和性最優的位置，導致核糖環更少起皺。

【0227】 教示上文標註之某些 CRN 之製備的代表性

專利公開案係包括，但不限於，第 2013/0190383 號美國專利公開案；及第 WO 2013/036868 號，該等專利各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0228】 本發明之 iRNA 的一個或多個核苷酸亦可包括經羥甲基取代之核苷酸。「經羥甲基取代之核苷酸」係非環狀 2' -3' -開環核苷酸，亦指稱為「未鎖之核酸」(「UNA」) 修飾。

【0229】 教示 UNA 之製備的代表性美國專利公開案係包括，但不限於，第 8,314,227 號美國專利；及第 2013/0096289 號；第 2013/0011922 號；及第 2011/0313020 號美國專利公開案，該等專利各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0230】 對於 RNA 分子末端之潛在安定化修飾可包括 N-(乙醯基胺基己醯基)-4-羥基脯氨酸(Hyp-C6-NHAc)、N-己醯基-4-羥基脯氨酸(Hyp-C6)、N-乙醯基-4-羥基脯氨酸(Hyp-NHAc)、胸腺嘧啶-2'-O-去氧胸苷(醚)、N-(胺基己醯基)-4-羥基脯氨酸(Hyp-C6-胺基)、2-二十二碳醯基-尿苷-3"-磷酸酯、反轉鹼基 dT (idT)等。本修飾之揭露可於第 WO 2011/005861 號 PCT 公開案中發現。

【0231】 本發明之 iRNA 之核苷酸的其他修飾係包括 5' 磷酸酯或 5' 磷酸酯模擬物，如 RNAi 劑之反義股上的 5' -末端磷酸酯或磷酸酯模擬物。適宜之磷酸酯模擬物係揭露於例如美國專利公開案第 2012/0157511 號中，其整體內容係藉由引用而併入本文。

【0232】

A. 包含本發明之基序的經修飾之 *iRNA*

於本發明之某些方面，本發明之雙股 RNAi 劑係包括具有在 2012 年 11 月 16 日遞交之第 WO2013/075035 號申請案中揭露之化學修飾的劑，該申請案之整體內容係藉由引用而併入本文。如本文及第 WO2013/075035 號 PCT 申請案中所示，可藉由將一個或多個位於三個連續核苷酸上之三種相同修飾的基序引入 RNAi 劑之正義股及/或反義股中，尤其是裂解位點或鄰近該裂解位點處，從而獲得傑出結果。於某些態樣中，RNAi 劑之正義股及反義股可能經完全修飾。此等基序之引入干擾了正義股及/或反義股之修飾型態(若存在)。該 RNAi 劑可視需要與 GalNAc 衍生物配位子接合，例如在正義股上。所得 RNAi 劑係存在傑出之基因沉默活性。

【0233】 更詳而言，業經令人驚奇地發現，當雙股 RNAi 劑之正義股及反義股經完全修飾以具有位於 RNAi 劑之至少一股之裂解位點或鄰近該裂解位點處的一個或多個位於三個連續核苷酸上之三種相同修飾的基序時，該 RNAi 劑之基因沉默活性得以顯著提升。

【0234】 據此，本發明係提供一種能於活體內抑制靶標基因(亦即，HDV 基因)表現的雙股 RNAi 劑。該 RNAi 劑係包含正義股及反義股。該 RNAi 劑之每一股的長度可係 12 至 30 個核苷酸之範圍。舉例而言，每一股之長度可係界於 14 至 30 個核苷酸之間，17 至 30 個核苷酸之長度，

25 至 30 個核苷酸之長度，27 至 30 個核苷酸之長度，17 至 23 個核苷酸之長度，17 至 21 個核苷酸之長度，17 至 19 個核苷酸之長度，19 至 25 個核苷酸之長度，19 至 23 個核苷酸之長度，19 至 21 個核苷酸之長度，21 至 25 個核苷酸之長度，或 21 至 23 個核苷酸之長度。

【0235】 正義股及反義股典型係形成雙鏈雙股 RNA (「dsRNA」)，本文中亦指稱為「RNAi 劑」。RNAi 劑之雙鏈區域的長度可係 12 至 30 對核苷酸。舉例而言，該雙鏈區域係界於 14 至 30 對核苷酸之長度，17 至 30 對核苷酸之長度，27 至 30 對核苷酸之長度，17 至 23 對核苷酸之長度，17 至 21 對核苷酸之長度，17 至 19 對核苷酸之長度，19 至 25 對核苷酸之長度，19 至 23 對核苷酸之長度，19 至 21 對核苷酸之長度，21 至 25 對核苷酸之長度，或 21 至 23 對核苷酸之長度。於另一實例中，該雙鏈區域係選自 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、及 27 對核苷酸之長度。

【0236】 於一態樣中，該 RNAi 劑可含有位於一股或兩股之 3' -端、5' -端、或兩端的一個或多個突出區域及/或封端基。該突出可係 1 至 6 個核苷酸之長度，例如，2 至 6 個核苷酸之長度、1 至 5 個核苷酸之長度、2 至 5 個核苷酸之長度、1 至 4 個核苷酸之長度、2 至 4 個核苷酸之長度、1 至 3 個核苷酸之長度、2 至 3 個核苷酸之長度、或 1 至 2 個核苷酸之長度。該突出可係一股長於另一股之結果，或係相同長度之兩股交錯之結果。該突出可與靶標

mRNA 形成誤配，或其可與正在作為靶標之基因序列互補，或可係另一序列。該第一股及第二股亦可接合，例如，藉由額外之鹼基以形成髮夾圈，或藉由其他非鹼基連結子接合。

【0237】 於一態樣中，該 RNAi 劑之突出區域中的核苷酸可各自獨立為經修飾或未經修飾之核苷酸，包括但不限於，2' -糖修飾，如 2-F、2' -O 甲基、胸苷(T)、2' -O-甲氧基乙基-5-甲基尿苷(Teo)、2' -O-甲氧基乙基腺苷(Aeo)、2' -O-甲氧基乙基-5-甲基胞苷(m5Ceo)、及其任意組合。舉例而言，TT 可係任意股上任意末端之突出序列。該突出可與靶標 mRNA 形成誤配，或其可與正在作為靶標之基因序列互補，或可係另一序列。

【0238】 RNAi 劑之正義股、反義股或兩股上的 5' -或 3' -突出可經磷酸化。於某些態樣中，該突出區域係含有兩個核苷酸且於該兩個核苷酸之間具有硫代磷酸酯，其中，該兩個核苷酸可係相同或不同。於一態樣中，該突出係存在於正義股、反義股、或兩股之 3' -末端。於一態樣中，此 3' -突出係存在於反義股中。於一態樣中，此 3' -突出係存在於正義股中。

【0239】 該 RNAi 劑可僅含有一個突出，其可強化該 RNAi 之干擾活性，而不影響其整體安定性。舉例而言，單股突出可位於正義股之 3'-末端或者反義股之 3'-末端。該 RNAi 亦可於反義股之 5' -末端具有鈍端(或正義股之 3' -末端)，反之亦然。通常，該 RNAi 之反義股係具有位於 3' -

末端之核苷酸突出，且 5' -末端為鈍端。儘管不欲受縛於理論，位於反義股 5' -末端之不對稱鈍端及反義股 3' -末端之突出係有利於引導該股加載入 RISC 過程。

【0240】 於一態樣中，該 RNAi 劑係長度為 19 個核苷酸之雙鈍端者，其中，正義股係含有至少一個位於自 5' 端起位置 7、8、9 三個連續核苷酸上之三個 2' -F 修飾的基序。反義股係含有至少一個位於自 5' 端起位置 11、12、13 三個連續核苷酸上之三個 2' - O-甲基修飾的基序。

● 【0241】 於另一態樣中，該 RNAi 劑係長度為 20 個核苷酸之雙鈍端者，其中，正義股係含有至少一個位於自 5' 端起位置 8、9、10 三個連續核苷酸上之三個 2' -F 修飾的基序。反義股係含有至少一個位於自 5' 端起位置 11、12、13 三個連續核苷酸上之三個 2' - O-甲基修飾的基序。

● 【0242】 於再一態樣中，該 RNAi 劑係長度為 21 個核苷酸之雙鈍端者，其中，正義股係含有至少一個位於自 5' 端起位置 9、10、11 三個連續核苷酸上之三個 2' -F 修飾的基序。反義股係含有至少一個位於自 5' 端起位置 11、12、13 三個連續核苷酸上之三個 2' - O-甲基修飾的基序。

【0243】 於一態樣中，該 RNAi 劑係包含 21 個核苷酸之正義股及 23 個核苷酸之反義股，其中，該正義股係含有至少一個位於自 5' 端起位置 9、10、11 三個連續核苷酸上之三個 2' -F 修飾的基序；該反義股係含有至少一個

位於自 5' 端起位置 11、12、13 三個連續核苷酸上之三個 2' - O-甲基修飾的基序，其中，該 RNAi 劑之一端係鈍端，而另一端係包含 2 個核苷酸之突出。較佳地，該 2 個核苷酸之突出係位於該反義股之 3' -末端。

【0244】 當該 2 個核苷酸之突出位於反義股之 3' -末端時，於末端三個核苷酸之間可存在兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，其中，該三個核苷酸中之兩個係突出核苷酸，且第三個核苷酸係與該突出核苷酸之下一個核苷酸配對。於一態樣中，該 RNAi 劑係於正義股之 5' -末端及反義股之 5' -末端兩處具有位於末端三個核苷酸之間的兩個硫磷酸酯類核苷酸間鏈結。於一態樣中，該 RNAi 劑之正義股及反義股中的每一個核苷酸，包括作為基序之一部分的核苷酸，皆係經修飾之核苷酸。於一態樣中，每一殘基係獨立經 2' -O-甲基或 3' -氟修飾，如，於交替基序中。視需要地，該 RNAi 劑係復包含配位子(較佳係 GalNAc₃)。

【0245】 於一態樣中，該 RNAi 劑係包含正義股及反義股，其中，該正義股之長度係 25 至 30 個核苷酸殘基，其中，自第一股之 5'末端核苷酸(位置 1)位置 1 至位置 23，係包含至少 8 個核糖核苷酸；該反義股之長度係 36 至 66 個核苷酸殘基，自 3'末端核苷酸起始，於與正義股之位置 1 至 23 配對以形成雙鏈的位置，係包含至少 8 個核糖核苷酸；其中，至少反義股之 3'末端核苷酸係未與正義股配對，且最多 6 個連續之 3'末端核苷酸係未與正義股配對，從而形成具有 1 至 6 個核苷酸之 3'單股突出；其中，反義股之

5'端係包含 10 至 30 個連續之未與正義股配對的核苷酸，從而形成具有 10 至 30 個核苷酸之單股 5'突出；其中，當正義與反義股係依最大互補性進行對準時，至少該正義股之 5'末端及 3'末端核苷酸係與反義股之核苷酸進行鹼基配對，從而於正義股與反義股之間形成實質上雙鏈之區域；以及，當將該雙股之核酸引入哺乳動物細胞內時，反義股係沿著該反義股長度有至少 19 個核糖核苷酸與靶標 RNA 充分互補，以降低靶標基因表現；以及，其中，該正義股係含有至少一個位於三個接續核苷酸上之三個 2' -F 修飾的基序，其中，該等基序之至少一者係出現於裂解位點或鄰近該裂解位點處。該反義股係含有至少一個位於裂解位點或鄰近該裂解位點處之三個連續核苷酸上之三個 2' -O-甲基修飾的基序。

【0246】 於一態樣中，該 RNAi 劑係包含正義股及反義股，其中，該 RNAi 劑係包含長度為至少 25 個且至多 29 個核苷酸的第一股，以及長度為至多 30 個核苷酸的第二股，且具有至少一個位於自 5' 末端位置 11、12、13 三個接續核苷酸上之三個 2' -O-甲基修飾的基序；其中，該第一股之 3' 末端及第二股之 5' 末端係形成鈍端，且該第二股係於其 3' 末端比該第一股長 1 至 4 個核苷酸，其中，該雙鏈區域之長度係至少 25 對核苷酸，且當將該 RNAi 劑引入哺乳動物細胞內時，該第二股係沿著該第二股長度之至少 19 個核苷酸與靶標 mRNA 充分互補，以降低靶標基因表現；以及，其中，切丁酶裂解 RNAi 劑係最佳產生包

含該第二股 3' 末端的 siRNA，從而降低該靶標基因於哺乳動物體內的表現。RNAi 劑係視需要復包含配位子。

【0247】 於一態樣中，該 RNAi 劑之正義股係含有至少一個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序，其中，該等基序之一者係出現於該正義股之裂解位點。

【0248】 於一態樣中，該 RNAi 劑之反義股係含有至少一個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序，其中，該等基序之一者係出現於該反義股之裂解位點。

● 【0249】 對於具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙鏈區域的 RNAi 劑，反義股之裂解位點典型係位於自 5' -末端起之 10、11 及 12 位置左右。因此，三個相同修飾之基序可出現於自反義股之 9、10、11 位置；10、11、12 位置；11、12、13 位置；12、13、14 位置；或 13、14、15 位置，自反義股之 5' -末端之第一個核苷酸開始計數，或於該雙鏈區域內自反義股 5' -末端之第一對成對核苷酸開始計數。反義股中之裂解位點也可根據 RNAi 之雙鏈區域從 5' -末端起之長度而改變。

● 【0250】 該 RNAi 劑之正義股可含有至少一個位於該股裂解位點處三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序；且其反義股可具有至少一個位於該股裂解位點或鄰近該位點處三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序。當該正義股與該反義股形成 dsRNA 雙鏈時，可對準該正義股及該反義股，以令該正義股上三個核苷酸之一個基序與該反義股上三個核苷酸之一個基序係具有至少一個核苷酸重疊，亦

即，該正義股中基序之三個核苷酸的至少一者係與該反義股中基序之三個核苷酸的至少一者形成鹼基對。或者，至少兩個核苷酸可重疊，或全部三個核苷酸可重疊。

【0251】 於一態樣中，該 RNAi 劑之正義股可含有超過一個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序。第一基序可出現於該股之裂解位點或鄰近該位點處，其他基序可係翼修飾。本文中，術語「翼修飾」係指稱出現於同一股之另一部位的基序其與出現在該股之裂解位點或鄰近該裂解位點處之基序分開。翼修飾或可與第一基序相鄰，或藉由至少一個或多個核苷酸與後者分離。當該等基序彼此緊鄰時，則該等基序之化學性係彼此截然不同；而當該等基序係藉由一個或多個核苷酸分離時，則其化學性可係相同或不同。可存在兩種或更多種翼修飾。例如，當存在兩種翼修飾時，相對於位於裂解位點或鄰近裂解位點處之第一基序，每一翼修飾可出現於該第一基序之一端或該主基序之另一側。

【0252】 與正義股相同，該 RNAi 劑之反義股可含有超過一個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序，且該等基序之至少一者係出現於該股之裂解位點或鄰近裂解位點處。此反義股亦可含有一個或多個翼修飾，該等翼修飾之對準與可能存在於該正義股中之翼修飾類似。

【0253】 於一態樣中，該 RNAi 劑之正義股或反義股上的翼修飾典型係不包括該股之 3' -末端、5' -末端或兩端之第一個或兩個末端核苷酸。

【0254】 於另一態樣中，該 RNAi 劑之正義股或反義股的翼修飾典型係不包括該股之 3' -末端、5' -末端或兩端之雙鏈區域內之第一對或前兩對配對核苷酸。

【0255】 當該 RNAi 劑之正義股與反義股各自含有至少一個翼修飾時，該翼修飾可落入雙鏈區域之同一端，且具有一、二或三個核苷酸之重疊。

【0256】 當該 RNAi 劑之正義股與反義股各自含有至少兩個翼修飾時，可將該正義股與反義股對準，以令各自來自一股之兩個修飾落入該雙鏈區域之一端，且具有一、二或三核苷酸之重疊；令各自來自一股之兩個修飾落入該雙鏈區域之另一端，且具有一、二或三核苷酸之重疊；來自一股之兩個修飾各自落入該主基序之兩側，且於雙鏈區域中具有一、二或三核苷酸之重疊。

【0257】 於一態樣中，該 RNAi 劑之正義股及反義股中的核苷酸，包括作為該等基序之一部分的核苷酸，皆可經修飾。每一核苷酸可經相同或不同之修飾方式進行修飾，該等修飾方式係包含一個或兩個非鏈結磷酸酯氧及/或一個或多個鏈結磷酸酯氧的一種或多種修改；核糖之組成如核糖上 2' 羥基之修改；以「去磷酸」連結子完全替換該磷酸酯基；天然出現之鹼基的修飾或替換；以及，核糖-磷酸酯骨幹之替換或修飾。

【0258】 由於核酸係次單元之聚合物，故多個修飾係出現於核酸內之重複位置，如鹼基、或磷酸酯部分、或磷酸酯部分之非鏈結 O 之修飾。於某些例子中，該修飾將

出現於該核酸內全部個別位置，但許多例子中並不會如此。舉例而言，修飾可僅出現於 3' 或 5' 末端位置，可僅出現於末端區域，如一股之末端核苷酸或最末 2、3、4、5、或 10 個核苷酸。修飾可出現於雙股區域中、單股區域中、或兩者中。修飾可僅出現於 RNA 之雙股區域中，或僅出現於 RNA 之單股區域中。舉例而言，於非鏈結 O 位置處之硫磷酸酯修飾可僅出現於一端或兩端，可僅出現於末端區域如一股之末端核苷酸位置處或最末 2、3、4、5、或 10 個核苷酸位置處，或可出現於雙股區域及單股區域內尤其是末端。5' 端或兩端可經磷酸化。

【0259】 為了如提升安定性，可於突出中包括特定之鹼基、或在單股突出中如 5' 或 3' 突出或兩者中包括經修飾之核苷酸或核苷酸代替品。舉例而言，所欲者可能係於突出中包括嘌呤核苷酸。於某些態樣中，3' 或 5' 突出中之全部或某些鹼基可經修飾，如以本文中揭示者修飾。修飾可包括，例如，使用該技藝中習知之修飾形式於核糖之 2' 位置進行修飾，如使用去氧核糖核苷酸、經 2' -去氧-2' -氟(2' -F)或 2' -O-甲基修飾者替代該核酸鹼基中之核糖、以及磷酸酯中之修飾如硫代磷酸酯修飾。突出並不需要與靶標序列同源。

【0260】 於一態樣中，正義股及反義股之殘基係各自獨立經 LNA、CRN、cET、UNA、HNA、CeNA、2' -甲氧基乙基、2' -O-甲基、2' -O-烯丙基、2' -C-烯丙基、2' -去氧、2' -羥基、或 2' -氟修飾。該等股可含有超過一種

之修飾。於一態樣中，正義股及反義股之殘基係各自獨立經 2' - O-甲基或 2' - 氟修飾。

【0261】 該正義股及反義股係典型存在至少兩種不同之修飾。彼等兩種修飾可係 2' -O-甲基或 2' -氟修飾或其他。

【0262】 於一態樣中，N_a及/或 N_b係包含交替修飾型態。本文中，術語「交替基序」係指稱具有一種或多種修飾之基序，且各修飾係於一股之交替核苷酸上出現。該交替核苷酸可指稱每隔一個核苷酸有一個修飾、或每隔三個核苷酸有一個修飾、或類似型態。舉例而言，若 A、B 及 C 係各自表示核苷酸的一種類型之修飾，則交替基序可係「ABABABABABAB...」、「AABBAABBAABB...」、「AABAABAABAAB...」、「AAABAAABAAAB...」、「AAABBBAAABBB...」、或「ABCABCABCABC...」等。

【0263】 交替基序中含有之修飾的類型可係相同或不同。舉例而言，若 A、B、C、D 係各自表示核苷酸之一種類型的修飾，則交替模式，亦即，每隔一個核苷酸上之修飾，可相同，但正義股或反義股可各自選自交替基序中修飾的若干可能性，如「ABABAB...」、「ACACAC...」、「BDBDBD...」、或「CDCDCD...」等。

【0264】 於一態樣中，本發明之 RNAi 劑係包含下述修飾型態，正義股上交替基序之修飾型態係相對於反義股上交替基序之修飾型態位移。該位移可係如下述者，正義股之核苷酸的經修飾群組係與反義股之核苷酸的經不同修

飾群組對應，反之亦然。舉例而言，當 dsRNA 雙鏈中之正義股與反義股配對時，正義股中之交替基序可從該股之 5' -3' 以「ABABAB」起始，而反義股中之交替基序可從雙鏈區域內從該股之 5' -3' 以「BABABA」起始。作為另一實例，正義股中之交替基序可從該股之 5' -3' 以「AABBAABB」起始，而反義股中之交替基序可從雙鏈區域內從該股之 5' -3' 以「BBAABBAA」起始，故該正義股與反義股之間的修飾模式為完全或部分位移。

● **【0265】** 於一態樣中，該 RNAi 劑係包含下述交替型態，正義股上之 2' -O-甲基修飾及 2' -F 修飾的初始交替基序型態係具有相對於反義股上之 2' -O-甲基修飾及 2' -F 修飾的初始交替基序模式的位移，亦即，正義股上之經 2' -O-甲基修飾的核苷酸係與反義股上經 2' -F 修飾的核苷酸進行鹼基配對，反之亦然。正義股之位置 1 可起始於 2' -F 修飾，而反義股之位置 1 可起始於 2' -O-甲基修飾。

● **【0266】** 將一個或多個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序引入正義股及/或反義股，係干擾存在於該正義股及/或反義股中之初始修飾型態。藉由將一個或多個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序引入正義股及/或反義股而造成的該正義股及/或反義股之修飾模式的這一干擾，令人驚奇地提升了對於靶標基因之基因沉默活性。

【0267】 於一態樣中，當將位於三個連續核苷酸上

之三個相同修飾的基序引入該等股之任意者時，該基序之下一個核苷酸上的修飾係不同於該基序之修飾。舉例而言，含有基序之序列部位係「 $N_a Y Y Y N_b \cdots$ 」，其中，「Y」表示位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾之基序的修飾，以及，「 N_a 」及「 N_b 」表示位於基序「YYY」下一個核苷酸上的不同於 Y 之修飾的修飾，以及，其中， N_a 與 N_b 可係相同或不同之修飾。或者，當存在翼修飾時， N_a 及 / 或 N_b 可存在或不存在。

● **【0268】** 該 RNAi 劑可復包含至少一個代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結。該硫代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結修飾可出現於正義股或反義股或兩者之股中任意位置的任意核苷酸上。例如，該核苷酸間鏈結修飾可出現於正義股及 / 或反義股之每一個核苷酸上；核苷酸間鏈結修飾可各自出現於正義股及 / 或反義股之交替型態中；或正義股或反義股可於交替型態中含有兩種核苷酸間鏈結修飾。正義股上核苷酸間鏈結修飾之交替型態可與反義股相同或不同，且正義股上核苷酸間鏈結修飾之交替型態可具有相對於反義股上核苷酸間鏈結修飾之交替型態的位移。於一態樣中，雙股 RNAi 劑係包含 6 至 8 個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。於一態樣中，該反義股係包含兩個位於 5' - 末端之硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結以及兩個位於 3' - 末端之硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，且該正義股係包含至少兩個或位於 5' - 末端或位於 3' - 末端的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0269】 於一態樣中，該 RNAi 係包含位於突出區域內之硫代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結修飾。舉例而言，該突出區域可含有兩個核苷酸，其在該兩個核苷酸之間具有硫代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結。亦可作成核苷酸間鏈結修飾以鏈結突出核苷酸與雙鏈區域內之末端配對核苷酸。舉例而言，至少 2、3、4 個或全部突出核苷酸可透過硫代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸鏈結而鏈結，以及，視需要，可存在額外之硫代酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結將突出核苷酸與處於該突出核苷酸下一個位置之配對核苷酸鏈結。例如，可能存在位於末端三個核苷酸之間的兩個硫代酯類核苷酸間鏈結，其中，該三個核苷酸中之兩者係突出核苷酸，而第三個係處於該突出核苷酸下一個位置之配對核苷酸。此等末端三個核苷酸可位於反義股之 3' -端、正義股之 3' -端、反義股之 5' -端、及/或反義股之 5' 端。

【0270】 於一態樣中，該 2 個核苷酸之突出係位於反義股之 3' -端，且於該等末端三個核苷酸之間存在兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，其中，該等三個核苷酸之兩者係突出核苷酸，而第三個核苷酸係處於該突出核苷酸下一個位置之配對核苷酸。視需要，該 RNAi 劑可額外具有位於正義股 5' -端及反義股 5' -端兩處之末端三個核苷酸之間的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0271】 於一態樣中，該 RNAi 劑係包含一個或多個與靶標之誤配、雙鏈內之誤配、或其組合。該誤配可出現

於突出區域或雙鏈區域。該鹼基對可依據其促進解離或熔融之傾向排序(如，以特定配對之締合或解離的自由能為基準，最簡單之途徑係以單獨之鹼基對為基準而檢查該等鹼基對，但亦可使用下一相鄰者或類似之分析)。以促進解離之觀點而言：A:U 係優於 G:C；G:U 係優於 G:C；且 I:C 係優於 G:C (I 係肌苷)。誤配如非正則(non-canonical)配對或除正則配對以外之配對(如本文中他處揭示者)係優於正則(A:T、A:U、G:C)配對；且包括通用鹼基之配對係優於正則配對。

【0272】 於一態樣中，該 RNAi 劑係包含，雙鏈區域內自反義股 5' -端起前 1、2、3、4、或 5 對鹼基對的至少一者係獨立選自 A:U、G:U、I:C、及誤配鹼基對如非典型配對或典型配對以外之配對或包括通用鹼基之配對所成群組，以促進反義股於雙鏈之 5' -端的解離。

【0273】 於一態樣中，雙鏈區域內自反義股 5' -端起位置 1 之核苷酸係選自 A、dA、dU、U、及 dT 所組成之群組。或者，雙鏈區域內自反義股 5' -端起前 1、2、或 3 對鹼基對的至少一者係 AU 鹼基對。舉例而言，雙鏈區域內自反義股 5' -端起的第一對鹼基對係 AU 鹼基對。

【0274】 於另一態樣中，正義股 3' -端之核苷酸係去氧胸腺嘧啶(dT)。於另一態樣中，反義股 3' -端之核苷酸係去氧胸腺嘧啶(dT)。於一態樣中，正義股及/或反義股之 3' -端係存在去氧胸腺嘧啶核苷酸之短序列，舉例而言，兩個 dT 核苷酸。

【0275】 於一態樣中，正義股序列可藉由式(I)表示：



其中：

i 與 j 係各自獨立為 0 或 1；

p 與 q 係各自獨立為 0 至 6；

N_a 係各自獨立表示包含 0 至 25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，各序列係包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

N_b 係各自獨立包含 0 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

n_p 與 n_q 係各自獨立表示突出核苷酸；

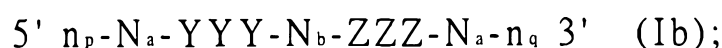
其中， N_b 與 Y 並不具有相同修飾；以及

XXX、YYY 及 ZZZ 係各自獨立表示一個位於三個連續核苷酸上三個相同修飾的基序。較佳地，YYY 皆係經 2' -F 修飾之核苷酸。

【0276】 於一態樣中， N_a 及/或 N_b 係包含交替型態之修飾。

【0277】 於一態樣中，該 YYY 基序係出現於正義股之裂解位點或鄰近該裂解位點處。舉例而言，當該 RNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙鏈區域時，該 YYY 基序可出現於正義股之裂解位點或該裂解位點周圍，如，可出現於位置 6、7、8，7、8、9，8、9、10，9、10、11，10、11、12 或 11、12、13 位置，自 5' -端之第一個核苷酸開始計數；或視需要地，自雙鏈區域內 5' -端之第一對配對核苷酸開始計數。

【0278】 於一態樣中， i 為 1 且 j 為 0，或 i 為 0 且 j 為 1，或 i 與 j 兩者均為 1。正義股可因此藉由下式表示之：



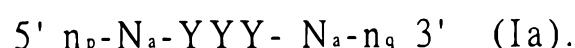
【0279】 當正義股係藉由式(Ib)表示時， N_b 係表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 可各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0280】 當正義股表示為式(Ic)時， N_b 係表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 可各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15,或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0281】 當正義股表示為時(Id)時， N_b 係各自獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。較佳地， N_b 係 0、1、2、3、4、5 或 6。 N_a 可各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15,或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0282】 X 、 Y 及 Z 之每一個可彼此相同或不同。

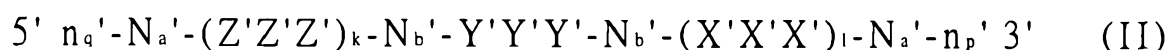
【0283】 於其他態樣中， i 為 0 且 j 為 0，且正義股可藉由下式表示之：



【0284】 當正義股係藉由式(Ia)表示時， N_a 可各自獨

立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0285】 於一態樣中，該 RNAi 之反義股序列可藉由式(II)表示之：



其中：

k 與 l 係各自獨立為 0 或 1；

p'與 q'係各自獨立為 0 至 6；

N_a'係各自獨立表示包含 0 至 25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，每一序列係包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

N_b'係各自獨立表示包含 0 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

n_p'與 n_q'係各自獨立表示突出核苷酸；

其中，N_b'與 Y'並不具有相同之修飾；以及

X'X'X'、Y'Y'Y'及 Z'Z'Z'係各自獨立表示一個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序。

【0286】 於一態樣中，N_a'及/或 N_b'係包含交替型態之修飾。

【0287】 Y'Y'Y'基序係出現於反義股之裂解位點或鄰近該裂解位點處。舉例而言，當該 RNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙鏈區域時，該 Y'Y'Y'基序可出現於反義股之位置 9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或 13、14、15，自 5'-端之第一個核苷酸開始計數；

或視需要地，於雙鏈區域內自 5'-之第一個配對核苷酸開始計數。較佳地，該 Y'Y'Y'基序係出現於位置 11、12、13。

【0288】 於一態樣中，Y'Y'Y'基序皆係經 2'-OMe 修飾之核苷酸。

【0289】 於一態樣中，k 為 1 且 l 為 0，或 k 為 0 且 l 為 1，或 k 與 l 兩者均為 1。

【0290】 反義股因此可藉由下式表示之：

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

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

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

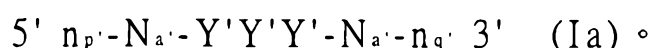
【0291】 當該反義股係藉由式(IIb)表示時，N_b'係表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。N_a'係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15，或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0292】 當該反義股表示為式(IIc)時，N_b'係表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。N_a'係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15，或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0293】 當該反義股表示為式(IId)時，N_b'係各自獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。N_a'係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15，或 2 至 10 個經修飾之

核苷酸的寡核苷酸序列。較佳地， N_b 係 0、1、2、3、4、5 或 6。

【0294】 於其他態樣中， k 為 0 且 l 為 0，且該反義股可藉由下式表示之：



【0295】 當該反義股表示為式(IIa)時， N_a 係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0296】 X' 、 Y' 及 Z' 之每一個可彼此相同或不同。

【0297】 正義股及反義股之核苷酸可各自經 LNA、CRN、UNA、cEt、HNA、CeNA、2' -甲氧基乙基、2' -O-甲基、2' -O-烯丙基、2' -C-烯丙基、2' -羥基、或 2' -氟修飾。舉例而言，正義股及反義股之核苷酸係各自獨立經 2' -O-甲基或 2' -氟修飾。特別地， X 、 Y 、 Z 、 X' 、 Y' 及 Z' 之每一者可表示 2' -O-甲基修飾或 2' -氟修飾。

【0298】 於一態樣中，當雙鏈區域為 21 nt 時，該 RNAi 劑之正義股可含有出現於該股之 9、10、11 位置處的 YYY 基序，自 5' -端之第一個核苷酸開始計數，或視需要地，於雙鏈區域內自 5' -端之第一個配對核苷酸開始計數；且 Y 係表示 2' -F 修飾。該正義股可額外含有 XXX 基序或 ZZZ 基序作為雙鏈區域相反端的翼修飾；且 XXX 與 ZZZ 係各自獨立表示 2' -OMe 修飾或 2' -F 修飾。

【0299】 於一態樣中，反義股可含有出現於該股之 11、12、13 位置處的 $Y'Y'Y'$ 基序，自 5' -端之第一個核苷

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2282

ngggugugaa cccccucgaa ga 22

<210> 2283

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2283

aaacuugagg ucgaaaaua 19

<210> 2284

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2284

aaacuugagg ucgaaaaua 19

<210> 2285

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2285
aaacuugagg ucgaaaaua

19

<210> 2286
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2286
aaacuugagg ucgaaaaua

19

<210> 2287
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2287
agaaacuuga ggucgaaaau a

21

<210> 2288
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2288
gaucaagaaa cuugaggua

19

<210> 2289
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2289
gaucaagaaa cuugaggua 19

<210> 2290
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2290
gaucaagaaa cuugaggua 19

<210> 2291
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2291
aagaucaaga aacuugaggu a 21

<210> 2292
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2292
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 2293
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2293
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 2294
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2294
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 2295
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2295
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 2296
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2296
ucaagaaacu ugagcucga 19

<210> 2297
<211> 19

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2297	
ucaagaaacu ugaggucga	19
<210> 2298	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2298	
aagaucaaga aacuugaga	19
<210> 2299	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2299	
aagaucaaga aacuugaga	19
<210> 2300	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2300	
aagaucaaga aacuugaga	19
<210> 2301	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2301	
aagaucaaga aacuugaga	19
<210> 2302	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2302	
aagaucaaga aacuagaga	19
<210> 2303	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2303	
agaagaucaa gaaacuugag a	21
<210> 2304	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2304	
caucaaaagga auucucgga	19

<210> 2305 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2305 caucaaagga auucucgga	19
<210> 2306 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2306 caucaaagga auucucgga	19
<210> 2307 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2307 caucaaagga auuctcgga	19
<210> 2308 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2308
aacaucaaaag gaauucucgg a 21

<210> 2309
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2309
aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2310
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2310
aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2311
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2311
aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2312
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2312
aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2313
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2313
aucaagaaac uugacguca 19

<210> 2314
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2314
agaUCAAGaa acuugagguc a 21

<210> 2315
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2315
gaagaucaag aaacuugaa 19

<210> 2316

<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2316	
gaagaucaag aaacuugaa	19
<210> 2317	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2317	
gaagaucaag aaacuugaa	19
<210> 2318	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2318	
gaagaucaag aaactugaa	19
<210> 2319	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

酸開始計數，或視需要，於雙鏈區域內自 5' -端之第一個成對核苷酸開始計數；且 Y'係表示 2' -O-甲基修飾。該反義股可額外含有 X'X'X'基序或 Z'Z'Z'基序作為雙鏈區域相反端的翼修飾；且 X'X'X'與 Z'Z'Z'係各自獨立表示 2' -OMe 修飾或 2' -F 修飾。

【0300】 藉由上式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、及 (Id)之任一者表示的正義股係分別與藉由式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、及 (IId)之任一者表示的反義股形成雙鏈。

【0301】 據此，用於本發明之方法的 RNAi 劑可包含正義股及反義股，各股係具有 14 至 30 個核苷酸，該 RNAi 雙鏈係藉由式 (III)表示之：

正義：5' n_p -N_a-(X X X)_i-N_b-YYY-N_b-(ZZZ)_j-N_a-n_q 3'

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

(III)

其中：

i、j、k、及 l 係各自獨立為 0 或 1；

p、p'、q、及 q' 係各自獨立為 0 至 6；

N_a與 N_{a'}係各自獨立表示包含 0 至 25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，每一序列係包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

N_b與 N_{b'}係各自獨立表示包含 0 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

其中， $n_{p'}$ 、 n_p 、 $n_{q'}$ 、及 n_q 之每一者可存在或不存在，且係各自獨立表示突出核苷酸；以及

<400> 2319 aagaagauca agaaacuuga a	21
<210> 2320 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2320 caaaggaauu cucggaaag	19
<210> 2321 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2321 caaaggaauu cucggaaag	19
<210> 2322 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2322 caaaggaauu cucggaaag	19
<210> 2323 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2323
caaaggaauu cucggaaag

19

<210> 2324
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

●

<400> 2324
caaaggaauu cucgcaaag

19

<210> 2325
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2325
aucaaaggaa uucucggaaa g

21

●

<210> 2326
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2326
caagaaacuu gaggucgaa

19

<210> 2327
<211> 19

96933

658

5

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2327	
caagaaacuu gaggucgaa	19
<210> 2328	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2328	
caagaaacuu gaggucgaa	19
<210> 2329	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2329	
caagaaacuu gaggucgaa	19
<210> 2330	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2330
caagaaacuu gaggtcgaa 19

<210> 2331
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2331
aucaagaaac uugaggucga a 21

<210> 2332
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2332
gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2333
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2333
gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2334
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2334
gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2335
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2335
gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2336
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2336
gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2337
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2337
aagaagaaga ucaagaaacu u 21

<210> 2338
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2338
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 2339
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2339
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 2340
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2340
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 2341
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2341
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 2342
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2342
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 2343
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2343
ugggaaacau caaaggaauu a 21

<210> 2344
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2344
aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2345
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2345
aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2346
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2346
aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2347
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2347
aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2348
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2348
aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2349
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2349
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2350
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2350
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2351
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2351
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2352
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2352
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2353
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2353
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2354
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2354
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2355
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2355
aacaucaaag gaauucuca 19

<210> 2356
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2356
aacaucaaag gaauucuca 19

<210> 2357
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

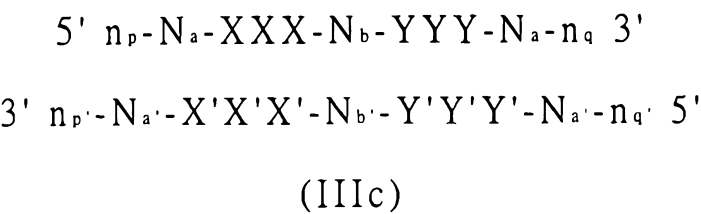
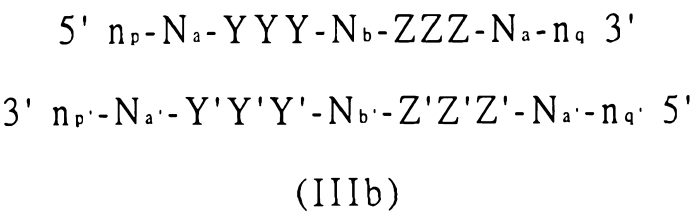
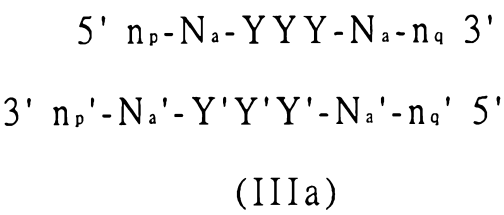
<400> 2357
aacaucaaag gaauucuca 19

<210> 2358
<211> 19
<212> RNA

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、及 Z'Z'Z'係各自獨立表示一個位於三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序。

【0302】 於一態樣中，i 為 0 且 j 為 0；或 i 為 1 且 j 為 0；或 i 為 0 且 j 為 1；或 i 及 j 兩者皆為 0；或 i 及 j 兩者皆為 1。於另一態樣中，k 為 0 且 l 為 0；或 k 為 1 且 l 為 0；k 為 0 且 l 為 1；或 k 及 l 兩者皆為 0；或 k 及 l 兩者皆為 1。

● 【0303】 形成 RNAi 雙鏈之正義股與反義股的例示性組合係包括下式：



<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2358

aacaucaaaag gaauucuca

19

<210> 2359

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2359

aacaucaaaag gaautcuca

19

<210> 2360

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2360

aacaucaaaag gaauucuca

19

<210> 2361

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2361

aggaaauucuc ggaaagaaa	19
<210> 2362	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2362	
aggaaauucuc ggaaagaaa	19
<210> 2363	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2363	
aggaaauucuc ggaaagaaa	19
<210> 2364	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2364	
aggaaauucuc ggaaagaaa	19
<210> 2365	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2365
aggaauucuc ggaagaaa

19

<210> 2366
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2366
aaaggaauuc ucggaagaa a

21

<210> 2367
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2367
aaaggaauuc ucggaaga

19

<210> 2368
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2368
aaaggaauuc ucggaaga

19

<210> 2369
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2369
aaaggaaauuc ucggaaaga

19

<210> 2370
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2370
aaaggaaauuc ucggaaaga

19

<210> 2371
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2371
aaaggaaauuc ucggaaaga

19

<210> 2372
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2372
ucaaaggaaau ucucggaaag a

21

<210> 2373
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2373
ucucuuuugg ccuucuuggg aga 23

<210> 2374
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2374
aaagaagaag aucaagaaac uug 23

<210> 2375
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2375
ucuccucuuu aucagaaaag agu 23

<210> 2376
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2376
uuuccaauac ucuuuaccac uuu 23

<210> 2377
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2377
aagaagauca agaaacuuga ggu 23

<210> 2378
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2378
uuuguauucu cuuuuggccu ucu 23

<210> 2379
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2379
aagaucaaga aacuugaggu cga 23

<210> 2380
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2380
ucuuguauuc ucuuuuggcc uuc 23

<210> 2381
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2381
uuuucucucg auucucuauc gga 23

<210> 2382
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2382
cuuuucucuc gauucucuau cgg 23

<210> 2383
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2383
aaucuagaga gauuuguggg ucc 23

<210> 2384
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2384
uaggauauac ucuucccauc cga 23

<210> 2385
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2385
uuucucucga uucucuaucg gaa 23

<210> 2386
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2386
uucucucgau ucucuaucgg aaau 23

<210> 2387
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2387
aauaaagcgg guuuccacuc aca 23

<210> 2388
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2388
aaggaaauucu cggaaagaag gac 23

<210> 2389
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2389
aaagcggguu uccacucaca ggu 23

<210> 2390
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2390
aucuagagag auuugugggu ccc 23

<210> 2391
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2391
auuccuuuga uguuucccag cca 23

<210> 2392
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2392
ugucaaccuu ccgaguuccu cuu 23

<210> 2393
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2393	
uuccuccucc uugcucaggc ucu	23
<210> 2394	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2394	
ucuuuucuga uaaagaggag acu	23
<210> 2395	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2395	
uauaaagagg agacugcugg acu	23
<210> 2396	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2396	
aguuucuuga ucuucuucu ugu	23
<210> 2397	
<211> 23	



(IIIId)

【0304】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIa)表示時， N_a 係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0305】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIb)表示時， N_b 係各自獨立表示包含 1 至 10、1 至 7、1 至 5 或 1 至 4 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15,或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0306】 當該 RNAi 劑表示為式(IIIc)時， N_b 、 $N_{b'}$ 係各自獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15,或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0307】 當該 RNAi 劑表示為式(IIIId)時， N_b 、 $N_{b'}$ 係各自獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 、 $N_{a'}$ 係各自獨立表示包含 2 至 20、2 至 15,或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 、 $N_{a'}$ 、 N_b 及 $N_{b'}$ 係各自獨立包含交替模式之修飾。

【0308】 式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIIId)中每一 X、Y 及 Z 可係彼此相同或不同。

【0309】 當該 RNAi 劑係藉由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2397
aaguuucuug aucuucuucu uug 23

<210> 2398
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2398
uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2399
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2399
uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2400
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2400
ucuuugaugu uucccagcca ggg 23

<210> 2401

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2401	
uccuuugaug uuucccagcc agg	23
<210> 2402	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2402	
uuccuuugau guuucccagc cag	23
<210> 2403	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2403	
ucuuuccgag aaauccuuug aug	23
<210> 2404	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2404	
uaauuccuuu gauguuuccc agc	23

<210> 2405 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2405 uagaa<u>uuccu</u> ugauguuuc cca	23
<210> 2406 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2406 ugaga<u>auucc</u> uuugauguuu ccc	23
<210> 2407 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2407 ucgaga<u>auuc</u> cuuugauguu ucc	23
<210> 2408 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2408 uuuccgagaa uu<u>ccuu</u>gau guu	23

<210> 2409 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2409 uuucuuuccg agaauuccuu uga	23
<210> 2410 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2410 ucuucuuucc gagaauuccu uug	23
<210> 2411 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2411 uucuucuugu ucucgagggc cuu	23
<210> 2412 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2412 uuucuucuug uucucgaggg ccu	23

<210> 2413
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2413
ucuucuuucu guucucgagg gcc 23

<210> 2414
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2414
ucuacucuuc uuuuccuuuc cuc 23

<210> 2415
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2415
ucggcuacuc uucuuuuccu uuc 23

<210> 2416
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2416

uucgaggggg uucacacccc caa	23
<210> 2417 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2417 ucuucgaggg gguucacacc ccc	23
<210> 2418 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2418 aaagaagaag aucaagaaac uug	23
<210> 2419 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2419 ucuccucuuu aucagaaaag agu	23
<210> 2420 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2420
uuuccaauac ucuuuaccac uuu

23

<210> 2421
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2421
aagaagauca agaaacuuga ggu

23

<210> 2422
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2422
uuuguauucu cuuuuggccu ucu

23

<210> 2423
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2423
ucuuguauuc ucuuuuggcc uuc

23

<210> 2424
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2424 uuuucucucg auucucuauc gga	23
<210> 2425 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2425 cuuuucucuc gauucucuau cgg	23
<210> 2426 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2426 aaucuagaga gauuuguggg ucc	23
<210> 2427 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2427 uaggauauac ucuucccauc cga	23
<210> 2428 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2428
uuucucucga uucucuaucg gaa 23

<210> 2429
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2429
uucucucgau ucucuaucgg aa 23

<210> 2430
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2430
aauaaagcgg guuuccacuc aca 23

<210> 2431
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2431
aaggaaauuc cggaaagaag gac 23

<210> 2432
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2432
aaagcggguu uccacucaca ggu 23

<210> 2433
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2433
aucuagagag auuugugggu ccc 23

<210> 2434
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2434
auuccuuuga uguuucccag cca 23

<210> 2435
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2435
ugucaaccuu ccgaguuccu cuu 23

<210> 2436
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

(IIIc)、及(IIId)表示時，Y 核苷酸之至少一個可與 Y'核苷酸之一者形成鹼基對。或者，Y 核苷酸之至少兩個與對應 Y'核苷酸形成鹼基對；或 Y 核苷酸之全部三個皆與對應 Y'核苷酸形成鹼基對。

【0310】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIb)或(IIId)表示時，Z 核苷酸之至少一個可與 Z'核苷酸之一者形成鹼基對。或者，Z 核苷酸之至少兩個與對應 Z'核苷酸形成鹼基對；或 Z 核苷酸之全部三個皆與對應 Z'核苷酸形成鹼基對。

【0311】 當該 RNAi 劑表示為式(IIIc)或(IIId)時，X 核苷酸之至少一個可與 X'核苷酸之一者形成鹼基對。或者，X 核苷酸之至少兩個與對應 X'核苷酸形成鹼基對；或 X 核苷酸之全部三個皆與對應 X'核苷酸形成鹼基對。

【0312】 於一態樣中，Y 核苷酸上之修飾係不同於 Y'核苷酸上之修飾，Z 核苷酸上之修飾係不同於 Z'核苷酸上之修飾，及/或 X 核苷酸上之修飾係不同於 X'核苷酸上之修飾。

【0313】 於一態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，N_a修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。於另一態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，該等 N_a修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，n_p'> 0，以及，至少一個 n_p'係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸。於再一態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，該等 N_a修飾係 2'-O-甲基或

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2436
uuccuccucc uugcucaggc ucu 23

<210> 2437
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2437
ucuuuucuga uaaagaggag acu 23

<210> 2438
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2438
uauaaagagg agacugcugg acu 23

<210> 2439
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2439
aguuuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2440
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2440
aaguuucuug aucuucuucu uug 23

<210> 2441
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2441
uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2442
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2442
uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2443
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2443
ucuuugaugu uucccagcca ggg 23

<210> 2444
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2444
uccuuugaug uuucccagcc agg 23

<210> 2445
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2445
uuccuuugau guuucccagc cag 23

<210> 2446
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2446
ucuuuccgag aaauccuuug aug 23

<210> 2447
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2447
uaauccuuu gauguuuccc agc 23

<210> 2448
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2448
uagaauuccu uugauguuuc cca 23

<210> 2449
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2449
ugagaauucc uuugauguuu ccc 23

<210> 2450
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2450
uuuccgagaa uuccuuugau guu 23

<210> 2451
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2451
uuucuuuccg agaauuccuu uga 23

<210> 2452
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2452	
ucuucuuucc gagaauuccu uug	23
<210> 2453	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2453	
uucucgaggg ccuuccuucg ucg	23
<210> 2454	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2454	
uucuucuugu ucucgagggc cuu	23
<210> 2455	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2455	
uuucuucuug uucucgaggg ccu	23
<210> 2456	

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2456 ucuucuucuu guucucgagg gcc	23
<210> 2457 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2457 ucuacucuuc uuuuccuuuc cuc	23
<210> 2458 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2458 ucggcuacuc uucuuuuccu uuc	23
<210> 2459 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2459 uucgaggggg uucacacccc caa	23

<210> 2460 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2460 ucuucgaggg gguucacacc ccc	23
<210> 2461 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2461 uauuuucgac cucaaguuuu u	21
<210> 2462 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2462 uauuuucgac cucaaguuuu u	21
<210> 2463 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2463
uauuuucgac ctcaaguuuu u 21

<210> 2464
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 2464
uauuuucgac ctcaaguuuu u 21

<210> 2465
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2465
uauuuucgac cucaaguuuc u 21

● <210> 2466
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2466
uaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 2467
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2467
uaccucaagu utcuugaucu u 21

<210> 2468
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2468
uaccucaagu utcuugaucu u 21

<210> 2469
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2469
uaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 2470
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2470
ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2471
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2471
ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2472
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2472
ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2473
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2473
ucgaccucaa gtuucuugau u 21

2'-氟修飾， $n_p' > 0$ ，以及，至少一個 n_p' 係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，且正義股係接合至透過二價或三價分支鏈連結子(揭示於下)附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。於另一態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，該等 N_a 修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾， $n_p' > 0$ ，以及，至少一個 n_p' 係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，該正義股係包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，且該正義股係接合至透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0314】 於一態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIIa)表示時，該等 N_a 修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾， $n_p' > 0$ ，以及，至少一個 n_p' 係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，該正義股係包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，且該正義股係接合至透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0315】 於一態樣中，該 RNAi 劑係含有至少藉由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)表示之兩個雙鏈的多聚體，其中，該等雙鏈係藉由連結子而連結。該連結子可係可裂解或不可裂解。該多聚體視需要復包含配位子。該等雙鏈各自可靶標相同基因或兩種不同基因；或該等雙鏈各自可靶標相同基因之兩個不同靶標位點。

【0316】 於一態樣中，該 RNAi 劑係含有三個、四個、五個、六個或更多個藉由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)表示之雙鏈的多聚體，其中，該等雙鏈係藉由連結子

<210> 2474
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2474
ucgaccucaa gtuucuugau u 21

<210> 2475
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2475
ucgaccucaa guuucuuga 19

<210> 2476
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2476
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2477
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2477
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2478
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2478
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2479
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2479
ucucaaguuu ctugaucuuu u 21

<210> 2480
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2480
ucucaaguuu ctugaucuuu u 21

<210> 2481
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2481
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2482
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2482
uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2483
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2483
uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2484
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2484
uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2485
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2485
uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2486
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2486
uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2487
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2487
ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2488
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2488
ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2489
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2489
ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2490
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2490
ugaccucaag utucuugauu u 21

<210> 2491
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2491
ugaccucaag utucuugauu u 21

<210> 2492
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2492
ugaccucaag uuucuugauc u 21

<210> 2493
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2493
uucaaguuuu uugaucuuu u 21

<210> 2494
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2494
uucaaguuuu uugaucuuu u 21

<210> 2495
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2495
uucaaguuuc utgaucuucu u 21

<210> 2496
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2496
uucaaguuuc utgaucuucu u 21

<210> 2497
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2497
uucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 2498
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2498	
cuuuccgaga auuccuuuga u	21
<210> 2499	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2499	
cuuuccgaga auuccuuuga u	21
<210> 2500	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2500	
cuuuccgaga auuccuuuga u	21
<210> 2501	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2501	

cuuuccgaga atuccuuuga u	21
<210> 2502	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2502	
cuuuccgaga atuccuuuga u	21
<210> 2503	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2503	
cuuuccgaga auuccuuuga u	21
<210> 2504	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2504	
uucgaccuca aguuucuuga u	21
<210> 2505	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2505
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2506
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2506
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2507
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2507
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2508
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

而連結。該連結子可係可裂解或不可裂解。視需要地，該多聚體復包含配位子。該等雙鏈各自可靶標相同基因或兩種不同基因；或該等雙鏈各自可靶標相同基因之兩個不同靶標位點。

【0317】 於一態樣中，藉由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)表示之 RNAi 劑係於 5' 端與一個或兩個 3' 端彼此鏈結，且視需要接合至配位子。每一劑可以相同基因或兩個不同基因為靶標；或每一劑可以相同基因之兩個不同靶標位點為靶標。

【0318】 多種不同文獻揭示了可用於本發明之方法中的多聚性 RNAi 劑。此等文獻係包括國際公開案第 WO2007/091269 號、美國專利案第 7858769 號、國際公開案第 WO2010/141511 號、國際公開案第 WO2007/117686 號、國際公開案第 WO2009/014887 號及國際公開案第 WO2011/031520 號，該等專利各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0319】 如下文更詳細揭示者，含有一個或多個碳水化合物部分與 RNAi 劑接合之 RNAi 劑可優化該 RNAi 劑的一種或多種特性。於很多例中，該碳水化合物部分將附接至該 RNAi 劑之經修飾的次單元。舉例而言，dsRNA 劑之一個或多個核糖核苷酸次單元之核糖可經另一部分如其上附接有碳水化合物配位子之非碳水化合物(較佳環狀)載劑替換。本文中，其核糖經如此替換之核糖核苷酸次單元係指稱為核糖替換修飾次單元(RRMS)。環狀載劑可係碳環

<400> 2508
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2509
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2509
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2510
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2510
aaguuuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2511
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2511
aaguuuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2512
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2512
aaguuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2513
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2513
aaguuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2514
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2514
aaguuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2515
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2515
aaguuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2516
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2516
uaauuuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2517
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2517
uaauuuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2518
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2518
uaauuuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2519
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2519
uauuuccuuu gauguuucuu 20

<210> 2520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2520
uauuuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2521
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2521
uauuuccuuu gauguuuccc a 21

<210> 2522
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2522
aguuuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2523
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2523
aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2524
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2524
aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2525
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2525
aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2526

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2526	
aguuucuuga ucuucuucu u	21
<210> 2527	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2527	
aguuucuuga ucuucuucu u	21
<210> 2528	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2528	
aguuucuuga ucuucuucu u	21
<210> 2529	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2529	
aguuucuuga ucuucuucu u	21

<210> 2530
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2530
aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2531
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2531
aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2532
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2532
aguuucuuga ucuucuucu 19

<210> 2533
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2533

ugagaauucc uuugauguuu u 21

<210> 2534

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 2534

ugagaauucc uuugauguuu u 21

<210> 2535

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2535

ugagaauucc uuugauguuu u 21

● <210> 2536

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源

<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2536

ugagaauucc utugauguuu u 21

<210> 2537
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2537
ugagaauucc utugauguuu u 21

<210> 2538
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2538
ugagaauucc uuugauguu 19

<210> 2539
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2539
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2540
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2540
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2541
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2541
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2542
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2542
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2543
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

狀環系，亦即，全部環原子皆為碳原子者；或係雜環狀環系，亦即，一個或多個環原子可係雜原子如氮、氧、硫。該環狀載劑可係單環狀環系，或可含有兩個或更多個環如稠合環。該環狀載劑可係完全飽和環系，或其可含有一個或多個雙鍵。

【0320】 該配位子可經載劑附接至多核苷酸。該等載劑係包括(i) 至少一個「骨幹附接點」，較佳兩個「骨幹附接點」，以及，(ii) 至少一個「系鏈附接點」。本文中，「骨幹附接點」係指稱可用於且適用於將該載劑併入該骨幹之官能基如羥基或通常為鍵結，如磷酸酯或經修飾之磷酸酯如含硫者、核糖核酸之骨幹。於某些態樣中，「系鏈附接點」(TAP)係指稱該環狀載劑之連結所選部分的組成環原子，如碳原子或雜原子(不同於提供骨幹附接點之原子)。該部分可係，碳水化合物如單糖、二糖、三糖、四糖、寡糖及多糖。視需要，所選部分可藉由中介系鏈連結至該環狀載劑。因此，該環狀載劑一般將會包括官能基如胺基或通常提供一鍵結，其係適用於將另一化學個體如配位子合併或系鏈至組成環。

【0321】 該 RNAi 劑可經由載劑接合至配位子，其中，該載劑可係環狀基團或非環狀基團；較佳地，該環狀基團係選自吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、咪唑啉基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、[1,3]-二氧雜環戊烷、噁唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、四氫噻唑基、異四氫噻唑基、噻噁啉基、嗒吡酮基(pyridazinonyl)、四氫呋喃基及十氫

<400> 2543
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2544
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2544
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2545
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2545
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2546
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2546
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2547
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2547
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2548
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2548
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2549
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2549
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2550
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2550
ucuuuuccgag aauuccuuug a

21

<210> 2551
<211> 1676
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 2551
catgggccaa ttccgagcga agagtccgcg ggggaaggat cagtgcccgga gaggggtaaa 60
gtggtaaaga gtattggaac gccgaggaga tgtctcccaa gaaggccaaa agagaataca 120
agagtcgga gctttcccca taacgctgga gacatctcgg aaggggaaag aggacagatg 180
gaagagaagg gggggccccc ccgatccgaa aggcccgacg cccaagtttg gagagcactc 240
cggccgaagg gttgagaaca ccagagggag gaacacactc ggagatgagc agagaaatca 300
cctccagagg accccttcag cgaacagagg cgcttcgagc ggtaggagta aggccatagc 360
gataggagga gatgctagga gtagggggag accgaagcga ggaggaaagc aaagaaagca 420
acgggggctag ccggtgggtg ttccgcccc cgagagggga cgagtgaggc ttatcccggg 480
gaactcgact tatcgtcccc atctagcggg accccggacc cccttcgaaa gtgaccggag 540
ggggtgctgg gaacaccggg gaccagtgga gccatgggat gcccttcccg atgctcgatt 600
ccgactcccc cccaaggggt cgcccaggaa tggcgggacc cactctgca gggtcgcgt 660
tccatccttt cttacctgat ggccggcatg gtcccagcct cctcgtggc gccggctggg 720
caacattccg aggggaccgt cccctcggta atggcgaatg ggaccacaa atctctctag 780
attccgatag agaatcgaga gaaaagtggc tctcccttag ccatccgagt ggacgtgcgt 840
cctccttcgg atgcccaggt cggaccgcga ggagggtggag atgccatgcc gaccgaaga 900
ggaaagaagg acgcgagacg gtgaacctgt gagtggaaac ccgctttatt cactggggac 960
gacaactctg gggagagaag ggtggatcgg atgggaagag tatatcctat gggaatcccc 1020
gggttcctct tatgtccagc ccttcccccg tccgagcgaa gggggactcc gggactcctt 1080
gcatgctggg gacgaagccg cccccggcg ctccttcga tccgccttcg agggggttca 1140
cacccecaac ccgcgggcg gctactcttc ttttccttc ctcgtcttcc cgggtcaacc 1200
ttccgagttc ctcttctctc tccttgetca ggctcttccc tcccgcggct agctgcttct 1260
tcttgttctc gagggccttc cttegtcggg gatcctgcct ctccctgtcg gtgaatcctc 1320
ccctgagagg cctcttccta ggccccgagt ctatctccat ctggtcgctc cgggccctct 1380

tcgccggggg agccccctct ccataccctgt ccttctttcc gagaattcct ttgatgtttc 1440
ccagccaggg attttcgacc tcaagtttct tgatcttctt ctttgtcttc cggagatecc 1500
tctcgagttc ctccgctttc tttcttccac tcacccactt ctcgagaata tcttctcttc 1560
catcgcgctt cttcttcaac tcggaccggc tcatctcgac aagaggcggc agtcctcagt 1620
gctcttactc ttttctgata aagaggagac tgctggactc gccgcccaag ttcgag 1676

<210> 2552
<211> 1676
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 2552
ctcgaacttg ggcggcgagt ccagcagttt cctctttatc agaaaagagt aagagcactg 60
aggactgccg cctcttggtc agatgagccg gtccgagttg aagaagaagc gcgatggaag 120
agaagatatt ctcgagaagt ggggtgagtgg aagaaagaaa gcggaggaac tcgagaggga 180
tctccggaag acaaagaaga agatcaagaa acttgaggtc gaaaatccct ggctgggaaa 240
catcaaagga attctcggaa agaaggacag ggatggagag ggggctcccc cggcgaagag 300
ggccccggacg gaccagatgg agatagactc cgggcctagg aagaggcctc tcaggggagg 360
attcaccgac agggagaggc aggatcaccg acgaaggaa gcccctcgaga acaagaagaa 420
gcagctagcc gcgggaggga agagcctgag caaggaggag gaagaggaaac tcggaaggtt 480
gacccgggaa gacgaggaaa ggaaaagaag agtagccggc ccgcgggttg ggggtgtgaa 540
ccccctcgaa ggcggatcga ggggagcgcc cgggggcggc ttcgtcccca gcatgcaagg 600
agtcccggag tcccccttcg ctccggacggg ggaggggctg gacataagag gaacccgggg 660
attcccatag gatatactct tcccatccga tccacccttc tctccccaga gttgtcgtcc 720
ccagtgaata aagcgggttt ccactcacag gttcacgctc tcgcgtcctt ctttctcttt 780
cgggtcggca tggcatctcc acctcctcgc ggtccgacct gggcatccga aggaggacgc 840
acgtccactc ggatggctaa gggagagcca cttttctctc gattctctat cggaatctag 900
agagatttgt ggggtccatt cgccattacc gaggggacgg tccccctgga atgttgccca 960
gccggcgcca gcgaggaggc tgggaccatg ccggccatca ggtaagaaag gatggaacgc 1020
ggaccctgca gagtggggtc ccgccattcc tgggcgaccc ttgggggggg agtcggaatc 1080
gagcatcggg aagggcaccc catggctcca ctggtccccg gtgttcccag cccccctcc 1140

ggtcactttc	gaaggggggc	cgggggtccc	ctagatgggg	acgataagtc	gagttccccg	1200
ggataagcct	cactcgtccc	ctctcggggg	gcggaacacc	caccggctag	ccccgttgct	1260
ttctttgctt	tectectcgc	ttcgggtctc	ccctactcct	agcatctcct	cctatcgcta	1320
tggccttact	cctaccgctc	gaagcgcctc	tgttcgctga	aggggtcctc	tggaggtgat	1380
ttctctgctc	atctecgagt	gtgttcctcc	ctctgggtgt	ctcaaccctt	cggccggagt	1440
gctctccaaa	cttggggcgc	gggcctttcg	gatcgggggg	gccccccctt	ctcttccatc	1500
tgtcctcttt	ccccttccga	gatgtctcca	gcgttatggg	gaaagcttcc	gactcttgta	1560
ttctcttttg	gccttcttgg	gagacatctc	ctcggcgttc	caatactctt	taccacttta	1620
cccctctcgg	gcactgatcc	ttcccccgcg	gactcttcgc	tcggaattgg	cccatg	1676

蔡；較佳地，該非環狀基團係選自絲胺醇骨幹或二乙醇胺骨幹。

【0322】 於某些具體態樣中，用於本發明之方法中的 RNAi 劑係選自表 11、12、31、及 32 任一者中列述之劑所組成的群組。此等劑可復包含配位子。於一態樣中，該劑係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 所組成之群組。於另一態樣中，該劑係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、或 AD-70295.1 所組成之群組。

【0323】

IV.接合至配位子之 iRNA

本發明 iRNA 之 RNA 的另一修飾係包括將一個或多個提升該 iRNA 之活性、細胞分佈或細胞吸收的配位子、部分或接合物鏈結至 RNA。此等部分係包括，但不限於，脂質部分如膽固醇部分(Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556)、膽酸(Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060)、硫醚如己基-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)、巯基膽固醇(Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538)、脂族鏈如十二烷二醇或十一烷基殘基(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)、磷脂如二-十六烷基-外消旋甘油或 1,2-二-O-十六烷基-外消旋甘油-3-磷酸三乙基銨鹽(Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654 ; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783)、聚胺或聚乙二醇鏈(Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973)、或金剛烷乙酸(Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654)、棕櫚基部分(Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237)、或十八烷基胺或己基胺基-羰基氧基膽固醇部分(Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937)。

【0324】 於一態樣中，配位子係改變該配位子所併入之 iRNA 劑的分佈、靶向或壽命。於較佳態樣中，相較諸如沒有此配位子者，該配子係提供提升對於所選靶標之親和性，該靶標係諸如分子、細胞或細胞類型、隔室如細胞或器官隔室、組織、器官或身體區域。較佳之配位子將不參與雙鏈核酸中的雙鏈配對。

【0325】 配位子可包括天然產生物質，如蛋白質(如，人血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、或球蛋

白)；碳水化合物(如，葡聚糖、聚三葡萄糖(pullulan)、幾丁質、幾丁聚醣、菊糖、環糊精、N-乙醯基半乳胺糖、或玻尿酸)；或脂質。該配位子亦可為重組或合成分子，如合成聚合物如合成聚胺基酸。聚胺基酸之實例係包括聚離胺酸(PLL)、聚 L-天冬胺酸、聚 L-麩胺酸、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、聚(L-乳交酯-共-乙交酯)共聚物、二乙烯基醚-馬來酸酐共聚物、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯基醯胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚胺酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-異丙基丙烯基醯胺聚合物、或聚磷吡(polyphosphazine)。聚胺之實例係包括：聚乙烯亞胺、聚離胺酸(PLL)、精四胺、精三胺、多胺、偽肽-多胺、擬肽多胺、樹枝狀多胺、精胺酸、脘、魚精蛋白、陽離子脂質、陽離子卟啉、多胺之四級鹽、或 α 螺旋肽。

【0326】 配位子亦可包括靶向基團，如細胞或組織靶向劑，如凝集素、醣蛋白、脂質或蛋白質如抗體，其係結合至特定之細胞類型如腎細胞。靶向基團可係促甲狀腺素、促黑素、凝集素、醣蛋白、界面活性劑蛋白 A、黏蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳胺糖、N-乙醯基-葡萄糖胺多價甘露糖、多價海藻糖、糖基化聚胺基酸、多價半乳糖、運鐵蛋白、雙磷酸酯、聚麩胺酸鹽、聚天冬胺酸鹽、脂質、膽固醇、類固醇、膽酸、葉酸鹽、維他命 B12、維他命 A、生物素、或 RGD 肽或 RGD 肽擬似物。

【0327】 配位子之其他實例係包括染料、螯合劑(如，吡啶)、交聯劑(如，補骨脂素、絲裂黴素 C)、卟啉(TPPC4、德卟啉(texaphyrin)、噻啉(Sapphyrin))、多環芳烴類(如，啡咾、二氫啡咾)、人工核酸內切酶(如，EDTA)、親脂性分子(如，膽固醇、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫甾固酮、1,3-雙-O(十六烷基)甘油、香葉基氧基己基、十六烷基甘油、冰片、薄荷腦、1,3-丙二醇、十七烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基、或啡咾)及肽接合物(如，觸角足肽、Tat 肽)、烷基化劑、磷酸根、胺基、巰基、PEG (如，PEG-40K)、MPEG、[MPEG]₂、多胺基、烷基、經取代之烷基、放射性標記之標記物、酶、半抗原(如，生物素)、輸送/吸收促進劑(如，阿斯匹靈、維他命 E、葉酸)、合成核糖核酸酶(如，咪唑、雙咪唑、組織胺、咪唑簇、吡啶-咪唑接合物、四氫雜大環之 Eu³⁺錯合物)、二硝基苯基、HRP、或 AP。

【0328】 配位子可係蛋白質如醣蛋白，或肽如對於共配位子具有特別親和性之分子，或抗體如結合特定細胞類型如肝細胞之抗體。配位子亦可包括激素及激素受體。他們亦可包括非肽者，如脂質、凝集素、碳水化合物、維他命、輔因子、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳胺糖、N-乙醯基-葡萄糖胺多價甘露糖、或多價海藻糖。該配位子可係，舉例而言，脂質多醣、p38 MAP 激酶之活化劑、或 NF- κ B 之活化劑。

【0329】 該配位子可係一物質如藥物，其可增加 iRNA 劑至細胞內之吸收，舉例而言，藉由破壞該細胞之細胞骨架，如藉由破壞該細胞之微管、微絲、及/或中間絲。該藥物可係，舉例而言，紫杉醇(taxon)、長春新鹼、長春鹼、細胞鬆弛素、諾考達唑(nocodazole)、促進微絲聚合劑(japlakinolide)、微絲解聚劑(latrunculinA)、鬼筆環肽(phalloidin)、海洋苔蘚素(swinholide A)、印丹諾辛(indanocine)、或邁爾素(myoservin)。

● 【0330】 於某些態樣中，本文所揭示之結合至 iRNA 的配位子係作為藥物動力學調節劑(PK 調節劑)而作動。PK 調節劑係包括親脂質體、膽酸、類固醇、磷脂質類似物、肽、蛋白質接著劑、PEG、維他命等。例示性 PK 調節劑係包括，但不限於，膽固醇、脂肪酸、膽酸、石膽酸、二烷基甘油酯、二醯基甘油酯、磷脂質、神經脂質、萘普生(naproxen)、伊布洛芬(ibuprofen)、維他命 E、生物素等。亦已知，包含大量硫代磷酸酯鏈結之寡核苷酸可結合血清蛋白，故於骨幹中包含多個硫代磷酸酯鏈結之短寡核苷酸如約 5 個鹼基、10 個鹼基、15 個鹼基或 20 個鹼基之寡核苷酸，亦可作為適用於本發明之配位子(如，作為 PK 調節配位子)。此外，接合血清成分(如，血清蛋白)之適體亦適用於作為本文揭示之態樣中的 PK 調節配位子。

● 【0331】 本發明之接合有配位子的寡核苷酸可使用承載有側鏈反應性官能度之寡核苷酸合成，該側鏈反應性

官能度係諸如衍生自鏈結分子於該寡核苷酸上之附接者(揭示於下)。此反應性寡核苷酸可直接與可商購之配位子、承載多種保護基之任一者的合成配位子、或其上附接有鏈結部分之配位子反應。

【0332】 於本發明之接合物中使用之寡核苷酸可透過固相合成之習知技術便利且常規地製造。用於此合成之設備係由多個供應商販售，包括，舉例而言，應用生物系統(Applied Biosystems (Foster City, Calif.))。可額外或替代使用該技術領域中習知之用於此合成的任意其他手段。亦習知者係使用類似技術指標其他寡核苷酸，如該等硫代磷酸酯類及烷基化衍生物。

【0333】 與本發明之接合有配位子之寡核苷酸及承載配位子分子之序列專一性鏈結的核苷酸中，可在合適之 DNA 合成儀上使用標準核苷酸或核苷前驅物、或已經承載有該鏈結部分之核苷酸或核苷接合物前驅物、已經承載有該配位子分子之配位子-核苷酸或核苷接合物前驅物、或承載有配位子之非核苷構成嵌段組裝成寡核苷酸及寡核苷。

【0334】 當使用已經承載有鏈結部分之核苷酸-接合物前驅物時，通常係完成與該序列專一性鏈結之核苷的合成，且該配位子分子隨後與該鏈結部分反應以形成該接合有配位子之寡核苷酸。於某些態樣中，本發明之寡核苷酸或鏈結之核苷係藉由自動合成器自動合成，使用原料除了可商購且常規用於寡核苷酸合成之標準亞磷醯胺及非標準

亞磷醯胺外，亦使用衍生自配位子-核苷接合物的亞磷醯胺。

【0335】

A. 脂質接合物

於一態樣中，該配位子或接合物係脂質或脂質系分子。此脂質或脂質系分子較佳係接合血清蛋白如人血清白蛋白(HSA)。HAS 接著配位子係容許該接合物分佈在靶標組織如身體之非腎臟靶標組織。舉例而言，該靶標組織可係肝臟，包括肝臟之實質細胞。其他可接合 HAS 之分子亦可作為配位子。舉例而言，可使用蔡普生或阿斯匹靈。脂質或脂質系配位子可(a) 增加接合物對降解之抗性、(b) 增加靶向或輸送至靶標細胞或細胞膜內，及/或(c) 可用以調整至血清蛋白如 HAS 之結合性。

【0336】 脂質系配位子可用以抑制，如控制接合物至靶標組織之結合。舉例而言，HAS 與脂質或脂質系配位子之結合性越強時，將更不容易以腎臟為靶標，並因此更不容易自體內清除。與 HAS 結合性較低之脂質或脂質系配位子可用以令該接合物以腎臟為靶標。

【0337】 於較佳之態樣中，該脂質系配位子係結合 HAS。較佳地，其係以足夠之親和性結合 HAS，故該接合物將較佳分佈至非腎臟組織。惟，較佳係該親和性並未強至令該 HSA-配位子結合不可逆。

【0338】 於另一較佳態樣中，該脂質系配位子係弱結合至 HSA 或完全未結合後者，故該接合物將較佳分佈至

腎臟。以腎臟細胞為 iBaby 之其他部分亦可用於替代該脂質系配位子，或除了使用該質子係配位子外亦使用該等其他部分。

【0339】 於另一方面，該配位子係藉由靶標細胞如增殖細胞攝取之部分如維他命。此等係特別可用於治療以非所欲之細胞增殖如惡性或非惡性類型者為特徵的病症。例示性維他命係包括維他命 A、E、及 K。其他例示性維他命係包括 B 族維他命如葉酸、B12、核黃素、生物素、吡哆醛、或藉由靶標細胞如肝臟細胞攝取之其他維他命或營養素。亦包括 HAS 及低密度脂蛋白(LDL)。

【0340】

B. 細胞滲透劑

於另一方面，該配位子係細胞滲透劑，較佳係螺旋細胞滲透劑。較佳地，該劑為兩親性。例示性劑係肽如 tat 或觸角足肽(antennopedia)。若該劑係肽，其可經修飾，包括肽模擬物、反演體(invertomer)、非肽或偽肽鏈結、以及 D-胺基酸之使用。該螺旋劑較佳係 α -螺旋劑，其較佳係具有親脂及疏脂相。

【0341】 該配位子可係肽或肽模擬物。肽模擬物(本文中亦指稱為寡肽模擬物)係能折疊為所定義之類似天然肽的三維結構。肽及肽模擬物與 iRNA 劑之結合可藉由諸如提升細胞識別及吸收而影響該 iRNA 之藥物動力學分配。該肽或肽模擬物部分之長度可係約 5 至 50 個胺基酸，如長度為約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、或 50

個胺基酸。

【0342】 肽或肽模擬物可係，舉例而言，細胞滲透肽、陽離子肽、兩親性肽、或疏水性肽(如，主要由 Tyr、Trp 或 Phe 組成者)。該肽部分可係樹枝狀肽、約束性肽、或交聯肽。於另一備選中，該肽部分可包括疏水性膜轉位序列(MTS)。例示性疏水性含 MTS 之肽係具有胺基酸序列 AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 1831)的 RFGF。含有疏水性 MTS 之 RFGF 類似物(如，胺基酸序列 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 1832))亦可係靶向部分。該肽部分可係「遞送」肽，其可攜帶包括肽、寡核苷酸及蛋白質之極性大分子而越過細胞膜。舉例而言，業經發現，來自 HIV Tat 蛋白之序列(GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 1833))及果蠅觸角足蛋白(Drosophila Antennapedia protein)(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 1834))能有遞送肽之功能。肽或肽模擬物可藉由 DNA 之隨機序列而編碼，如經噬菌體顯示庫或一珠一化合物(one-bead-one-compound)(OBOC)組合庫(Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991)鑒別者。經所併入之細胞靶向目標用單體單元而系鏈至 dsRNA 劑之肽或模擬物的實例係精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)-肽或 RGD 模擬物。肽部分之長度可係約 5 個胺基酸至約 40 個胺基酸之範圍。該等肽部分可具有結構性修飾，如用以增加安定性或引導構形特性。可使用下文揭示之任意結構性修飾。

【0343】 用於本發明之組成物及方法的 RGD 肽可係

線性或環狀，且可經修飾如經糖基化或甲基化，以促進對於具體組織之靶向。含有 RGD 之肽及肽模擬物可包括 D-胺基酸以及合成性 RGD 模擬物。除了 RGD 外，亦可使用以整聯蛋白配位子為靶標之其他部分。此配位子之較佳接合物係以 PECAM-1 或 VEGF 為靶標。

【0344】 「細胞滲透肽」係能滲透細胞如微生物細胞如細菌或真菌細胞、或哺乳動物細胞如人細胞。微生物細胞滲透肽可係，舉例而言， α -螺旋線性肽(如，LL-37 或 Ceropin P1)、含有二硫鍵之肽(如， α -防衛素、 β -防衛素或牛抗菌肽(bactenecin))、或僅含有一種或兩種主要胺基酸之肽(如，PR-39 或 indolicidin)。細胞滲透肽亦可包括核定位訊號(NLS)。舉例而言，細胞滲透肽可係二分性兩親性肽如 MPG，其係衍生自 HIV-1 gp41 之融合肽域及 SV40 大 T 抗原之 NLS(Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003)。

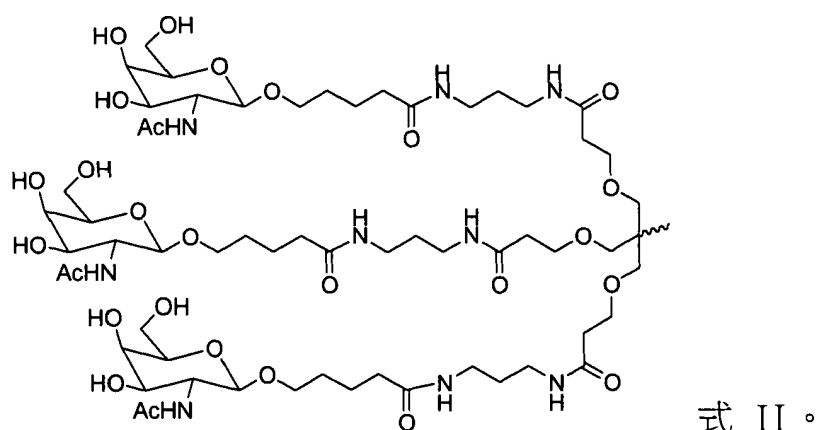
【0345】

C. 碳水化合物接合物

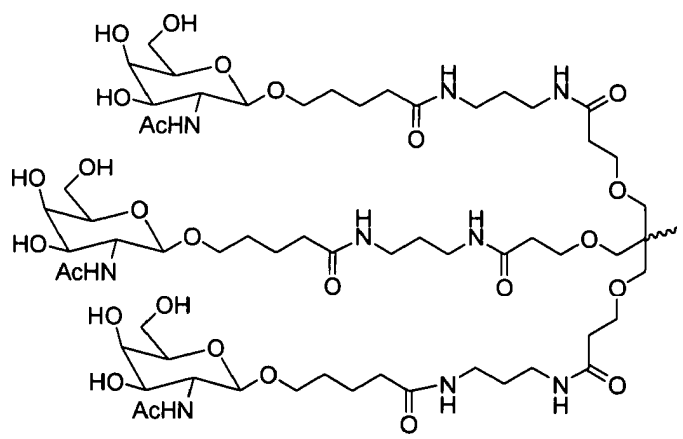
於本發明之組成物及方法的某些態樣中，iRNA 寡核苷酸復包含碳水化合物。如本文中揭示者，該接合物有碳水化合物之 iRNA 於核酸之體內遞送以及使用於體內治療用途的組成物方面具有優勢。本文中，「碳水化合物」係指稱化合物，其為本身由一個或多個具有至少 6 個碳原子之單糖單元(其可係線性、分支鏈或環狀)作成的碳水化合物，且每一碳原子上鍵結有氫、氮或硫原子；或為其一部分係

由一個或多個各具有至少 6 個碳原子之單糖單元(其可係線性、分支鏈或環狀)作成之碳水化合物部分的化合物，且每一碳原子上鍵結有氧、氮或硫原子。代表性碳水化合物係包括糖類(單糖、二醣、三醣及含有約 4、5、6、7、8、或 9 個單糖單元之寡醣)，以及多醣類如澱粉、肝醣、纖維素及多醣膠。具體之單糖係包括 HDV 及上述(如，C6、C7、或 C8)糖類；二醣及三醣係包括具有兩個或三個單糖單元(如，C6、C7、或 C8)之糖類。

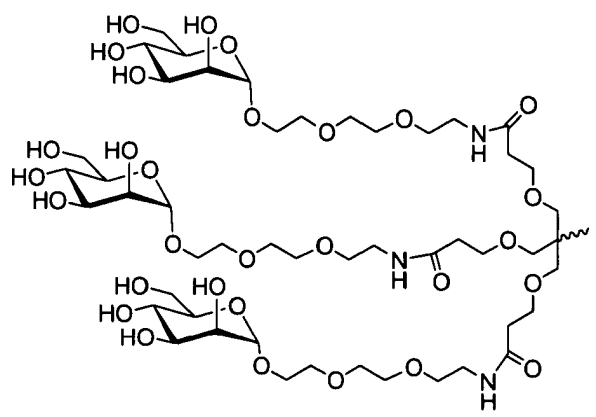
【0346】 於一態樣中，用於本發明之組成物及方法中的碳水化合物接合物係單糖。於一態樣中，該單糖係 N-乙醯基半乳胺糖，如



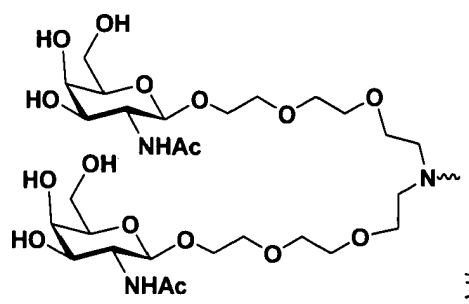
【0347】 於另一態樣中，用於本發明之組成物及方法中的碳水化合物接合物係選自下列所組成之群組：



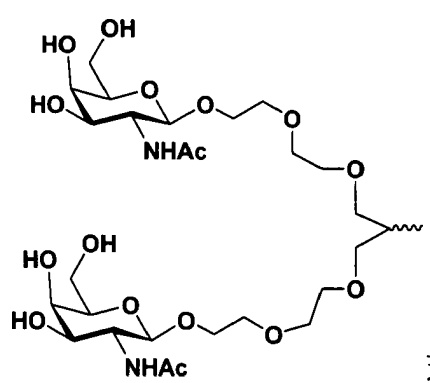
式 II、



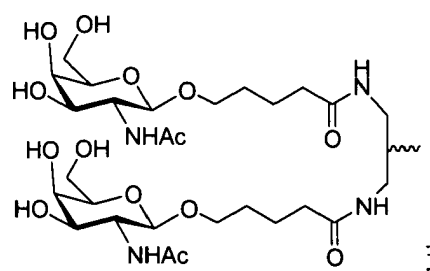
式 III、



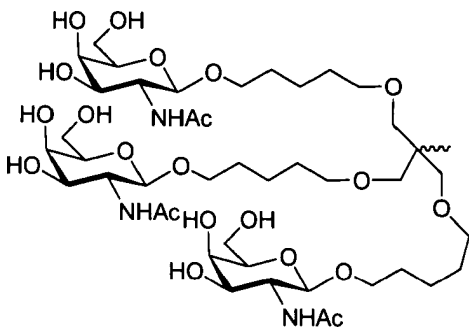
式 IV、



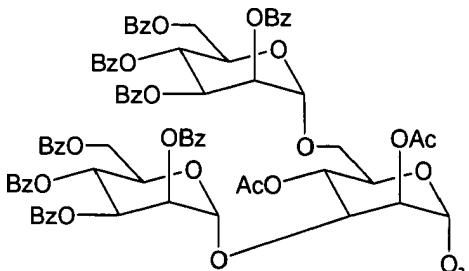
式 V、



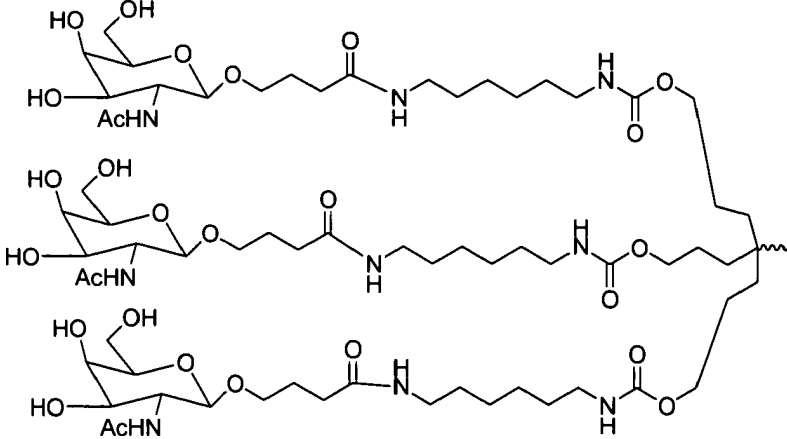
式 VI、



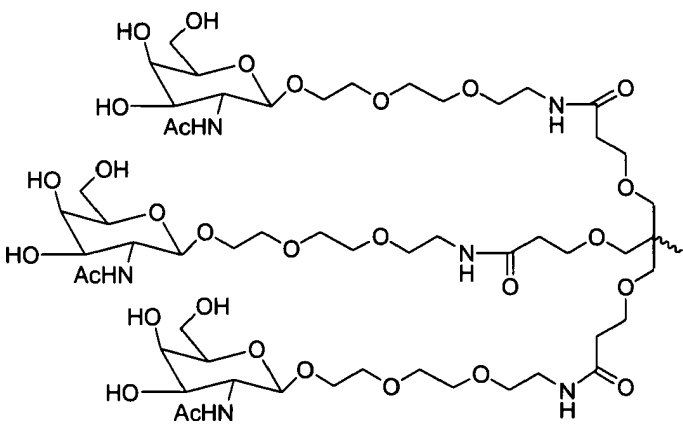
式 VII、



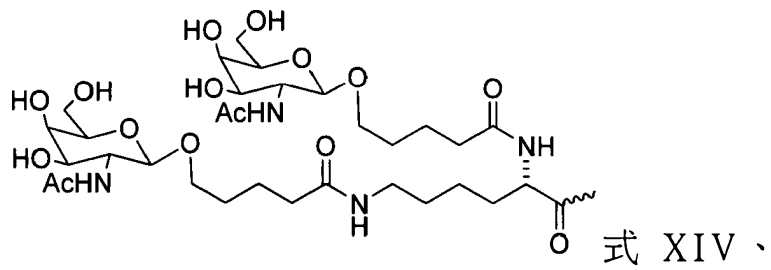
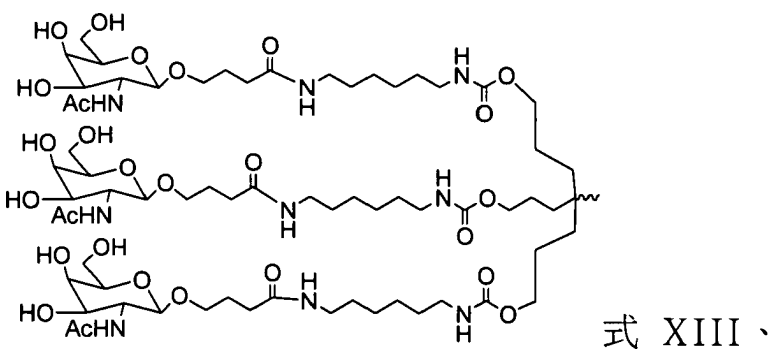
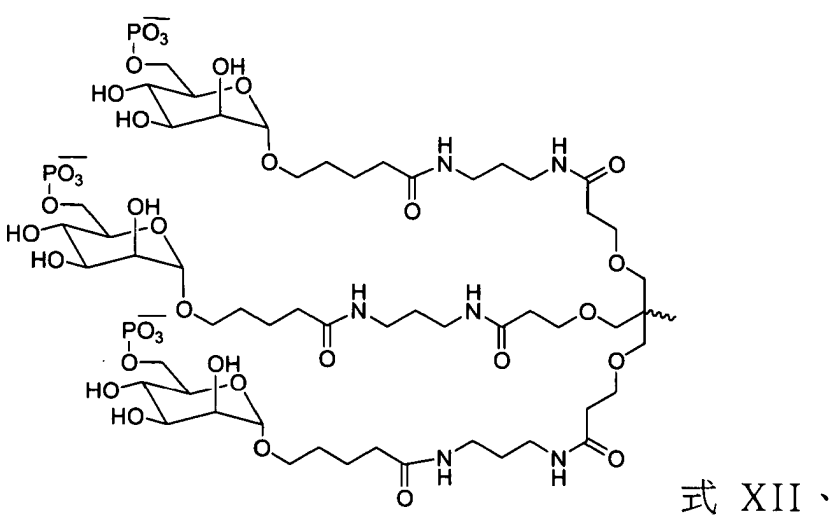
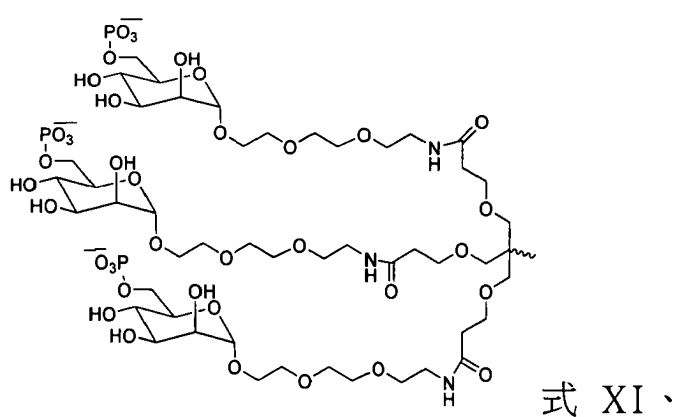
式 VIII、

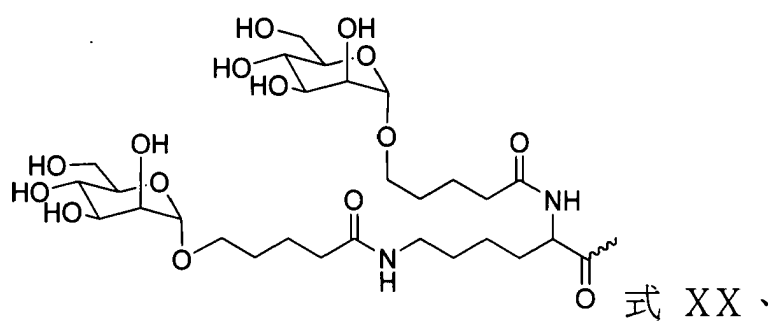
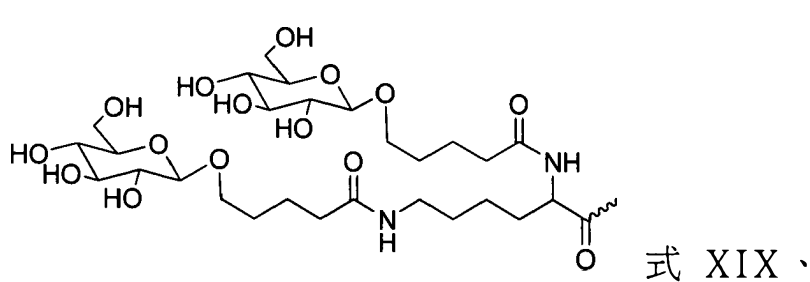
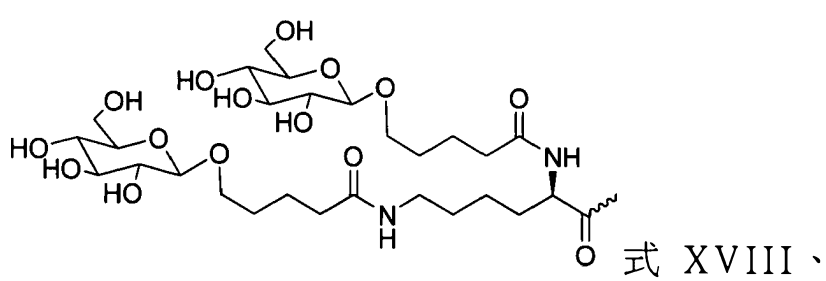
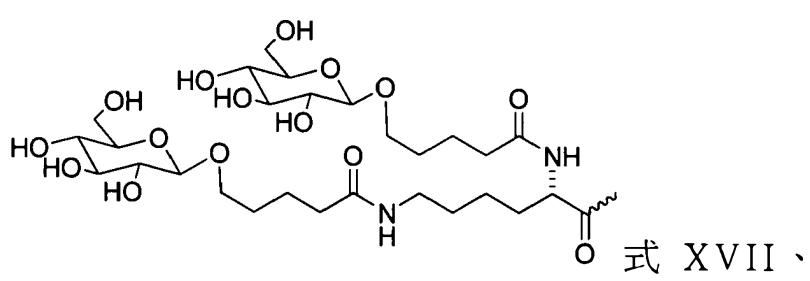
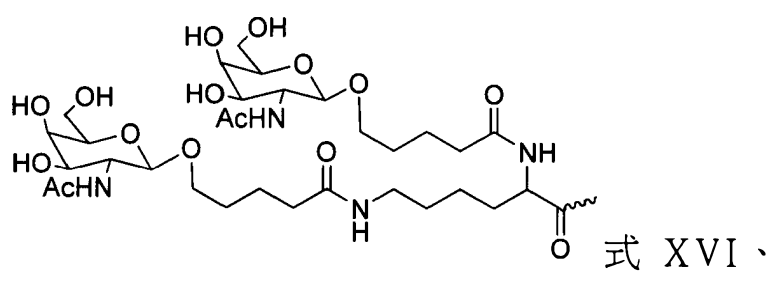
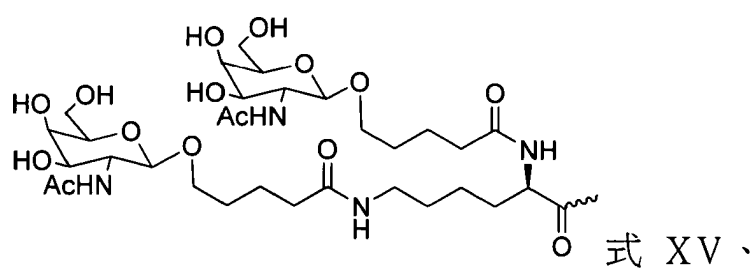


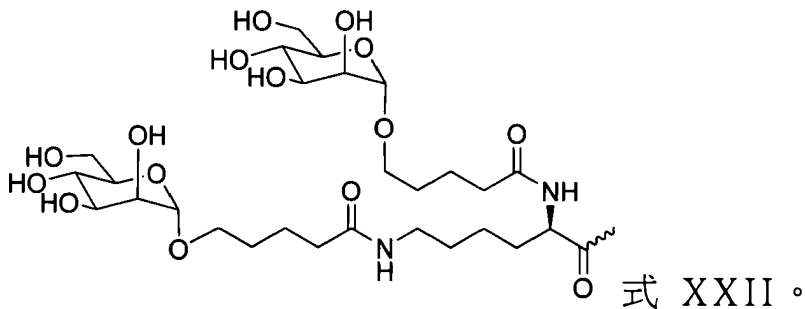
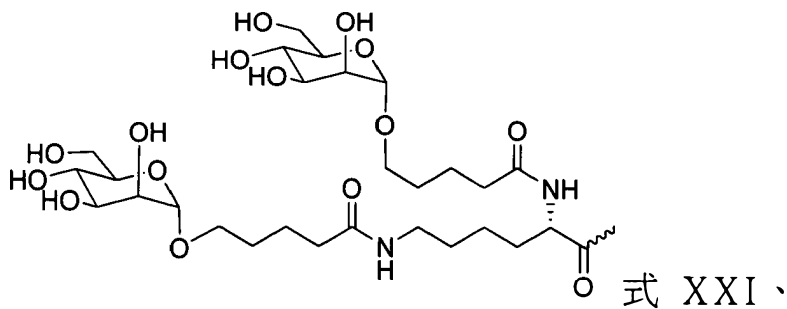
式 IX、



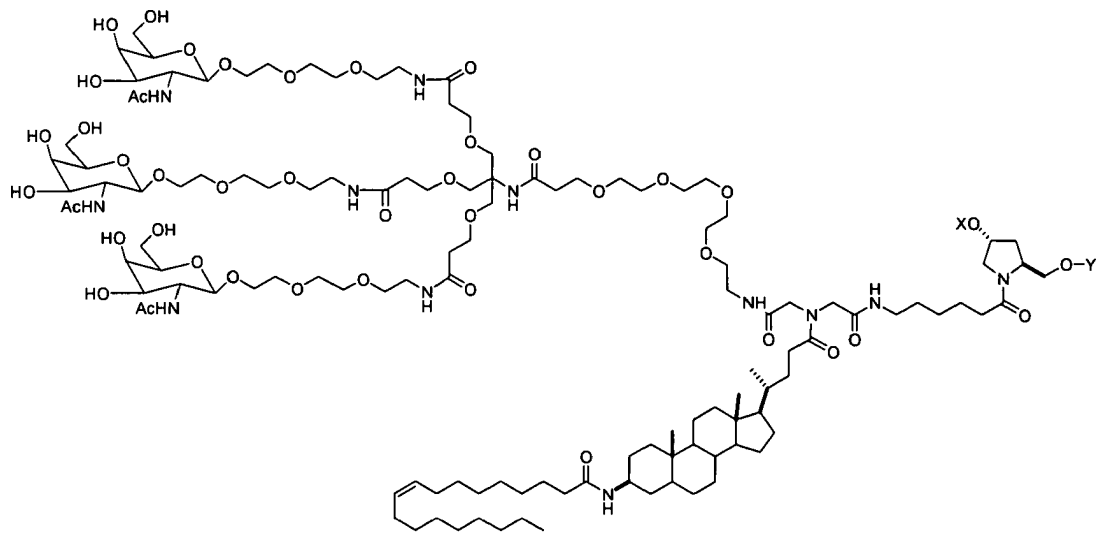
式 X、







【0348】 用於本文揭示之態樣中的另一代表性碳水化合物接合物係包括，但不限於，



【0349】 (式 XXIII)，當 X 或 Y 之一者為寡核苷酸時，另一者為氫。

【0350】 於某些態樣中，該碳水化合物接合物復包含如上文揭示之一個或多個額外之配位子，例如，但不限於，PK 調節劑/或細胞滲透肽。

【0351】
D. 連結子

於某些態樣中，本文揭示之接合物或配位子可經多種連結子結合至 iRNA 寡核苷酸，該等連結子可係可裂解或不可裂解。

【0352】術語「連結子」或「連結基」係意指連結化合物兩部分的有機部分，如將化合物之兩部分共價結合。連結子典型係包含直接鍵結；或諸如氧或硫之原子；諸如 NR_8 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NH 之單元；或原子之鏈，例如，但不限於，經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜環基烯基、烷基雜環基炔基、烯基雜環基烷基、烯基雜環基烯基、烯基雜環基炔基、炔基雜環基烷基、炔基雜環基烯基、炔基雜環基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳基、炔基雜芳基，其一個或多個亞甲基可藉由 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}_8)$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環中斷或終止；其中，

R8 係氫、醯基、脂族或經取代之脂族。於一態樣中，該連結子係界於約 1 至 24 個原子之間、2 至 24 個原子之間、3 至 24 個原子之間、4 至 24 個原子之間、5 至 24 個原子之間、6 至 24 個原子之間、6 至 18 個原子之間、7 至 18 個原子之間、8 至 18 個原子之間、7 至 17 個原子之間、8 至 17 個原子之間、6 至 16 個原子之間、7 至 16 個原子之間、或 8 至 16 個原子之間。

【0353】 可裂解連結基係於細胞外足夠安定者，但其進入靶標細胞時，則裂解以釋放該連結子握持在一起之兩部分。於一較佳之態樣中，該可裂解之連結基於靶標細胞內或第一參考條件(其可例如選擇為模擬或呈現細胞內條件)下的裂解比在個體血液中或第二參考條件(其可例如選擇為模擬或呈現於血液或血清中找到之條件)下快至少約 10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或更快、或至少約 100 倍。

【0354】 可裂解之連結基係對裂解劑如 pH、氧化還原電位或可降解分子之存在敏感。通常，裂解劑於細胞內比血清或血液中更常見，或發現其在細胞內比血清或血液中的含量或活性更高。此等可降解劑之實例係包括，選擇用於特定受質或不具受質專一性之氧化還原劑，包括諸如細胞內存在之氧化性或還原性酶或還原劑如硫醇，其可藉由還原而降解可經氧化還原裂解之連結基；酯酶；可創製酸性環境之內體或劑，如彼等導致 pH 為 5 或更低者；可藉由作為一般性酸作動而水解或降解酸可裂解之連結基的

酶；肽酶(其可係受質專一性者)；以及，磷酸酯酶。

【0355】 可裂解之連結基，如二硫鍵，可對 pH 敏感。人血清之 pH 為 7.4，而細胞內平均 pH 略低，為約 7.1 至 7.3 之範圍。內體係具有酸性更強之 pH，其範圍係 5.5 至 6.0；而溶酶體則具有酸性甚至更強之 pH，約為 5.0。某些連結子將具有可裂解之連結基，該連結基在較佳之 pH 裂解，從而自配位子釋放陽離子脂質於細胞內或釋放入細胞之所欲隔室中。

● 【0356】 連結子可包括可藉由特定酶裂解之可裂解連結基。併入連結子之可裂解連結基的類型可取決於待作為靶標之細胞。舉例而言，肝臟靶向配位子可透過包括酯基之連結子連結至陽離子脂質。肝臟細胞係富含酯酶，因此該連結子於肝臟細胞中將會比在酯酶不豐富之細胞類型中更有效裂解。其他富含酯酶之細胞類型係包括肺細胞、腎皮質細胞及睪丸細胞。

● 【0357】 當靶向富含肽酶的細胞類型如係肝臟細胞及滑膜細胞時，可使用含有肽鍵之連結子。

【0358】 通常，候選可裂解之連結基的適用性可藉由測試降解劑(或條件)裂解該候選連結基之能力而評估。亦所欲者係，亦測試該候選可裂解之連結基於血液中或當與其他非靶標組織接觸時抵抗裂解之能力。因此，可確定第一條件與第二條件之間的相對易感性，其中，該第一條件係經選擇以指示於靶標細胞中之裂解，而第二條件係經選擇以指示於其他組織或生物流體如血液或血清中之裂

解。該等評估可於無細胞之系統、細胞內、細胞培養物內、器官內或組織培養內、或於完整動物體內進行。可用者係於無細胞條件或培養條件下作出評估，並藉由在完整動物體內之進一步評估而證實之。於較佳之態樣中，可用之後續化合物於細胞中(或於選擇為模擬細胞內條件的體外條件下)之裂解係比在血液或血清中(或於選擇為模擬細胞外條件的體外條件下)快至少約 2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或約 100 倍。

【0359】

i. 氧化還原可裂解之連結基

於一態樣中，可裂解之連結基係可經氧化還原裂解之連結基，該基團係於還原或氧化時裂解。還原性可裂解之連結基的實例係二硫連結基(-S-S-)。可依靠本文中揭示之方法來確定候選之可裂解之連結基是否為適宜之「還原性可裂解之連結基」，或舉例而言，是否為適用於與特定 iRNA 部分或特定靶向劑合用。舉例而言，候選者可藉由以二硫蘇糖醇(DTT)或使用該技藝中習知之還原劑培養，其係模擬會於細胞如靶標細胞中觀察到之裂解的速率。該等候選者亦可於選擇為模擬血液或血清條件的條件下評估之。於一態樣中，候選化合物係於血液中裂解最多約 10%。於另一態樣中，可用之候選化合物於細胞中(或於選擇為模擬細胞內條件的體外條件下)之降解比血液中(或於選擇為模擬細胞外條件的體外條件下)快至少約 2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或約 100 倍。候選化合物之裂解速

率可使用標準酶動力學試驗於選擇為模擬細胞內介質之條件下測定，並與在選擇為模擬細胞外介質之條件下試驗者比較。

【0360】

ii. 磷酸酯系可裂解之連結基

於另一態樣中，可裂解之連結子係包含磷酸酯系可裂解之連結基。磷酸酯系可裂解之連結基係藉由降解或水解該磷酸酯基團之劑裂解。於細胞內裂解磷酸酯基團之劑的實例係細胞內之酶，如磷酸酯酶。磷酸酯系連結基之實例係 $-O-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(SR_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(S)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(R_k)-S-$ 。較佳之態樣係 $-O-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(SH)-O-$ 、 $-S-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(OH)-S-$ 、 $-S-P(O)(OH)-S-$ 、 $-O-P(S)(OH)-S-$ 、 $-S-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(H)-O-$ 、 $-O-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-O-$ 、 $-S-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-S-$ 、 $-O-P(S)(H)-S-$ 。較佳之態樣係 $-O-P(O)(OH)-O-$ 。此等候選者可使用類似於上揭彼等之方法評估。

【0361】

iii. 酸可裂解之連結基

於另一態樣中，可裂解之連結子係包含酸可裂解之連結基。酸可裂解之連結基係於酸性條件下裂解之連結基。

於較佳之態樣中，酸可裂解之連結基係於 pH 位約 6.5 或更低(如，約 6.0、5.75、5.5、5.25、5.0、或更低)之酸性環境裂解，或藉由諸如可作為通常之酸而作動的酶裂解。於細胞內，特定之低 pH 胞器如內體及溶酶體可向酸可裂解之連結基提供裂解環境。酸可裂解之連結基的實例係包括，但不限於，胺類、酯類、及胺基酸之酯類。酸可裂解之基團可具有通式 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ 。當碳結合至酯(烷氧基)之氧時，較佳之態樣係芳基、經取代之烷基、或第三烷基，如二甲基苯基或第三丁基。此等候選者可使用類似於上揭之彼等的方法評估。

【0362】

iv. 酯系連結基

於另一態樣中，可裂解之連結子係包含酯系可裂解之連結基。酯系可裂解之連結基係藉由細胞內之酶如酯酶及酯胺酶裂解。酯系可裂解之連結基的實例係包括，但不限於，伸烷基、伸烯基、及伸炔基之酯類。酯可裂解之連結基係具有通式 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ 。此等候選者可使用類似於上揭之彼等的方法評估。

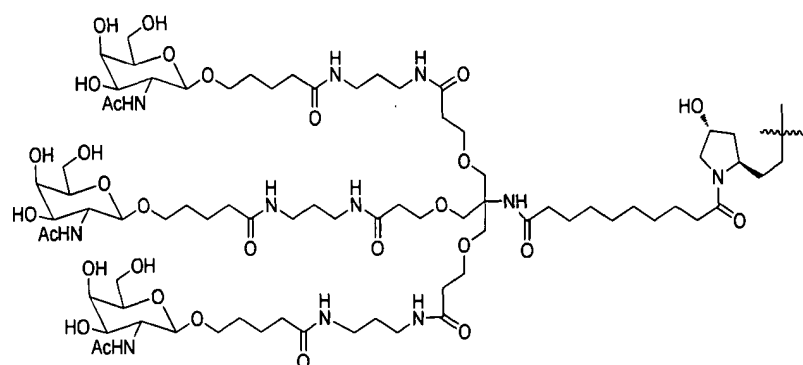
【0363】

v. 肽系可裂解基團

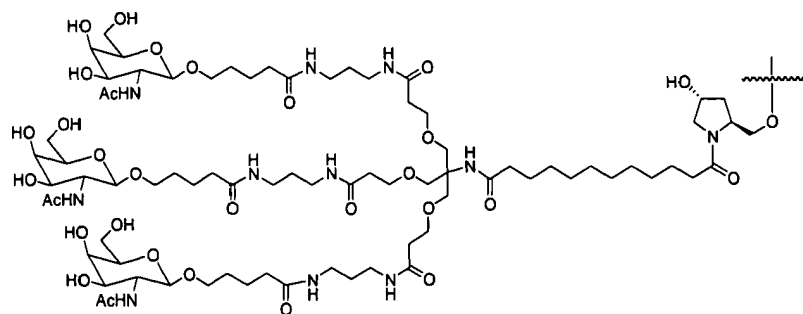
於再一態樣中，可裂解之連結子係包含肽系可裂解之連結基。肽系可裂解之連結基係藉由細胞內之酶如肽酶及蛋白酶裂解。肽系可裂解之連結基係於胺基酸之間形成肽鍵以獲得寡肽(如，二肽、三肽等)及多肽。肽系可裂解之

基團並不包括醯胺基團(-C(O)NH-)。該醯胺基團可形成於任意伸烷基、伸烯基或伸炔基之間。肽鍵係特殊類型之醯胺鍵，其係形成於胺基酸之間以獲得肽及蛋白質。該肽系可裂解之基團通常係限制為形成於胺基酸之間以獲得肽之蛋白質的肽鍵(亦即，醯胺鍵)，且並不包括整體醯胺官能基。肽系可裂解之連結基係具有通式-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-，其中，RA與RB係兩個相鄰的胺基酸之R基團。此等候選者可使用類似於上揭之彼等的方法評估。

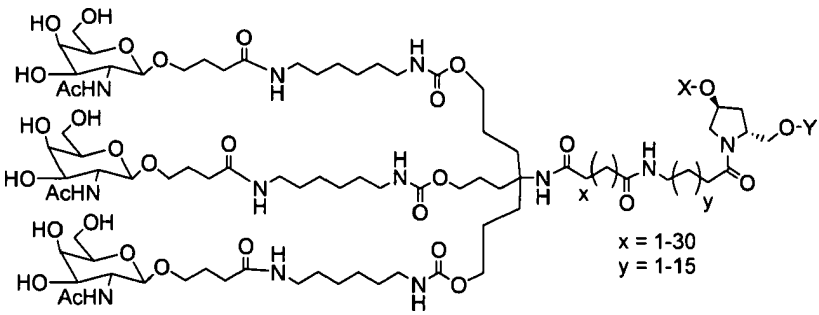
【0364】 於一態樣中，本發明之iRNA係透過連結子接合至碳水化合物。本發明之組成物及方法之具有連結子之iRNA-碳水化合物接合物的非限制性實例係包括，但不限於，



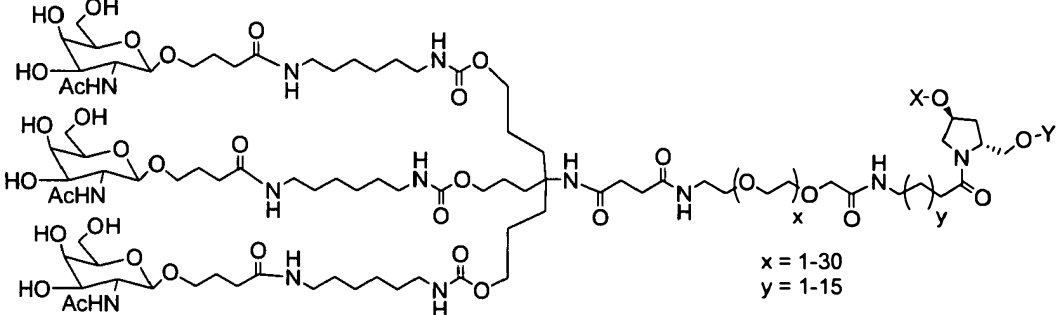
(式 XXIV)、



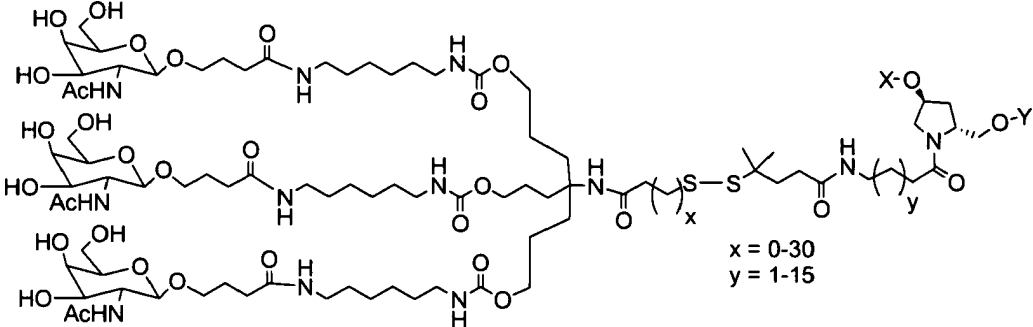
(式 XXV)、



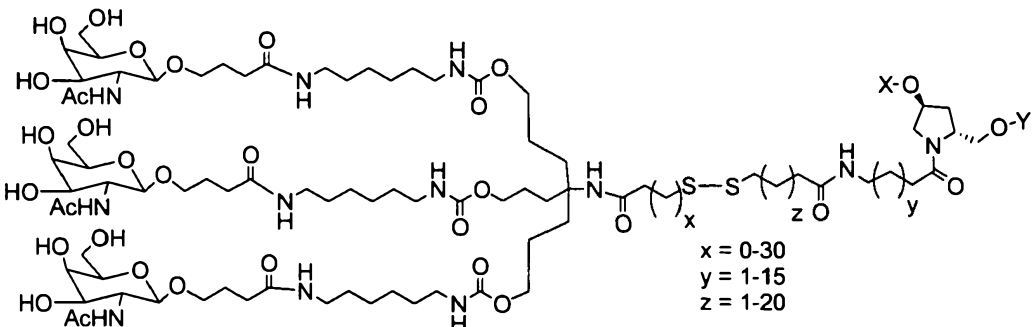
(式 XXVI)、



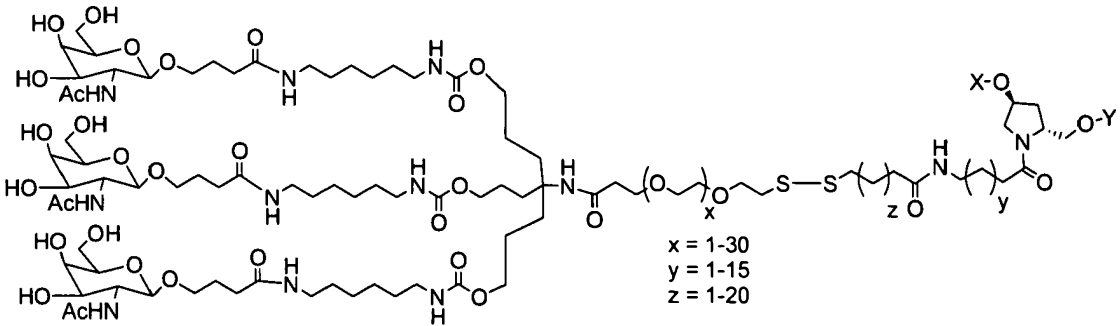
(式 XXVII)、



(式 XXVIII)、



(式 XXIX)、

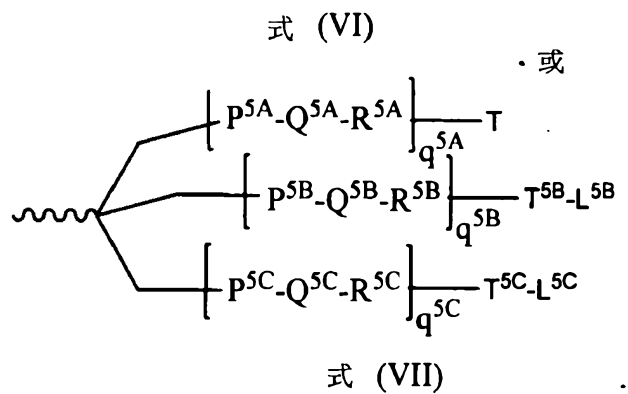
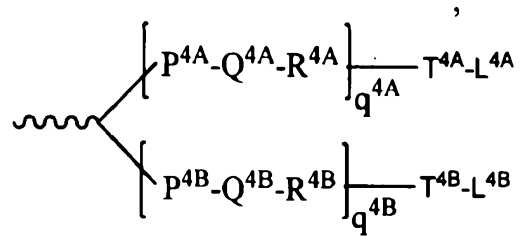
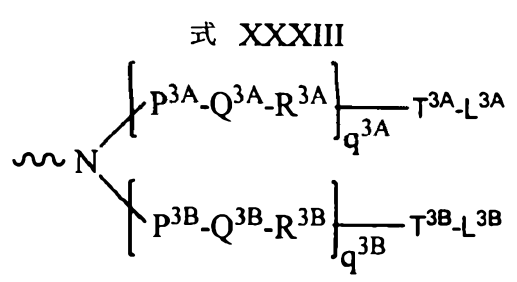
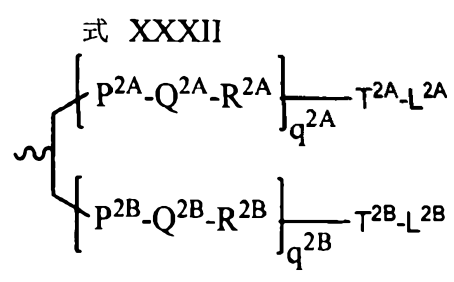


(式 XXX)、及



【0366】 於本發明之組成物及方法的某些態樣中，配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接的一個或多個「GalNAc」(N-乙醯基半乳胺糖)衍生物。

【0367】 於一態樣中，本發明之 dsRNA 係接合至選自式(XXXII)至(XXXV)中任一者顯示之結構所組成群組的二價或三價分支鏈連結子：



式 XXXIV

式 XXXV

其中：

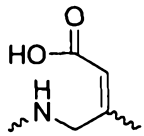
q^{2A} 、 q^{2B} 、 q^{3A} 、 q^{3B} 、 q^{4A} 、 q^{4B} 、 q^{5A} 、 q^{5B} 及 q^{5C} 於每次出現係獨立表示 0 至 20，以及，該重複單元可係相同或不同；

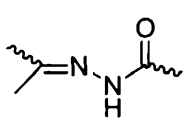
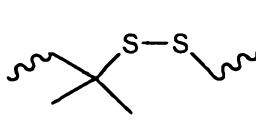
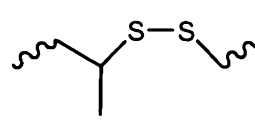
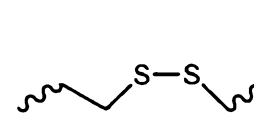
P^{2A} 、 P^{2B} 、 P^{3A} 、 P^{3B} 、 P^{4A} 、 P^{4B} 、 P^{5A} 、 P^{5B} 、 P^{5C} 、 T^{2A} 、 T^{2B} 、 T^{3A} 、 T^{3B} 、 T^{4A} 、 T^{4B} 、 T^{4A} 、 T^{5B} 、 T^{5C} 於每次出現係各自獨立為不存在、CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH₂、CH₂NH 或 CH₂O；

Q^{2A} 、 Q^{2B} 、 Q^{3A} 、 Q^{3B} 、 Q^{4A} 、 Q^{4B} 、 Q^{5A} 、 Q^{5B} 、 Q^{5C} 於每次出現係各自獨立為不存在、伸烷基、經取代之伸烷基，其中，一個或多個亞甲基可藉由 O、S、S(O)、SO₂、N(R^N)、

C(R')=C(R'')、C≡C 或 C(O)中之一者或多者中斷或終止；

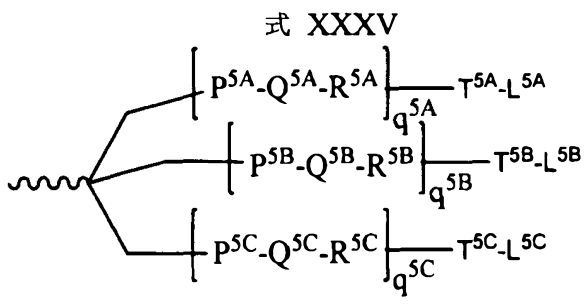
R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C} 於每次出現係各自獨立為不存在、NH、O、S、CH₂、C(O)O、C(O)NH、

NHCH(R^a)C(O)、-C(O)-CH(R^a)-NH-、CO、CH=N-O、、

、、、或雜

環基；

L^{2A}、L^{2B}、L^{3A}、L^{3B}、L^{4A}、L^{4B}、L^{5A}、L^{5B} 及 L^{5C} 係表示配位子；亦即，於每次出現係各自獨立為單糖(如 GalNAc)、二糖、三糖、四糖、寡糖、或多糖；且 Ra 係 H 或胺基酸側鏈。三價接合 GalNAc 衍生物係特別可用於與用於抑制靶標基因之表現的 RNAi 劑合用，如彼等具式(XXXV)者：



其中，L^{5A}、L^{5B} 及 L^{5C} 係表示單糖如 GalNAc 衍生物。

【0368】 適宜之接合 GalNAc 衍生物之二價及三價分支鏈連結子的實例係包括，但不限於，上文如式 II、VII、XI、X、及 XIII 引述之結構。

【0369】 教示 RNA 接合物之代表性美國專利係包括，但不限於，第 4,828,979 號；第 4,948,882 號；第 5,218,105

號；第 5,525,465 號；第 5,541,313 號；第 5,545,730 號；第 5,552,538 號；第 5,578,717 號；第 5,580,731 號；第 5,591,584 號；第 5,109,124 號；第 5,118,802 號；第 5,138,045 號；第 5,414,077 號；第 5,486,603 號；第 5,512,439 號；第 5,578,718 號；第 5,608,046 號；第 4,587,044 號；第 4,605,735 號；第 4,667,025 號；第 4,762,779 號；第 4,789,737 號；第 4,824,941 號；第 4,835,263 號；第 4,876,335 號；第 4,904,582 號；第 4,958,013 號；第 5,082,830 號；第 5,112,963 號；第 5,214,136 號；第 5,082,830 號；第 5,112,963 號；第 5,214,136 號；第 5,245,022 號；第 5,254,469 號；第 5,258,506 號；第 5,262,536 號；第 5,272,250 號；第 5,292,873 號；第 5,317,098 號；第 5,371,241 號；第 5,391,723 號；第 5,416,203 號；第 5,451,463 號；第 5,510,475 號；第 5,512,667 號；第 5,514,785 號；第 5,565,552 號；第 5,567,810 號；第 5,574,142 號；第 5,585,481 號；第 5,587,371 號；第 5,595,726 號；第 5,597,696 號；第 5,599,923 號；第 5,599,928 及 5,688,941 號；第 6,294,664 號；第 6,320,017 號；第 6,576,752 號；第 6,783,931 號；第 6,900,297 號；第 7,037,646 號；第 8,106,022 號，其各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0370】 對於給定化合物之全部位置進行均勻修飾並非必需，事實上，超過一種前述修飾修飾可併入同一化合物中，或甚至 iRNA 內之同一核苷上。本發明亦包括作為嵌合化合物之 iRNA。

【0371】 於本發明之上下文中，「嵌合」iRNA 化合物

或「嵌合體」係 iRNA 化合物，較佳係 dsRNA，其係含有兩個或更多個化學上截然不同之區域，每一個區域由至少一個單體單元作成，亦即，於 dsRNA 化合物之例中的核苷酸。此等 iRNA 典型係含有至少一個區域，其中，該 RNA 係經修飾以賦予該 iRNA 增加之對於核酸酶降解之抗性、增加之細胞攝取、及/或增加之對於靶標核酸的親和性。iRNA 之額外區域可作為能裂解 RNA:DNA 或 RNA:RNA 雜交物之酶的受質。舉例而言，RNase H 係細胞核酸內切酶，其係裂解 RNA:DNA 雙鏈之 RNA 股。因此，RNase H 之活化係導致 RNA 靶標之裂解，從而極大提升 iRNA 抑制基因表現之效率。所以，當使用嵌合 dsRNA 時，一般可使用較短之 iRNA 獲得與雜交至相同靶標區域之硫磷酸酯去氧 dsRNA 相當的結果。RNA 靶標之裂解可藉由凝膠電泳常規偵檢之，且若需要，可與該技藝中習知之核酸雜交技術聯合。

【0372】 於某些例子中，iRNA 之 RNA 可藉由非配位子基團修飾。大量非配位子分子業經接合至 iRNA，以提升 iRNA 之活性、細胞分配或細胞攝取，且用於施行此等接合之過程係可於科技文獻中獲得。此等非配位子部分業經包括脂質部分，如膽固醇(Kubo, T. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54-61； Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553)、膽酸(Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053)、硫醚如己基-S-三苯甲硫醇(Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992,

660:306 ; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3:2765)、硫代膽固醇(Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533)、脂肪族鏈如十二碳二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10:111 ; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327 ; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49)、磷脂質如二-十六烷基-外消旋甘油或 1,2-二-O-十六烷基-外消旋甘油-3-H-磷酸三乙銨(Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651 ; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777)、多胺或聚乙二醇鏈(Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969)、或金剛烷乙酸(Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651)、棕櫚基部分(Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229)、或十八烷基胺或己基胺基-羰基-氧膽固醇部分(Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923)。教示此等 RNA 接合物之製備的代表性美國專利業經列述如上。典型之接合策略係涉及，於該序列之一個或多個位置承載胺基連結子之 RNA 的合成。該胺基隨後係與使用適宜之耦合劑或活化劑接合之分子反應。該接合反應可使用仍結合至固體支持之 RNA 或 RNA 於溶液相中之裂解後而施行。藉由 HPLC 進行之 RNA 接合物的純化典型係得到純接合物。

【0373】

V. 本發明之 iRNA 的遞送

本發明之 iRNA 至細胞如個體如人類個體(如，由此需

要之個體，如患有與 HDV 感染相關之疾病、病症或症狀的個體)體內之細胞的遞送可使用一些同途徑達成。舉例而言，可藉由令細胞與本發明之 iRNA 與細胞於體外或體內接觸而施行。體內遞送亦可藉由給藥包含 iRNA 如 dsRNA 之組成物至個體而直接施行。或者，體內遞送可藉由給藥編碼且引導該 iRNA 之表現的一種或多種載體而間接施行。此等備選方案係進一步討論如下。

【0374】 通常，遞送核酸分子(體外或體內)之任意方法可係適於與本發明之 iRNA 合用(參見，如，Akhtar S. and Julian RL. (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144 及第 WO94/02595 號世界專利，其係藉由引用而以其整體併入本文)。對於體內遞送，為了遞送 iRNA 分子而考量之因素係包括，舉例而言，所遞送之分子之生物安定性、非專一性效果之防止、及所遞送之分子於靶標組織中之蓄積。iRNA 之非專一性效果可藉由局部給藥而最小化，舉例而言，藉由直接注射或植入組織內或外用給藥該製劑。局部給藥至治療部位係最大化該劑之局部濃度；限制該劑向全身組織之暴露，該暴露係可藉由該劑而造成傷害或可降解該劑；以及，容許該 iRNA 分子以更低之總劑量給藥。若干研究業經顯示，當局部給藥 iRNA 時，顯示成功減量(knockdown)之基因產物。舉例而言，於年齡相關之黃斑點退化的實驗模型中，藉由玻璃體內注射而對馬來猴進行之 VEGF dsRNA 眼內遞送(Tolentino, MJ., et al (2004) Retina 24:132-138)以及藉由視網膜下注射對小鼠進行之 VEGF dsRNA 眼內遞送

(Reich, S.J., et al (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216)兩者皆顯示防止新血管生成。此外，於小鼠內進行之 dsRNA 的直接腫瘤內注射減小了腫瘤體積 (Pille, J., et al (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274)，且可延長有腫瘤之小鼠的存活壽命 (Kim, W.J., et al (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350；Li, S., et al (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523)。RNA 干擾亦顯示，藉由直接注射而成功局部遞送至 CNS (Dorn, G., et al. (2004) *核酸* 32:e49；Tan, P.H., et al (2005) *Gene Ther.* 12:59-66；Makimura, H., et al (2002) *BMC Neurosci.* 3:18；Shishkina, G.T., et al (2004) *Neuroscience* 129:521-528；Thakker, E.R., et al (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275；Akaneya, Y., et al (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602)，且藉由鼻腔內給藥而成功遞送至肺部 (Howard, K.A., et al (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484；Zhang, X., et al (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684；Bitko, V., et al (2005) *Nat. Med.* 11:50-55)。對於全身性給藥 iRNA 來治療疾病，該 RNA 可係經修飾或使用藥物遞送系統而遞送；兩種方法皆作動以防止體內之核酸內切酶及核酸外切酶對於 dsRNA 之快速降解。該 RNA 或藥學載劑之修飾亦可令該 iRNA 組成物以靶標組織為靶向，並防止非所欲之脫靶效應。iRNA 分子可藉由化學接合至親脂性基團如膽固醇而修飾，以提升細胞攝取並防止其降解。舉例而言，定向為朝向接合至親脂性膽固醇部分之 ApoB 的 iRNA 係經全身性注射入小鼠體內，並造成對於肝臟及空腸兩者中 apoB mRNA 的減量 (Soutschek,

J., et al (2004) *Nature* 432:173-178)。iRNA 至適體之接合業經顯示，其在前列腺癌之小鼠模型內抑制腫瘤生長並介導腫瘤之退縮(McNamara, JO., et al (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015)。於一備選態樣中，該 iRNA 可使用藥物遞送系統如奈米粒子、樹枝狀聚合物、聚合物、脂質體或陽離子遞送系統進行遞送。帶正電之陽離子遞送系統係促進 iRNA 分子(帶負電)之接著，亦提升於帶負電之細胞膜處的相互反應以容許細胞對於 iRNA 之有效攝取。陽離子脂質、樹枝狀聚合物、或聚合物可鍵結至 iRNA 或經誘導以形成封裝 iRNA 之泡囊或微胞(參見，如，Kim SH., et al (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116)。當進行全身性給藥時，泡囊或微胞之形成進一步防止 iRNA 之降解。作成並給藥陽離子 iRNA 錯合物之方法係處於熟識該技藝之人士的能力範圍內(參見，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，其係藉由引用而整體併入本文)。可用於 iRNA 之全身性遞送之藥物遞送系統的一些非限制性實例係包括 DOTAP (上述 Sorensen, DR., et al (2003)；上述 Verma, UN., et al (2003))、Oligofectamine「固體核酸脂質粒子」(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)、聚乙亞胺(Bonnet ME., et al (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of

print ; Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659) 、 Arg-Gly-Asp (RGD) 肽 (Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472-487) 、 及 聚 醯 胺 基 胺 (Tomalia, DA., et al (2007) Biochem. Soc. Trans. 35:61-67 ; Yoo, H., et al (1999) Pharm. Res. 16:1799-1804) 。 於 某 些 態 樣 中 ， iRNA 係 與 環 糊 精 形 成 錯 合 物 而 用 於 全 身 性 給 藥 。 iRNA 與 環 糊 精 之 給 藥 方 法 及 醫 藥 組 成 物 可 於 第 7,427,605 號 美 國 專 利 中 找 到 ， 該 專 利 係 藉 由 引 用 方 式 而 整 體 併 入 本 文 。

【0375】

A. 編碼本發明之 iRNA 的載體

以 HDV 基因為靶向之 iRNA 可從插入 DNA 或 RNA 載體中之轉錄單位表現(參見，如，Couture, A, et al., TIG. (1996), 12:5-10 ; Skillern, A., et al., 第 WO 00/22113 號國際 PCT 申請案 ; Conrad, 第 WO 00/22114 號國際 PCT 申請案 ; 以及，Conrad, 第 6,054,299 號美國專利)。取決於所使用之具體建構及靶標組織或細胞類型表現可係暫時性(幾小時至幾週之級別)或持續性(幾週至幾個月或更長)。此等轉殖基因可作為直鏈建構、圓形質體或病毒載體而引入，該病毒載體可係整合型或非整合型載體。該轉殖基因亦可經構建以令其作為染色體外質體而遺傳(Gassmann, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:1292)。

【0376】 iRNA 之獨立股或兩股可從位於表現載體上之啟動子轉錄。若兩股單獨之股係經表現以產生諸如 dsRNA，可將兩種單獨之表現載體共同引入(如，藉由轉染

或感染)靶標細胞中。或者，dsRNA 之各獨立股可藉由兩種皆位於相同表現質體上之啟動子而轉錄。於一態樣中，dsRNA 係表現為藉由連結子多核苷酸序列結合在一起的逆序重複多核苷酸，故該 dsRNA 係具有莖稈及圈狀結構。

【0377】 iRNA 表現載體通常係 DNA 質體或病毒載體。可與真核細胞相容之表現載體，較佳係彼等與脊髓細胞相容者，可用以製造用於表現本文揭示之 iRNA 的重組建構。真核細胞表現載體係該技藝中習知者，且可自大量商業來源獲得。典型地，此等載體係提供為含有用於插入所欲核酸片段的便利限制位點。iRNA 表現載體之遞送可係全身性，如藉由靜脈給藥或肌肉給藥、藉由給藥至來自患者之外植靶標細胞並隨之再次引入該患者體內、或藉由容許引入所欲之靶標細胞的任意其他手段。

【0378】 iRNA 表現質體可作為與陽離子脂質載劑(如，Oligofectamine)或非陽離子脂質系載劑(如，Transit-TKOTM)之錯合物而轉染入靶標細胞。本發明亦慮及多種脂質轉染，該等轉染係用於在一週或更長期間內以靶標 RNA 之不同區域為靶向的 iRNA 介導之減量。可使用多種習知方法來監控載體至宿主細胞中的成功引入。舉例而言，暫時性轉染可使用報導子(reporter)如螢光標記物如綠色螢光蛋白(GFP)發出信號報告。離體細胞之適宜轉染可使用標記物而確保之，該等標記物係向經轉染之細胞提供對於具體環境因素(如，抗生素及藥物)之抗性如對潮黴素 B 之抗性。

【0379】 可與本文中揭示之方法及組成物合用的病毒載體系統係包括，但不限於，(a) 腺病毒載體；(b) 逆轉錄病毒載體，其包括，但不限於，慢病毒載體、莫洛尼鼠白血病毒載體等；(c) 腺伴隨病毒載體；(d) 單純疱疹病毒載體；(e) SV 40 載體；(f) 多瘤病毒載體；(g) 乳突瘤病毒載體；(h) 小核糖核酸病毒載體；(i) 痘病毒載體，如天花如牛痘病毒載體或鳥類痘病毒如金絲雀痘病毒或雞痘病毒；以及(j) 依賴輔助病毒的腺病毒載體或裸腺病毒載體。複製缺陷性病毒亦可係較佳者。不同載體將被併入或不併入該細胞之基因組。若需要，該建構可包括用於轉染之病毒序列。或者，該建構可併入能進行附加型複製之載體內，如 EPV 載體及 EBV 載體。用於 iRNA 之重組表現的建構通常會需要調控元件如啟動子、強化子等，以確保 iRNA 於靶標細胞內之表現。考量載體及建構之其他方面係進一步揭示於下。

【0380】 可用於遞送 iRNA 之載體將會包括足以滿足在所欲之靶標細胞或組織中表現該 iRNA 的調控元件(啟動子、增強子等)。該等調控元件可選擇為提供組成型表現或經調控/誘導型表現。

【0381】 該 iRNA 之表現可精確調控之，舉例而言，藉由使用對於某些生理學調控物如循環葡萄糖含量或激素(Docherty et al., 1994, FASEB J. 8:20-24)敏感的誘導型調控序列。此等適用於控制 dsRNA 於細胞或哺乳動物體內之表現的誘導型表現系統係包括，舉例而言，藉由蛻皮激素、

雌激素、黃體酮、四環素、二聚作用之化學誘導劑、及異丙基- β -D1-硫代吡喃半乳糖苷(IPTG)之調控。熟識該技藝之人士將能基於該 iRNA 轉殖基因之傾向用途而選擇適宜的調控/啟動子序列。

【0382】 可使用含有編碼 iRNA 之核酸序列的病毒載體。舉例而言，可使用逆轉錄病毒載體(參見，Miller et al., Meth. Enzymol. 217:581-599 (1993))。此等逆轉錄病毒載體係含有正確封裝該病毒基因組並將其整合至宿主細胞 DNA 內所必需之組分。該編碼 iRNA 之核酸序列係於一個或多個載體內選殖，這促進該核酸至患者體內之遞送。關於逆轉錄病毒載體之更詳細揭示可於諸如 Boesen et al., Biotherapy 6:291-302 (1994)中找到，該文獻係揭露使用逆轉錄病毒載體來遞送 *mdr1* 基因至造血幹細胞，以令該肝細胞更能對抗化療。其他例示性說明逆轉錄病毒載體於基因療法中用途的參考文獻係：Clowes et al., J. Clin. Invest. 93:644-651 (1994)；Kiem et al., Blood 83:1467-1473 (1994)；Salmons and Gunzberg, Human Gene Therapy 4:129-141 (1993)；以及 Grossman and Wilson, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3:110-114 (1993)。慮及可用之慢病毒載體係包括，舉例而言，於第 6,143,520 號、第 5,665,557 號、及第 5,981,276 號美國專利中揭示之 HIV 系載體，該等專利係藉由引用方式而併入本文。

【0383】 亦預期腺病毒用於遞送本發明之 iRNA。腺病毒係尤其具有吸引力之運載劑，如用於遞送基因至呼吸

道上皮。腺病毒天然地感染呼吸道上皮，並於該處造成輕微疾病。腺病毒系遞送系統之其他靶標係肝臟、中樞神經系統、內皮細胞、及肌肉。腺病毒於能感染非分化細胞方面具有優勢。Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993)是一篇腺病毒系基因療法之綜述。Bout et al., *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994)說明腺病毒載體將基因轉移至恆河猴上皮細胞的用途。腺病毒於基因療法中用途的其他例子可於 Rosenfeld et al., *Science* 252:431-434 (1991)；Rosenfeld et al., *Cell* 68:143-155 (1992)；Mastrangeli et al., *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993)；第 WO94/12649 號 PCT 公開案；及 Wang, et al., *Gene Therapy* 2:775-783 (1995)中找到。用於表現本發明提出之 iRNA 的適當 AV 載體、構建該重組 AV 載體之方法、以及遞送該載體至靶標細胞內之方法，係揭示於 Xia H et al. (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010 中。

【0384】 腺伴隨病毒(AAV)載體亦可用以遞送本發明之 iRNA (Walsh et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993)；第 5,436,146 號美國專利)。於一態樣中，該 iRNA 可從具有諸如 U6 或 H1 RNA 啟動子或巨細胞病毒(CMV)啟動子之重組 AAV 載體表現為兩股分離且互補之單股 RNA 分子。適用於表現本發明提出之 dsRNA 的 AAV 載體、構建該重組 AV 載體之方法、以及遞送該載體至靶標細胞內之方法係揭示於 Samulski R et al. (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101；Fisher K J et al. (1996), *J. Virol.* 70:

520-532 ; Samulski R et al. (1989), J. Virol. 63: 3822-3826 ;
第 5,252,479 號美國專利；第 5,139,941 號美國專利；第 WO
94/13788 號國際專利申請案；及第 WO 93/24641 號國際專
利申請案，該等文獻之整體揭露係藉由引用而併入本文。

【0385】 適用於遞送本發明之 iRNA 的另一病毒載體
係痘病毒如牛痘病毒，例如致弱疫苗如經修飾之痘病毒安
卡拉株(Modified Virus Ankara) (MVA)或 NYVAC，鳥類痘病
毒如雞痘病毒或金絲雀痘病毒之載體。

【0386】 病毒載體之趨向性可藉由以來自其他病毒
之包膜蛋白或其他表面抗原假型化該載體、或藉由如適宜
者取代不同之病毒殼蛋白而修飾。舉例而言，慢病毒載體
可使用來自水泡型口炎病毒(VSV)、狂犬病病毒、埃博拉
病毒(Ebola)、摩卡拉病毒(Mokola)等之表面蛋白予以假型
化。可藉由操縱 AAV 載體以表現不同之衣殼蛋白血清型，
而將該載體作成以不同細胞為靶標；參見，如，Rabinowitz
J E et al. (2002), J Virol 76:791-801，其整體揭露係藉由引
用而併入本文。

【0387】 載體之藥學製劑可包括處於適宜稀釋劑內
之載體，或可包括緩釋基質，且該基因遞送運載劑係包埋
於該基質中。或者，若該完全基因遞送載體可自重組細胞
如逆轉錄病毒載體完整無缺地產生，則該藥學製劑可包括
一種或多種產生該基因遞送系統的細胞。

【0388】

VI. 本發明之醫藥組成物

本發明亦包括包含本發明之 iRNA 的醫藥組成物及調配物。於一態樣中，本文所提供者係含有如本文揭示者之 iRNA 以及藥學可接受之載劑的醫藥組成物。該含有 iRNA 之醫藥組成物係有用於治療與 HDV 基因之表現或活性相關之疾病或病症。此等醫藥組成物係基於遞送模式而配製。一個實例係配製為用於經由非腸道遞送如藉由皮下(SC)、肌肉內(IM)、或靜脈(IV)遞送之全身性給藥的組成物。另一實例係配製為藉由輸液入腦如藉由連續泵輸液而直接遞送至腦實質的組成物。本發明之醫藥組成物可以足以抑制 HDV 基因表現之劑量給藥。

【0389】 於一態樣中，本發明 iRNA 劑係作為體重為基準之劑量而給藥至個體。「體重為基準之劑量」(如以毫克(mg)/公斤(kg)計之劑量)係 iRNA 劑之劑量，其將會依據個體體重而改變。於另一態樣中，iRNA 劑係作為固定劑量而給藥至個體。「固定劑量」(如以公克(mg)計之劑量)係意指，一劑量之 iRNA 劑係用於全部個體，而無需慮及任何有關於個體之具體因素如體重。於一特別態樣中，固定劑量之本發明之 iRNA 劑係以預先確定之體重或年齡為基準。

【0390】 通常，本發明之 iRNA 的適當劑量將係每公斤接受者體重每天約 0.001 至約 200.0 毫克之範圍，通常係每公斤體重每天約 1 至 50 毫克。舉例而言，該 dsRNA 可以每單劑量約 0.01 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 10 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、或約 50 mg/kg 給

藥。

【0391】 舉例而言，該 dsRNA 可以約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、或約 10 mg/kg 之劑量給藥。處於限定值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0392】 於另一態樣中，該 dsRNA 係以約 0.1 至約 50 mg/kg、約 0.25 至約 50 mg/kg、約 0.5 至約 50 mg/kg、約 0.75 至約 50 mg/kg、約 1 至約 50 mg/kg、約 1.5 至約 50 mg/kg、約 2 至約 50 mg/kg、約 2.5 至約 50 mg/kg、約 3 至約 50 mg/kg、約 3.5 至約 50 mg/kg、約 4 至約 50 mg/kg、約 4.5 至約 50 mg/kg、約 5 至約 50 mg/kg、約 7.5 至約 50 mg/kg、約 10 至約 50 mg/kg、約 15 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 30 至約 50 mg/kg、約 35 至約 50 mg/kg、約 40 至約 50 mg/kg、約 45 至約 50 mg/kg、約 0.1 至約 45 mg/kg、約 0.25 至約 45 mg/kg、約 0.5 至約 45 mg/kg、約 0.75 至約 45 mg/kg、約 1 至約 45 mg/kg、約 1.5 至約 45

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

1.5 至約 20 mg/kg、約 2 至約 20 mg/kg、約 2.5 至約 20 mg/kg、約 3 至約 20 mg/kg、約 3.5 至約 20 mg/kg、約 4 至約 20 mg/kg、約 4.5 至約 20 mg/kg、約 5 至約 20 mg/kg、約 7.5 至約 20 mg/kg、約 10 至約 20 mg/kg、或約 15 至約 20 mg/kg 之劑量給藥。處於所載值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0393】 舉例而言，該 dsRNA 可以約 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、或約 10 mg/kg 之劑量給藥。處於限定值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0394】 於另一態樣中，該 dsRNA 係以約 0.5 至約 50 mg/kg、約 0.75 至約 50 mg/kg、約 1 至約 50 mg/kg、約 1.5 至約 50 mg/kg、約 2 至約 50 mg/kg、約 2.5 至約 50 mg/kg、約 3 至約 50 mg/kg、約 3.5 至約 50 mg/kg、約 4 至約 50 mg/kg、約 4.5 至約 50 mg/kg、約 5 至約 50 mg/kg、約 7.5 至約 50 mg/kg、約 10 至約 50 mg/kg、約 15 至約 50 mg/kg、

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

約 20 至約 30 mg/kg、約 25 至約 30 mg/kg、約 0.5 至約 20 mg/kg、約 0.75 至約 20 mg/kg、約 1 至約 20 mg/kg、約 1.5 至約 20 mg/kg、約 2 至約 20 mg/kg、約 2.5 至約 20 mg/kg、約 3 至約 20 mg/kg、約 3.5 至約 20 mg/kg、約 4 至約 20 mg/kg、約 4.5 至約 20 mg/kg、約 5 至約 20 mg/kg、約 7.5 至約 20 mg/kg、約 10 至約 20 mg/kg,或約 15 至約 20 mg/kg 之劑量給藥。於一態樣中，該 dsRNA 係以約 10mg/kg 至約 30 mg/kg 之劑量給藥。處於所載值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0395】 舉例而言，可對個體諸如經皮下、經肌肉或經靜脈給藥單一治療量的 iRNA，該治療量係如約 0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95、0.975、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、

19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg。處於所載值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0396】 於某些態樣中，係經諸如皮下、肌肉內或靜脈將多劑量之治療量的 iRNA 給藥至個體，該劑量係如約 0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95、0.975、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg

之劑量。多劑量策略可包括每天給藥治療量之 iRNA，如給藥兩天、三天、四天、五天、六天、七天或更長時間。

【0397】 於其他態樣中，係經由諸如皮下、肌肉內或靜脈將重複劑量之治療量的 iRNA 給藥至個體，如約 0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95、0.975、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg 之劑量。重複劑量之策略可包括規律性給藥治療量之 iRNA，如每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、或每月一次。

【0398】 於某些態樣中，舉例而言，當本發明之組成物包含本文所揭示之 dsRNA 以及脂質時，可對個體給藥治療量之 iRNA，如約 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.2 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.2 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.4 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.4 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 2 mg/kg 至約 2.5 mg/kg、約 2 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 3.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 4.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 6.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 7 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 7.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 8 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 8.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 9 mg/kg 至約 10 mg/kg、或約 9.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。處於所載值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0399】 舉例而言，該 dsRNA 可以約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、

1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、
2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、
4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、
5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、
6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、
7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、
8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、
或約 10 mg/kg 之劑量給藥。處於所載值之間的值及範圍亦
欲以作為本發明之一部分。

【0400】 於本發明之某些態樣中，舉例而言，當雙
股 RNAi 劑包括修飾(如，一個或多個位於三個連續核苷酸
上之三個相同修飾的基序(motif))且該包括位於該劑之裂
解位點或鄰近該裂解位點處之一個此類基序、六個硫磷酸
酯鏈結、及配位子時，該劑係以約 0.01 至約 0.5 mg/kg、約
0.01 至約 0.4 mg/kg、約 0.01 至約 0.3 mg/kg、約 0.01 至約
0.2 mg/kg、約 0.01 至約 0.1 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 0.09
mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 0.08 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約
0.07 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 0.06 mg/kg、約 0.01 mg/kg
至約 0.05 mg/kg、約 0.02 至約 0.5 mg/kg、約 0.02 至約 0.4
mg/kg、約 0.02 至約 0.3 mg/kg、約 0.02 至約 0.2 mg/kg、約
0.02 至約 0.1 mg/kg、約 0.02 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約 0.02
mg/kg 至約 0.08 mg/kg、約 0.02 mg/kg 至約 0.07 mg/kg、約
0.02 mg/kg 至約 0.06 mg/kg、約 0.02 mg/kg 至約 0.05 mg/kg、
約 0.03 至約 0.5 mg/kg、約 0.03 至約 0.4 mg/kg、約 0.03 至

約 0.3 mg/kg、約 0.03 至約 0.2 mg/kg、約 0.03 至約 0.1 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.08 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.07 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.06 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.05 mg/kg、約 0.04 至約 0.5 mg/kg、約 0.04 至約 0.4 mg/kg、約 0.04 至約 0.3 mg/kg、約 0.04 至約 0.2 mg/kg、約 0.04 至約 0.1 mg/kg、約 0.04 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約 0.04 mg/kg 至約 0.08 mg/kg、約 0.04 mg/kg 至約 0.07 mg/kg、約 0.04 mg/kg 至約 0.06 mg/kg、約 0.05 至約 0.5 mg/kg、約 0.05 至約 0.4 mg/kg、約 0.05 至約 0.3 mg/kg、約 0.05 至約 0.2 mg/kg、約 0.05 至約 0.1 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 0.08 mg/kg、或約 0.05 mg/kg 至約 0.07 mg/kg 之劑量給藥。處於前述所載值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分，如，該 RNAi 劑可以約 0.015 mg/kg 至約 0.45 mg/kg 之劑量給藥至個體。

【0401】 舉例而言，該 RNAi 劑，如醫藥組成物中之 RNAi 劑，可以約 0.01 mg/kg、0.0125 mg/kg、0.015 mg/kg、0.0175 mg/kg、0.02 mg/kg、0.0225 mg/kg、0.025 mg/kg、0.0275 mg/kg、0.03 mg/kg、0.0325 mg/kg、0.035 mg/kg、0.0375 mg/kg、0.04 mg/kg、0.0425 mg/kg、0.045 mg/kg、0.0475 mg/kg、0.05 mg/kg、0.0525 mg/kg、0.055 mg/kg、0.0575 mg/kg、0.06 mg/kg、0.0625 mg/kg、0.065 mg/kg、0.0675 mg/kg、0.07 mg/kg、0.0725 mg/kg、0.075 mg/kg、0.0775 mg/kg、0.08 mg/kg、0.0825 mg/kg、0.085 mg/kg、0.0875 mg/kg、0.09

mg/kg、0.0925 mg/kg、0.095 mg/kg、0.0975 mg/kg、0.1 mg/kg、0.125 mg/kg、0.15 mg/kg、0.175 mg/kg、0.2 mg/kg、0.225 mg/kg、0.25 mg/kg、0.275 mg/kg、0.3 mg/kg、0.325 mg/kg、0.35 mg/kg、0.375 mg/kg、0.4 mg/kg、0.425 mg/kg、0.45 mg/kg、0.475 mg/kg、或約 0.5 mg/kg 之劑量給藥。處於前述所載值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0402】 於某些態樣中，該 RNAi 劑係以界於約 100 mg 至約 900 mg 之間的固定劑量給藥，如，界於約 100 mg 至約 850 mg 之間、界於約 100 mg 至約 800 mg 之間、界於約 100 mg 至約 750 mg 之間、界於約 100 mg 至約 700 mg 之間、界於約 100 mg 至約 650 mg 之間、界於約 100 mg 至約 600 mg 之間、界於約 100 mg 至約 550 mg 之間、界於約 100 mg 至約 500 mg 之間、界於約 200 mg 至約 850 mg 之間、界於約 200 mg 至約 800 mg 之間、界於約 200 mg 至約 750 mg 之間、界於約 200 mg 至約 700 mg 之間、界於約 200 mg 至約 650 mg 之間、界於約 200 mg 至約 600 mg 之間、界於約 200 mg 至約 550 mg 之間、界於約 200 mg 至約 500 mg 之間、界於約 300 mg 至約 850 mg 之間、界於約 300 mg 至約 800 mg 之間、界於約 300 mg 至約 750 mg 之間、界於約 300 mg 至約 700 mg 之間、界於約 300 mg 至約 650 mg 之間、界於約 300 mg 至約 600 mg 之間、界於約 300 mg 至約 550 mg 之間、界於約 300 mg 至約 500 mg 之間、界於約 400 mg 至約 850 mg 之間、界於約 400 mg 至約 800 mg 之間、界於約 400 mg 至約 750 mg 之間、界於約 400 mg 至約 700 mg 之間、界於約

400 mg 至約 650 mg 之間、界於約 400 mg 至約 600 mg 之間、界於約 400 mg 至約 550 mg、或界於約 400 mg 至約 500 mg 之間。

【0403】 於某些態樣中，該 RNAi 劑係以約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 525 mg、約 550 mg、約 575 mg、約 600 mg、約 625 mg、約 650 mg、約 675 mg、約 700 mg、約 725 mg、約 750 mg、約 775 mg、約 800 mg、約 825 mg、約 850 mg、約 875 mg、或約 900 mg 之固定劑量給藥。

【0404】 該醫藥組成物可藉由靜脈輸液一段時間而給藥，如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、及 21、22、23、24、或約 25 分鐘之時間段。該給藥可諸如規律性重複，如每週一次、隔週一次(亦即，每兩週一次)，給藥一個月、兩個月、三個月、四個月或更長時間。於初始治療策略後，給藥治療頻次可減少。舉例而言，於每週或每兩週給藥一次給藥三個月後，可每月重複一次給藥，持續時間為六個月或一年或更長時間。

【0405】 該醫藥組成物可每天給藥一次，或該 iRNA 可作為兩個、三個或更多個亞劑量以適宜之時間間隔貫穿全天給藥，甚或使用連續輸液或透過控釋調配物遞送。於該例中，每一亞劑量中含有之 iRNA 必須相應較小，以達成日總劑量。該劑量單位亦可復配以在幾天內遞送，如使

用在幾天時間段內提供 iRNA 之持續釋放的傳統持續釋放調配物。持續釋放調配物係該技藝中周知者，且特別有用於特定位點之劑的遞送，如可與本發明之劑合用。於此態樣中，該劑量單位係含有相應之多重日劑量。

【0406】 於其他態樣中，單劑之醫藥組成物可係長效，故後續量給藥之日間隔係不超過 3、4、或 5 次，或週間隔係不超過 1、2、3、或 4 次。於本發明之某些態樣中，單劑之本發明之醫藥組成物係每週給藥一次。於本發明之其他態樣中，單劑之本發明之醫藥組成物係每兩個月給藥。域本發明之某些態樣中，單劑之本發明之醫藥組成物係每月給藥一次、每兩個月給藥一次或每季度(亦即，每三個月)給藥一次。

【0407】 技術人士將知悉，某些因素可影響有效治療個體所需之劑量及時間點，該等因素係包括，但不限於，疾病或病症之嚴重性、先前之治療、個體之一般健康狀況及/或年齡、以及其他存在之疾病。此外，使用治療有效量之組成物治療個體係包括單一治療或一系列治療。本發明所涵蓋之個體 iRNA 之有效劑量及體內半衰期的評估可使用傳統方法學或基於使用適宜動物模型之體內測試作出，如本文中他處所揭示者。

【0408】 本發明之醫藥組成物可依據所欲者是否為局部或全身性治療以及待治療之面積而以多種途徑給藥。給藥可係外用給藥(如，藉由透皮貼劑)、肺部給藥如藉由粉末或氣溶膠之吸入或吹入包括藉由噴霧器給藥、氣管

內、鼻腔內、表皮及透皮給藥、口服或腸胃外給藥。腸胃外給藥係包括靜脈、動脈、皮下、腹膜或肌肉注射或輸液；表皮下給藥，如經由植入裝置；或顱內給藥，如藉由薄壁組織、鞘內或心室內給藥。

【0409】 該 iRNA 可經以特定組織如肝臟(如，肝臟之肝細胞)為靶標之模式遞送。

【0410】 外用給藥之醫藥組成物及調配物可包括透皮貼劑、軟膏、洗劑、乳油、凝膠、滴劑、懸浮劑、噴霧劑、液體及粉劑。傳統藥學載劑、水性、粉末或油性基劑、增稠劑等可係必需或所欲者。經塗覆之保險套、手套等亦可係有用。適當之外用調配物係包括彼等下述者，其中本發明提出之 iRNA 係與外用遞送劑如脂質、脂質體、脂肪酸、脂肪酸酯、類固醇、螯合劑及界面活性劑混合。適當之脂質及脂質體係包括中性(如，二油醯基磷脂醯基乙醇胺(DOPE)、二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼(DMPC)、二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼)、陰離子性(如，二肉豆蔻醯基磷脂醯基甘油(DMPG))及陽離子性(如，二油醯基四甲基胺基丙基(DOTAP)及二油醯基磷脂醯基乙醇胺(DOTMA))。本發明提出之 iRNA 可封裝於脂質體內或可與脂質體特別是陽離子性脂質體形成錯合物。或者，iRNA 可與脂質特別是陽離子性脂質錯合。適當之脂肪酸及酯係包括，但不限於，花生四烯酸、油酸、花生酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、蘇子油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、甘油 1-單癸酸酯、

1-十二烷基氮雜環庚-2-酮、醯基肉鹼、或 C₁₋₂₀ 烷基酯(如，肉豆蔻酸異丙酯(IPM))、單甘油酯、二甘油酯或其藥學可接受之鹽)。局部用調配物係詳細揭示於第 6,747,014 號美國專利中，該專利係藉由引用方式而併入本文。

【0411】

A. 包含膜狀分子組裝體的 iRNA 調配物

用於本發明之組成物及方法的 iRNA 可配製為用於以膜狀分子組裝體如脂質體或微胞遞送。本文中，術語「脂質體」係指稱由兩親性脂質組成之運載劑，該等脂質係排列為至少一個雙層，如一個雙層或複數個雙層。脂質體係包括單層及多層運載劑，其係具有自親脂性材質及水性內部形成的膜。該水性部份係含有 iRNA 組成物。該親脂性材質係將該水性內部與水性外部分離開來，其典型係不包括該 iRNA 組成物，但於某些實例中可包含後者。脂質體係有用於將活性成分轉移並遞送至作動位點。因為脂質性膜係於結構上類似生物膜，當施加脂質體至組織時，該脂質性雙層與細胞膜之雙層融合。隨著該脂質體與細胞之合併的進行，包括該 iRNA 之內部水性內容物被遞送至細胞，於該處，該 iRNA 可專一性接著至靶標 RNA 並可介導 iRNA。於某些例子中，該等脂質體亦為專一性靶向，如，將該 iRNA 引導至特定細胞類型。

【0412】 含有 iRNA 劑之脂質體可藉由多種方法製備之。於一實例中，脂質體之脂質組分係溶解於洗滌劑中，令該脂質組分形成微胞。舉例而言，該脂質組分可係兩親

性陽離子脂質或脂質接合物。該洗滌劑可具有高臨界微胞濃度且可係非離子性。例示性洗滌劑係包括膽酸鹽、CHAPS、辛基葡萄糖苷、去氧膽酸鹽、及月桂醯基肌胺酸。隨後，該 iRNA 劑製劑係加入包括該脂質組分之微胞中。該脂質上之陽離子基團係與該 iRNA 劑相互作用，並縮合於 iRNA 劑周圍以形成脂質體。縮合之後，藉由諸如滲析而移除該洗滌劑以獲得 iRNA 劑之脂質性製劑。

【0413】 若需要，輔助縮合之載劑化合物係於該縮合反應期間藉由諸如受控添加而加入。舉例而言，該載劑化合物可係除核酸之外的聚合物(如，精四胺或精三胺)。亦可調節 pH 以助縮合。

【0414】 製造合併有多核苷酸/陽離子性脂質錯合物作為遞送運載劑之結構組分之適當多核苷酸運載劑的方法係進一步揭示於第 WO 96/37194 號世界專利中，其整體內容係藉由引用方式而併入本文。脂質體之形成亦可包括揭示於 Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987；第 4,897,355 號美國專利；第 5,171,678 號美國專利；Bangham, et al. M. Mol. Biol. 23:238, 1965；Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta 557:9, 1979；Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 4194, 1978；Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984；Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta 728:339, 1983；以及，Fukunaga, et al. Endocrinol. 115:757, 1984 中之例示性方法的一個或多個方面。一般用於製備適合作為遞送運載劑之尺寸之脂質聚集體的技術係

包括音波震蕩及凍-融加上押出(參見，如，Mayer, et al. Biochim. Biophys. Acta 858:161, 1986)。當所欲者係一致性的小(50 to 200 nm)且相對均勻之聚集體時，可使用微流化(Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984)。此等方法係輕易適用於將 iRNA 劑製劑封裝入脂質體中。

【0415】 脂質體係落入兩個大類中。陽離子脂質體係帶正電荷之脂質體，其與帶負電荷之核酸分子反應以形成適當之錯合物。該帶正電荷之核酸/脂質體錯合物係接著至帶負電荷之細胞表面，並內化於內體中。由於內體內之酸性 pH，該等脂質體破裂，將其內容為釋放入細胞質中(Wang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985)。

【0416】 pH 敏感或帶負電荷之脂質體更傾向於捕捉核酸，而非與其錯合。由於該核酸與脂質兩者皆帶相似電荷，更容易出現排斥，而非錯合物之形成。儘管如此，某些核酸係被捕捉入此等脂質體之水性內部中。pH 敏感之脂質體業經用以於培養物中遞送編碼胸苷激酶之核酸至細胞單層。外源基因之表現係於靶標細胞中偵檢之(Zhou et al., Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274)。

【0417】 一種主要類型之脂質性組成物係包括除天然衍生之磷脂醯基膽鹼外的磷脂質。中性脂質體組成物，舉例而言，可自二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼(DMPC)或二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼(DPPC)形成。陰離子性脂質體組成物通常係自二肉豆蔻醯基磷脂醯基形成，而陰離子性促融脂

質體主要自二油醯基磷脂醯基乙醇胺(DOPE)形成。另一類型之脂質性組成物係自磷脂醯基膽鹼(PC)如，舉例而言，大豆 PC 及卵 PC 形成。另一類型係自磷脂及/或磷脂醯基膽鹼及/或膽固醇之混合物形成。

【0418】 於體外及體內將脂質體引入細胞中之其他方法的實例係包括第 5,283,185 號美國專利；第 5,171,678 號美國專利；第 WO 94/00569 號世界專利；第 WO 93/24640 號世界專利；第 WO 91/16024 號世界專利；Felgner, J. Biol. Chem. 269:2550, 1994；Nabel, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:11307, 1993；Nabel, Human Gene Ther. 3:649, 1992；Gershon, Biochem. 32:7143, 1993；及 Strauss EMBO J. 11:417, 1992。

【0419】 亦業經檢查非離子性脂質性系統以確定其在遞送藥物至皮膚中的應用性，尤其是包含非離子性界面活性劑及膽固醇之系統。包含 Novasome™ I (二月桂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)及 Novasome™ II (二硬脂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質性調配物係用以遞送環孢黴素-A 至鼠皮之真皮。結果表明，此等非離子性脂質性系統係有效於促進環孢黴素 A 沉積入皮膚之不同層中(Hu et al. S.T.P.Pharma. Sci., 1994, 4(6) 466)。

【0420】 脂質體亦包括「經空間安定化(sterically stabilized)」之脂質體，如本文中使用的，該術語係指稱包含一種或多種專一化脂質，當將該等脂質併入脂質體中時，導致相對於缺乏此類專一化脂質之脂質體提升的循環壽

命。經空間安定化之脂質體之實例係下述彼等：其中，脂質體之形成運載劑之脂質部份的一部分係(A) 包含一種或多種糖脂質，如單唾液酸神經節苷脂 G_{M1} ，或(B) 使用一種或多種親水性聚合物如聚乙二醇(PEG)節段衍生。儘管不欲受縛於任何特定理論，該技藝中認為，至少對於含有神經節苷脂、神經鞘磷脂、或 PEG 衍生之脂質的經空間安定化之脂質體，此等經空間安定化之脂質體的提升之循環壽命係源自網狀內皮細胞系統(RES)對其之攝取降低(Allen et al., FEBS Letters, 1987, 223, 42；Wu et al., Cancer Research, 1993, 53, 3765)。

【0421】 包含一種或多種糖脂質之多種脂質體係該技藝中習知者。Papahadjopoulos 等人(Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64)報導了單唾液酸神經節苷脂 $GM1$ 、硫酸半乳糖腦苷脂及磷脂醯基環己六醇改善脂質體之血液半衰期的能力。此等發現業經由 Gabizon 等人公佈(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949)。第 4,837,028 號美國專利及第 WO 88/04924 號世界專利(兩者皆授權予 Allen 等人)揭露了包含(1) 神經鞘磷脂及(2) 神經節苷脂 G_{M1} 或半乳糖腦苷脂硫酸酯之脂質體。第 5,543,152 號美國專利(Webb 等人)揭露了包含神經鞘磷脂之脂質體。包含 1,2-sn-二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼之脂質體係揭露於第 WO 97/13499 號世界專利(Lim 等人)中。

【0422】 於一態樣中，係使用陽離子性脂質體。陽離子性脂質體係具有能融合至細胞膜之優勢。非陽離子性

脂質體儘管不能同樣有效地與漿膜融合，但其係藉由體內之巨噬細胞攝取，並用以遞送 iRNA 劑至巨噬細胞。

【0423】 脂質體之進一步優勢係包括：自天然磷脂獲得之脂質體係生物可相容且生物可降解；脂質體可合併廣範圍之水及脂溶性藥物；脂質體可保護封裝於其內部隔室中之 iRNA 劑不被代謝或降解 (Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245)。於製備脂質體調配物中之重要考量係脂質表面電荷、運載劑尺寸、及脂質體之水性體積。

【0424】 帶正電荷之合成陽離子性脂質，N-[1-(2,3-二油基氧)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨 (DOTMA) 可用以形成小脂質體，該小脂質體與核酸自發反應以形成脂質-核酸錯合物，該等錯合物能與組織培養細胞之細胞膜上帶負電荷之脂質融合，導致 iRNA 劑之遞送 (參見，如，Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 及第 4,897,355 號美國專利對於 DOTMA 及其與 DNA 合用之說明)。

【0425】 DOTMA 類似物 (1,2-雙(油醯氧基)-3-(三甲基氨)丙烷 (DOTAP)) 可用與磷脂質合用以形成 DNA-錯合運載劑。Lipofectin™ (Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) 係遞送高度陽離子性核酸至活體組織培養細胞中之有效劑，其係包含帶正電荷之 DOTMA 脂質體，且該脂質體係與帶負電荷之多核苷酸自發反應以形成錯合物。當使用帶足夠正電荷之脂質體時，所得錯合物上之網

狀電荷亦為正。以此途徑製備之帶正電荷的錯合物係自發結合至帶負電荷之細胞表面，與漿膜融合，並有效遞送官能性核酸至諸如組織培養細胞內。另一可商購之陽離子性脂質，1,2-雙(油醯氧基)-3,3-(三甲基氨)丙烷(「DOTAP」)(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)係與 DOTMA 區分開來，於前者中，油醯基部分係藉由酯鏈結而非醚鏈結而鏈結。

【0426】 其他報導之陽離子性脂質化合物係包括彼等業經接合至多種部分者，其包括，舉例而言，業經接合至兩種類型脂質之一者的羧基精四胺且包括化合物如 5-羧基精四胺甘胺酸二八油醯胺(carboxyspermylglycine dioctaoyleamide) (「DOGS」)(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin)及二棕櫚醯基磷脂醯基乙醇胺 5-羧基精四胺基-醯胺(「DPPEs」)(參見，如，第 5,171,678 號美國專利)。

【0427】 另一陽離子性脂質接合物係包括使用膽固醇(「DC-Chol」)令該脂質衍生化，該接合物業經配製入與 DOPE 組合之脂質體中(參見，如，Gao, X. and Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991)。業經報導，藉由將聚離胺酸接合至 DOPE 而作成之脂質聚離胺酸於血清之存在下係有效用於轉染(Zhou, X. et al., Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991)。對於某些細胞株，此等含有經接合之陽離子性脂質的脂質體係稱為顯現較低毒性且提供比含 DOTMA 之組成物更有效的轉染。其他可商購之陽

離子脂質產品係包括 DMRIE 及 DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California)、以及 Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)。其他適用於遞送寡核苷酸之陽離子脂質係揭示於第 WO 98/39359 號世界專利及第 WO 96/37194 號世界專利中。

【0428】 脂質體調配物係特別適用於局部給藥，脂質體係相對於其他調配物存在若干優勢。此等優勢係包括，相對於所給藥之藥物之高全身性吸收，副效應降低、所給藥之藥物在所欲靶標處之累積增加、以及給藥 iRNA 劑至皮膚內之能力增加。於某些實作中，脂質體係用於遞送 iRNA 劑至表皮細胞且用以提升 iRNA 劑至真皮組織如皮膚內之滲透。舉例而言，該等脂質體可局部施加。業經有文獻記載，配製為脂質體之藥物至皮膚的外用遞送(參見，如，Weiner et al., Journal of Drug Targeting, 1992, vol. 2,405-410 and du Plessis et al., Antiviral Research, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., Biotechniques 6:682-690, 1988; Itani, T. et al. Gene 56:267-276. 1987; Nicolau, C. et al. Meth. Enz. 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. Meth. Enz. 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:7851-7855, 1987)。

【0429】 亦檢查非離子性脂質體系統以測定其在遞送藥物至皮膚中的應用性，特別是包含非離子性界面活性劑及膽固醇之系統。包含 Novasome I (二月桂酸甘油酯/膽

固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)及 Novasome II (二月桂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質體調配物係用以遞送藥物至鼠皮之真皮。此等具有 iRNA 劑之調配物係用於治療皮膚病。

【0430】 包括 iRNA 之脂質體可作成高度可變形。此變形能力能領該等脂質體透過小於該脂質體平均半徑之孔而滲透。舉例而言，傳遞體係一種類型之可變形脂質體。

【0431】 可藉由加入表面邊緣活化劑(通常為界面活性劑)至標準脂質性組成物而作成傳遞體(transfersome)。為了遞送 iRNA 劑至皮膚中之角質細胞，舉例而言，可藉由感染而經皮下遞送包括 iRNA 劑之傳遞體。為了橫跨完好無缺哺乳動物皮膚，脂質運載劑必須在適宜之透皮梯度之影響下穿行透過一系列細孔，每一孔之直徑為小於 50 奈米(nm)。此外，由於脂質特性，此等傳遞體可自優化(適應諸如皮膚中孔之形狀)、自修復，且可頻繁到達其靶標而不碎裂且一般為自鎖定。

【0432】 其他適合本發明之調配物係揭示於，舉例而言，第 WO2008/042973 號 PCT 申請案中，其整體內容係藉由引用方式而併入本文。

【0433】 傳遞體係另一類型之脂質體，其係高度可變形之脂質聚集體(其係藥物遞送運載劑之有吸引力的備選)。傳遞體可揭示為脂質滴，其係高度可變形，故能輕易透過小於該滴之孔而滲透。傳遞體係可適應其所使用之環境，如，他們係自優化(適應皮膚中孔之形狀)、自修復，

頻繁到達其靶標而不碎裂且通常自鎖定。可係將表面邊緣活化劑(通常為界面活性劑)加入標準脂質性組成物中，以作成脂質體。傳遞體業經用以遞送血清白蛋白至皮膚。業經顯示，血清白蛋白之傳遞體介導的遞送係與含有血清白蛋白之溶液的皮下注射一樣有效。

【0434】 界面活性劑於多種調配物如乳液(包括微乳液)及脂質體中可廣泛應用。歸類及評級多種不同類型之天然及合成性兩類界面活性劑的最常用途徑，係使用親水/親油平衡(HLB)。親水性基團(亦認知為「頭部」)之天性係提供將調配物中使用之不同界面活性劑分類的最有用手段(Rieger, in “Pharmaceutical Dosage Forms”, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0435】 若該界面活性劑分子未離子化，其係歸類為非離子性界面活性劑。非離子性界面活性劑於藥物及化妝產品中具有廣泛應用且可於寬 pH 值範圍內使用。通常，取決於其結構，其 HLB 範圍係自 2 至約 18。非離子性界面活性劑係包括非離子性酯類，如乙二醇酯類、丙二醇酯類、甘油酯類、聚甘油酯類、去水山梨醇酯類、蔗糖酯類、及乙氧基化酯類。非離子性烷醇醯胺類及醚類如脂肪醇乙氧基化物、丙氧基化醇類、及乙氧基化/丙氧基化嵌段聚合物亦包括於此類中。聚氧乙烯界面活性劑係該非離子性界面活性劑類別之最常見成員。

【0436】 若當界面活性劑分子溶解或分散於水中時載有負電荷，則該界面活性劑係歸類為陰離子性。陰離子

性界面活性劑係包括羧酸酯類如皂類、醯基乳酸酯類、胺基酸之醯基醯胺類、硫酸之酯類如硫酸烷基酯類及乙氧基化硫酸烷基酯類、磺酸酯類如苯磺酸烷基酯類、磺酸醯基羥乙基酯類、酒石酸醯基酯類及磺醯基琥珀酸酯類、及磷酸酯類。陰離子性界面活性劑類別之最重要成員係烷基硫酸鹽類及皂類。

【0437】 若當界面活性劑分子溶解或分散於水中時載有正電荷，則該界面活性劑係歸類為陽離子性。陽離子性界面活性劑係包括四級銨鹽類及乙氧基化胺類。該等四級銨鹽類係此類別之最常用成員。

【0438】 若界面活性劑分子係具有載有正電荷或負電荷之能力，則該界面活性劑係兩性。兩性界面活性劑係包括丙烯酸衍生物、經取代之烷基醯胺類、N-烷基甜菜鹼類及磷脂類。

【0439】 業經回顧界面活性劑於藥物產品、調配物及乳液中之用途 (Rieger, in “Pharmaceutical Dosage Forms”, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0440】 用於本發明之方法中的 iRNA 亦可提供為微胞調配物。本文中，「微胞」係定義為特定類型之分子組裝體，其中，兩性分子係排列為球狀結構，故該等分子之全部疏水性部分係朝向內層，留下親水性部分與周圍水性相接觸。若環境為疏水性，則存在逆向排列。

【0441】 使用於透過透皮膜遞送之混合微胞調配物

可藉由混合 siRNA 組成物之水溶液、鹼金屬 C₈ 至 C₂₂ 烷基硫酸鹽、與微胞形成化合物而製備之。例示性微胞形成化合物係包括卵磷脂、玻尿酸、藥學可接受之玻尿酸鹽、乙醇酸、乳酸、洋甘菊提取物、黃瓜提取物、油酸、亞麻油酸、蘇子油酸、單油酸甘油酯、單油酸酯類、單月桂酸酯類、琉璃苣油、月見草油、薄荷醇、三羥基側氧基膽烷基甘胺酸及其藥學可接受鹽類、甘油、聚甘油、離胺酸、聚離胺酸、三油酸甘油酯、聚氧乙烯醚及其類似物、聚多卡醇烷基醚及其類似物、鵝去氧膽酸鹽、去氧膽酸鹽、及其混合物。該等微胞形成化合物可與鹼金屬烷基硫酸鹽同時加入或於鹼金屬烷基硫酸鹽之後加入。為了提供較小尺寸之微胞，混合微胞將使用除劇烈混合外之任意種類之混合將組分混合而得。

【0442】 於一方法中，係製備第一微胞組成物，其係含有該 siRNA 組成物及至少該鹼金屬烷基硫酸鹽。隨後，該第一微胞組成物係與至少三種微胞形成化合物混合以形成混合微胞組成物。於另一方法中，該微胞組成物係藉由下述製備：混合該 siRNA 組成物、鹼金屬烷基硫酸鹽、及至少一種該微胞形成化合物，之後於劇烈攪拌下加入剩餘之微胞形成化合物。

【0443】 可將苯酚及/或間甲酚加入該混合微胞組成物中，以安定化該調配物且防止細菌生長。或者，可與苯酚及/或間甲酚與該等微胞形成成分同時加入。亦可於形成該混合微胞組成物後，加入等滲劑如甘油。

【0444】 對於作為噴霧遞送該微胞調配物，可將該調配物放入氣溶膠分配器中，且該分配器係填充有推進劑。該推進劑係處於壓力之下，且以液體形式位於該分配器中。調節該等成分之比，故水相與推進劑相變為一者，亦即，僅存在一相。若存在兩相，則必需在諸如透過如計量閥分散一部分該等內容物之前搖動該分配器。分配劑量之藥劑係以細小噴霧從該計量閥推進。

【0445】 推進劑可包括含氫之氟氯碳化物、含氫之氟碳化合物、二甲基醚及二乙基醚。於某些態樣中，可使用 HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷)。

【0446】 可藉由相對直接之實驗確定主成分之具體濃度。對於透過口腔之吸收，一般所欲者係將透過注射之劑量或透過胃腸道給藥之劑量增加至少兩倍或三倍。

【0447】

B. 脂質粒子

本發明之 iRNAs 如 dsRNA 可完全封裝於脂質調配物如 LNP 中，或其他核酸-脂質粒子中。

【0448】 本文中，術語「LNP」係指稱適宜之核酸-脂質粒子。LNP 典型係含有陽離子脂質、非陽離子脂質、及防治該粒子聚焦之脂質(如，PEG-脂質接合物)。LNP 係極其有用於全身性應用，蓋因其在靜脈(i.v.)注射後顯現延長之循環壽命且於遠端位點(如，與給藥位點物理上分離之位點)蓄積。LNP 係包括「pSPLP」，其係包括經封裝之縮合劑-核酸錯合物，如第 WO00/03683 號 PCT 申請案中詳述

者。本發明之粒子典型係具有約 50 nm 至約 150 nm 之平均直徑，更典型約 60 nm 至約 130 nm，更典型約 70 nm 至約 110 nm，最典型約 70 nm 至約 90 nm，且係實質上無毒性。此外，當該等核酸存在於本發明之核酸-脂質粒子中時，其係於水溶液中具有對於核酸酶降解之抗性。核酸-脂質粒子及其製備方法係揭露於第 5,976,567 號、第 5,981,501 號、第 6,534,484 號、第 6,586,410 號及第 6,815,432 號美國專利中；第 2010/0324120 號美國專利申請案中；及第 WO 96/40964 號 PCT 申請案中。

【0449】 於一態樣中，該脂質與藥物之比(質量/質量比)(如，脂質與 dsRNA 比)之範圍將係自約 1:1 至約 50:1、自約 1:1 至約 25:1、自約 3:1 至約 15:1、自約 4:1 至約 10:1、自約 5:1 至約 9:1、或約 6:1 至約 9:1。介於上文引述範圍內之範圍亦預期為本發明之一部分。

【0450】 該陽離子脂質可係，舉例而言，N,N-二油基-N,N-二甲基氯化銨(DODAC)、N,N-二硬脂醯基-N,N-二甲基溴化銨(DDAB)、N-(1-(2,3-二油醯氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTAP)、N-(1-(2,3-二油氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTMA)、N,N-二甲基-2,3-二油氧基)丙基胺(DODMA)、1,2-二亞麻油氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、1,2-二亞麻油氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLenDMA)、1,2-二亞麻油基胺基甲醯氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-C-DAP)、1,2-二亞麻油氧基-3-(二甲基胺基)乙醯氧基丙烷(DLin-DAC)、1,2-二亞麻油氧基-3-嗎啉基丙烷

(DLin-MA)、1,2-二亞麻油醯基-3-二甲基胺基丙烷(DLinDAP)、1,2-二亞麻油基硫基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-S-DMA)、1-亞麻油醯基-2-亞麻油氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-2-DMA)、1,2-二亞麻油氧基-3-三甲基胺基丙烷氯鹽(DLin-TMA.Cl)、1,2-二亞麻油醯基-3-三甲基胺基丙烷氯鹽(DLin-TAP.Cl)、1,2-二亞麻油氧基-3-(N-甲基哌啶基)丙烷(DLin-MPZ)、或 3-(N,N-二亞麻油基胺基)-1,2-丙二醇(DLinAP)、3-(N,N-二油基胺基)-1,2-丙二醇(DOAP)、1,2-二油基氧基-3-(2-N,N-二甲基胺基)乙氧基丙烷(DLin-EG-DMA)、1,2-二亞麻油氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基甲基-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-K-DMA)或其類似物、(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-胺(ALN100)、4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-酯(MC3)、1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)哌啶-1-基)乙基氮烷二基)二十二烷-2-醇(Tech G1)、或其混合物。該陽離子脂質可於粒子中包含約 20 mol%至約 50 mol%或約 40 mol%之總脂質。

【0451】 於另一態樣中，化合物 2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷可用以製備脂質-siRNA 奈米粒子。2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷之合成係揭示於 2008 年 10 月 23 日提交之第 61/107,998 號美國臨時專利申請案中，該申請案係

藉由引用併入本文。

【0452】 於一態樣中，該脂質-siRNA 粒子係包括 40% 之 2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷、10%之 DSPC、40%之膽固醇、10%之 PEG-C-DOMG (分子百分比)，粒子尺寸為 63.0 ± 20 nm，且具有 0.027 之 siRNA/脂質比。

【0453】 該可離子化之/非陽離子性脂質可係陰離子性脂質或中性脂質，其係包括，但不限於，二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼(DSPC)、二油醯基磷脂醯基膽鹼(DOPC)、二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼(DPPC)、二油醯基磷脂醯基甘油(DOPG)、二棕櫚醯基磷脂醯基甘油(DPPG)、二油醯基-磷脂醯基乙醇胺(DOPE)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯基膽鹼(POPC)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯基乙醇胺(POPE)、二油醯基-磷脂醯基乙醇胺 4-(N-馬來醯亞胺基甲基)-環己烷-1-甲酸鹽(DOPE-mal)、二棕櫚醯基磷脂醯基乙醇胺(DPPE)、二肉豆蔻醯基磷脂醯基乙醇胺(DMPE)、二硬脂醯基-磷脂醯基-乙醇胺(DSPE)、16-O-單甲基 PE、16-O-二甲基 PE、18-1-反式 PE、1-硬脂醯基-2-油醯基-磷脂醯基乙醇胺(SOPE)、膽固醇、或其混合物。則該非陽離子性脂質可以總脂質之約 5 mol%至約 90 mol%、約 10 mol%、或約 58 mol% (若包括膽固醇)存在於粒子中。

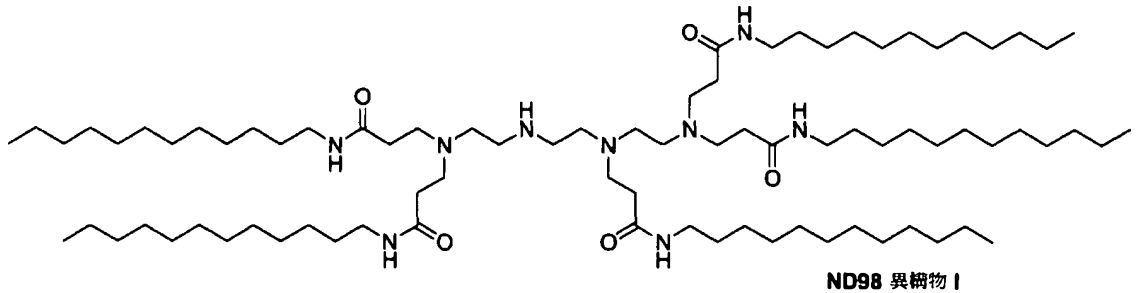
【0454】 抑制粒子之聚集的接合脂質可係，舉例而言，聚乙二醇(PEG)-脂質，其包括，而不限於，PEG-二醯基甘油(DAG)、PEG-二烷氧基丙基(DAA)、PEG-磷脂質、PEG-

腦醯胺(Cer)、或其混合物。PEG-DAA 接合物可係，舉例而言，PEG-二月桂基氧丙基(C₁₂)、PEG-二肉豆蔻基氧丙基(C₁₄)、PEG-二棕櫚基氧丙基(C₁₆)、或 PEG-二硬脂基氧丙基(C₁₈)。防止粒子聚集之接合脂質可以總脂質之 0 mol%至約 20 mol%或約 2 mol%存在於粒子中。

【0455】 於某些態樣中，該核酸-脂質粒子復包括膽固醇，如，以總脂質之約 10 mol%至約 60 mol%或約 48 mol%存在於該粒子中。

● 【0456】 於一態樣中，類脂質 ND98· 4HCl (MW 1487) (參見，於 2008 年 3 月 26 日提交之第 12/056,230 號美國專利申請案，其係藉由引用方式而併入本文)、膽固醇 (Sigma-Aldrich)、及 PEG-Ceramide C16 (Avanti Polar Lipids) 可用以製備脂質-dsRNA 奈米粒子(亦即，LNP01 粒子)。可如下述者製備乙醇中之各原料溶液：ND98，133 mg/ml；膽固醇，25 mg/ml；PEG-Ceramide C16，100 mg/ml。隨後，該 ND98 原料溶液、膽固醇原料溶液、及 PEG-Ceramide C16 原料溶液可以 42:48:10 之莫耳比合併。經合併之脂質溶液可與水性 dsRNA (如，於 pH 5 之醋酸鈉水溶液中)混合，故最終乙醇濃度為約 35 至 45%，且最終醋酸鈉濃度為約 100 至 300 mM。脂質-dsRNA 奈米粒子典型係於混合時自發形成。依據所欲之粒子尺寸分佈，所得奈米粒子混合物可使用諸如熱筒押出器如 Lipex 押出器(Northern Lipids, Inc)透過聚碳酸酯膜(如，100 nm 截留)押出。於某些例中，該押出步驟可省略。可藉由諸如滲析或正切流動過濾實施乙醇

之移除及同步緩衝液交換。緩衝液可與諸如磷酸鹽緩衝液 (PBS)於約 pH 7，如，約 pH 6.9、約 pH 7.0、約 pH 7.1、約 pH 7.2、約 pH 7.3、或約 pH 7.4 進行交換。



式 1

【0457】 LNP01 調配物係揭示於諸如第 WO 2008/ 042973 號國際申請公開案中，其係藉由引用方式而併入本文。

【0458】 額外之例示性脂質-dsRNA 調配物係揭示於表 1 中。

表 1

	可離子化之/陽離子性脂質	陽離子性脂質/非陽離子性脂質/ 膽固醇/PEG-脂質接合物 脂質:siRNA 比
SNALP-1	1,2-二亞麻油基氧基-N,N-二 甲基胺基丙烷(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 脂質:siRNA~7:1
2-XTC	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺 基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷 (XTC)	XTC/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 脂質:siRNA~7:1
LNP05	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺 基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷 (XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質:siRNA~6:1
LNP06	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺 基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷 (XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質:siRNA~11:1
LNP07	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺 基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷 (XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質:siRNA~6:1
LNP08	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺 基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷 (XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質:siRNA~11:1
LNP09	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺 基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷 (XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1

LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-胺(ALN100)	ALN100/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP11	4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-酯(MC3)	MC-3/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)哌咻-1-基)乙基氮烷二基)二十二烷-2-醇(Tech G1)	Tech G1/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 脂質:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalN Ac-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 脂質:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 10:1

LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 脂質:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA: 10:1

DSPC：二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼

DPPC：二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼

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

PEG-DSG：PEG-二桂皮基甘油(C18-PEG 或 PEG-C18)（平均分子量為 2000 之 PEG）

PEG-cDMA：PEG-胺基甲醯基-1,2-二肉豆蔻基氧丙基胺(平均分子量為 2000 之 PEG)

【0459】 包含 SNALP (1,2-二亞麻油烯基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA))之調配物係揭示於 2009 年 4 月 15 日提交之第 WO2009/127060 號國際專利申請案中，其係

藉由引用方式而併入本文。

【0460】 包含 XTC 之調配物係揭示於第 WO2010/088537 號 PCT 申請案中，其整體內容係藉由引用方式而併入本文。

【0461】 包含 MC3 之調配物係揭示於例如 2010 年 6 月 10 日提交之第 2010/0324120 號美國專利公開案中，其整體內容係藉由引用方式而併入本文。

【0462】 包含 ALNY-100 之調配物係揭示於例如第 WO2010/054406 號 PCT 申請案中，其整體內容係藉由引用方式而併入本文。

【0463】 包含 C12-200 之調配物係揭示於第 WO2010/129709 號 PCT 申請案中，其整體內容係藉由引用方式而併入本文。

【0464】 用於經口給藥之組成物及調配物係包括粉劑或粒子劑、微粒劑、奈米粒子劑、於水或非水性介質中之懸浮劑或溶液、膠囊劑、凝膠膠囊劑、袋劑、片劑或迷你片劑。增稠劑、調香劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑或接著劑可係所欲者。於某些態樣中，彼等經口調配物係下述者，其中，本發明提出之 dsRNA 係與一種或多種滲透增強界面活性劑及螯合劑聯合給藥。適宜之界面活性劑係包括脂肪酸類及/或其酯類或鹽類、膽汁酸類及/或其鹽類。適宜之膽汁酸類/鹽類係包括鵝去氧膽酸(CDCA)及烏索去氧鵝去氧膽酸(UDCA)、膽酸、去氫膽酸、去氧膽酸、葡萄糖膽酸、甘胺酸膽酸、糖去氧膽酸、牛磺膽酸、牛磺去氧

膽酸、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉及糖二氫褐黴酸鈉。適宜之脂肪酸類係包括花生四烯酸、十一酸、油酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚樹、硬脂酸、亞麻油酸、蘇子油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、1-單癸酸甘油酯、1-十二烷基氮雜環庚-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、或甘油單酸酯、甘油二酸酯或其藥學可接受之鹽(如，鈉鹽)。於某些態樣中，係使用滲透增強劑之組合，舉例而言，脂肪酸類/鹽類與膽酸類/鹽類組合。一個例示性組合係月桂酸之鈉鹽、癸酸與 UDCA。進一步之滲透增強劑係包括聚氧乙烯-9-月桂基醚、聚氧乙烯-20-鯨蠟基醚。本發明提出之 DsRNA 可經口腔以包括噴霧乾燥粒子或錯合以形成微米粒子或奈米粒子之粒狀形式遞送。DsRNA 錯合劑係包括聚胺基酸；聚亞胺；聚丙烯酸酯；聚丙烯酸烷基酯、聚氧乙烯乙烷(polyoxethanes)、聚氰基丙烯酸烷基酯；陽離子化明膠、白蛋白、澱粉、丙烯酸酯、聚乙二醇(PEG)及澱粉；聚氰基丙烯酸烷基酯；DEAE-衍生之聚亞胺、普魯蘭多糖(pollulans)、纖維素及澱粉。適宜之複合劑係包括幾丁聚醣、N-三甲基幾丁聚醣、聚-L-離胺酸、聚組胺酸、聚鳥胺酸、聚精四胺、魚精蛋白、聚乙烯基吡啶、聚硫代二乙基胺基甲基乙烯 P(TDAE)、聚胺基苯乙烯(如，對胺基苯乙烯)、聚(氰基丙烯酸甲酯)、聚(氰基丙烯酸乙酯)、聚(氰基丙烯酸丁酯)、聚(氰基丙烯酸異丁酯)、聚(氰基丙烯酸異己酯)、DEAE-甲基丙烯酸酯、DEAE-丙烯酸己酯、DEAE-丙烯酸醯胺、DEAE-白蛋白及 DEAE-糊精、聚

丙烯酸甲酯、聚丙烯酸己酯、聚(D,L-乳酸)、聚(DL-乳酸-共-乙醇酸(PLGA))、海藻酸鹽、及聚乙二醇(PEG)。dsRNA之口服調配物及其製備係詳細揭示於第 6,887,906 號美國專利、第 20030027780 號美國專利公開案、及第 6,747,014 號美國專利中，各自係藉由引用而併入本文。

【0465】 用於非經腸道、實質內(至腦內)、鞘內、心室內或肝內給藥之組成物及調配物可包括無菌水溶液，其亦可含有緩衝劑、稀釋劑及其他適宜之佐劑，例如但不限於，滲透增強劑、載劑化合物及其他藥學可接受之載劑或賦形劑。

【0466】 本發明之醫藥組成物係包括，但不限於，溶液、乳液、及含脂質體之調配物。此等組成物可自多種成分產生，該等成分係包括，但不限於，預形成之液體、自乳化固體、及自乳化半固體。特佳者係，當治療肝病如肝癌時以肝臟為靶標之調配物。

【0467】 本發明之藥物調配物，其可以單位劑量形式便利地存在，可根據藥學工業中習知之傳統技術製備。此等技術係包括將該等活性成分與藥物載劑或賦形劑帶至聯合之步驟。通常，該等調配物係藉由下述製備：將活性成分與液體載劑或精細分割之固體載劑或兩者均勻且密切地帶至聯合，隨後，若需要，令產品成型。

【0468】 本發明之組成物可配製為多種可能劑量形式之任一者，係例如，但不限於，片劑、膠囊劑、凝膠膠囊劑、液體糖漿劑、軟凝膠劑、栓劑、及灌腸劑。本發明

之組成物亦可配製為於水性、非水性或混合介質中的懸浮液。水性懸浮液可復含有增加該懸浮液黏度的物質，包括，舉例而言，羧甲基纖維素鈉、山梨醇、及/或類糊精。該懸浮液亦可含有安定劑。

【0469】

C. 其他調配物

i. 乳液

本發明之組成物可製備且配製為乳液。乳液典型係非均質之系統，其中一種液體係以一般為直徑超過 0.1 微米 (μm) 之液滴分散於另一液體中 (參見如 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; 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)。乳液一般係雙相系統，其係包含兩種密切混合且分散於彼此中的不互混液體相。通常，乳液可係油包水 (w/o) 或水包油 (o/w) 類型。當將水性精細分

割為小滴並分散於大體積油性相中時，所得組成物係稱為油包水(w/o)乳液。或者，當將油相精細分割為小滴並分散於大體積水性相中時，所得組成物係稱為水包油(w/o)乳液。乳液除了含有經分散之相外，亦可含有額外之組分，以及可作為溶液存在於該水性相中、油性相中或自身作為獨立相的活性藥物。如需要，藥學賦形劑如乳化劑、安定劑、染料及抗氧化劑亦可存在於乳液中。藥物乳液亦可係由超過兩相組成之復合乳液，例如，舉例而言，於油包水包油(o/w/o)及水包油包水(w/o/w)乳液之例中。此等複雜調配物往往提供簡單雙相乳液不具備之某些優勢。於 o/w 乳液之個體油滴封裝小水滴的復合乳液係構建 w/o/w 乳液。同樣，油滴被封裝在安定存在於油性連續相中之水球內的系統，係提供 o/w/o 乳液。

【0470】 乳液之特徵在於極低或不具備熱力學安定性。通常，乳液之分散相或不連續相係良好分散於外部相或連續相中並透過乳化劑手段或該調配物之黏度而維持此形式。乳液之任一相可係半固體或固體，如乳液型軟膏基及乳油之例。安定化乳液之其他手段必需使用能併入該乳液任一相中之乳化劑。乳化劑可大略分為四類：合成性界面活性劑、天然乳化劑、吸收基劑、及精細分散之固體(參見，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)。

【0471】 合成性界面活性劑(亦認知為表面活性劑)業經於乳液調配物中找到廣泛應用性且業經回顧於文獻中(參見，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)。

界面活性劑典型係兩性，且係包含親水性及疏水性部分。界面活性劑之親水性與疏水性之比業經稱為親水/親脂平衡(HLB)，且係將界面活性劑酚類及在調配物之製備中選擇界面活性劑的有價值之工具。基於親水性基團之天性，界面活性劑可歸為不同類別：非離子性、陰離子性、陽離子性及兩性(參見，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)。

【0472】 用於乳液調配物之天然乳化劑係包括羊毛

脂、蜂蠟、磷脂、卵磷脂及阿拉伯膠。吸收基劑(如無水羊毛脂及親水性石蠟脂)係具備親水特性，故他們可吸水以形成 w/o 乳液，且仍保持其半固體稠度。精細分割之固體亦業經用作良好之乳化劑，尤其是與界面活性劑組合且用於黏性製劑中。此等係包括極性無機固體，如重金屬氫氧化物，非膨潤性黏土(如皂土、美鋁海泡石、水輝石、高嶺土、蒙脫石、膠體矽酸鋁、及膠體矽酸鎂鋁)，顏料以及，非極性固體如碳或三硬脂酸甘油酯。

● 【0473】 大量非乳化性材質亦包括於乳液調配物中，並對乳液之特性有貢獻。此等係包括脂肪、油、蠟、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯、保濕劑、親水性膠體、防腐劑及抗氧化劑(Block, 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)。

● 【0474】 親水性膠體或水膠體係包括天然膠及合成性聚合物，如多醣(舉例而言，阿拉伯膠、瓊脂、海藻酸、卡拉膠、瓜爾膠、刺梧桐膠、及黃蓍膠)、纖維素衍生物(舉例而言，羧甲基纖維素及羧丙基纖維素)、及合成性聚合物(舉例而言，卡波姆(carbomer)、纖維素醚類、及羧基乙烯基聚合物)。此等係於水中分散或溶脹以形成膠體溶液，其藉由形成環繞分散相液滴之強界面間膜且藉由增加外部相

之黏度而安定化乳液。

【0475】 由於乳液一般含有大量可輕易支持微生物生長之成分如碳水化合物、蛋白質、固醇及磷脂，此等調配物一般係合併有防腐劑。包括於乳液調配物中之常用防腐劑係包括對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、四級銨鹽、氯化苄烷銨、對羥基苯甲酸酯、及硼酸。通常係將抗氧化劑加入乳液調配物中以防止該調配物之劣化。所使用之抗氧化劑可包括自由基捕捉劑如生育酚、五倍子酸烷基酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯；或還原劑如抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉；以及抗氧化劑增效劑如檸檬酸、酒石酸、及卵磷脂。

【0476】 乳液調配物經由皮膚、口腔及腸胃外途徑的應用即其製造方法業經回顧於文獻中(參見，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)。因為配製容易且自吸收及生物利用性觀點看來之效率，用於口腔遞送之乳液調配物業經非常廣泛使用(參見，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; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。礦物油基輕瀉劑、油溶性維他命、及高脂肪營養性製劑係業經通常作為 o/w 乳液而經口給藥之材料。

【0477】

ii. 微乳液

於本發明之一態樣中，iRNA 與核酸之組成物係配製為微乳液。微乳液可定義為水、油及兩親之系統，其係單一之光學上各向同性且熱力學上適宜之液體溶液(參見，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)。典型地，微乳液係藉由下述製備之系統：首先，將油分散於界面活性劑水溶液中，隨後，加入足量之第四組分以形成透明系統，該第四組分通常係中等鏈長之醇。因此，業經揭示微乳液係作為兩種不互混液體之熱力學安定、各向同性的澄清分散液，其係藉由表面活性分子之界面間膜而安定化(Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215)。

微乳液一般係經由將三至五種組分包括油、水、界面活性劑、助界面活性劑及電解質組合而製備。微乳液是否為油包水(w/o)或水包油(o/w)類型，係取決於所使用之油及界面活性劑之特性以及該界面活性劑分子之極性頭部與烴尾部的結構及幾何填充(Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271)。

【0478】 使用相圖之現象學途徑業經廣泛研究，且熟識該技藝者業經獲得如何配製微乳液之綜合知識(參見，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; Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335)。與傳統乳液相比，微乳液提供將水不溶性藥物溶解於自發形成之熱力學適宜之液滴調配物中的優勢。

【0479】 於微乳液之製備中使用的界面活性劑係包括，但不限於，離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑、Brij 96、聚氧乙烯油基醚、聚甘油脂肪酸酯、四甘油單月桂酸酯(ML310)、四甘油單油酸酯(MO310)、六甘油單油酸酯(PO310)、六甘油五油酸酯(PO500)、十二甘油單癸酸酯(MCA750)、十二甘油單油酸酯(MO750)、十二甘油倍半油

酸酯(SO750)、十二甘油十二油酸酯(DAO750)，單獨使用或與助界面活性劑合用。該助界面活性劑通常係短鏈醇如乙醇、1-丙醇及1-丁醇，其係用以藉由滲透如界面活性劑膜中，並因為在界面活性劑分子之間產生空洞空間而由此創製無序膜，從而增加界面間流動性。惟，微乳液可不使用助界面活性劑而製備，且無醇之自乳化的微乳液系統係該技藝中習知者。該水性相典型可係，但不限於，水、藥物之水溶液、甘油、PEG300、PEG400、聚甘油、丙二醇類、及乙二醇之衍生物。該油可包括，但不限於，材質如 Captex 300；Captex 355；Capmul MCM；脂肪酸酯；中鏈(C8-C12)單、二、及三甘油酯；聚氧乙基化甘油脂肪酸酯；脂肪醇；聚乙二醇化甘油酯；飽和聚乙二醇化 C8-C10 甘油酯；植物油；及矽油。

【0480】 自藥物溶解及提升之藥物吸收觀點看來，微乳液係特別感興趣者。液體系微乳液(o/w 及 w/o 兩者)業經提議以提升藥物包括肽之口服生物應用性(參見，如，第 6,191,105 號、第 7,063,860 號、第 7,070,802 號、及第 7,157,099 號美國專利；Constantinides et al., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390；Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205)。微乳液係提供下述優勢：提升藥物溶解性、保護藥物不被酶水解、由於界面活性劑誘導之膜流動性及滲透性之改變而對藥物吸收的可能提升、容易製備、比固體劑量形式更容易口服給藥、改善之臨床潛力、及降低之毒性(參見，如，第 6,191,105 號、第

7,063,860 號、第 7,070,802 號、及第 7,157,099 號美國專利；Constantinides et al., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385；Ho et al., *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143)。當將微乳液之組分於周邊溫度帶至一起時，往往可自發形成微乳液。當配製熱不穩定藥物、肽或 iRNA 時，這可尤其具有優勢。在化妝品及藥學兩種應用中，業經發現微乳液係有有效的活性組分之經皮遞送。預期本發明之微乳液組成物及調配物將促進經胃腸道進行之 iRNA 及核酸之全身性吸收的增加，以及改善 iRNA 及核酸之局部細胞攝取。

【0481】 本發明之微乳液亦可含有額外之組分及佐劑，如失水山梨醇單硬脂酸酯(Grill 3)、Labrasol、及滲透增強劑，以改善調配物之特性並提升對本發明之 iRNA 及核酸的吸收。於本發明之微乳液中使用的滲透增強劑可歸類為屬於五大類之一：界面活性劑、脂肪酸、膽鹽、螯合劑、及非螯合劑非界面活性劑(Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92)。此等類別之每一者係探討如上。

【0482】

iii. 微粒

本發明之 iRNA 劑可併入粒子如微粒中。微粒可藉由噴乾生產之，但亦可藉由其他方法包括凍乾、蒸發、流動床乾燥、真空乾燥、或此等技術之組合生產之。

【0483】

iv. 滲透增強劑

於一態樣中，本發明係採用多種滲透增強劑以影響核酸特別是 iRNA 至動物皮膚之有效遞送。大多數藥物係以離子化形式及非離子化兩者形式存在於溶液中。惟，通常僅脂溶性或親脂性藥物可輕易跨越細胞膜。業經發現，若待跨越之細胞膜係經滲透增強劑處理，則甚至非親脂性藥物亦可跨越該膜。滲透增強劑處理有助於非親脂性藥物跨越細胞膜之擴散外，亦可增強親脂性藥物之滲透性。

【0484】 滲透增強劑可歸類為屬於五大類之一，亦即，界面活性劑、脂肪酸、膽鹽、螯合劑、及非螯合非界面活性劑(參見，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)。上述滲透增強劑類別之每一者係更詳細揭示如下。

【0485】 界面活性劑(或「表面活性劑」)係下述化學個體：當將其溶解於水溶液中時，其係降低該溶液之表面張力或該水溶液與另一液體之間的介面張力，結果為透過黏膜之 iRNA 吸收得以提升。此等滲透增強劑處理包括膽汁鹽及脂肪酸外，以包括，舉例而言，十二烷基硫酸鈉、聚氧乙烯-9-月桂基醚、及聚氧乙烯-20-鯨蠟基醚(參見，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)；以及全氟化學乳液，如 FC-43 (Takahashi et al., J. Pharm.

Pharmacol., 1988, 40, 252)。

【0486】 其滲透增強劑作用之多種脂肪酸及其衍生物係包括，舉例而言，油酸、月桂酸、癸酸(正癸酸)、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、蘇子油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯(1-單油醯基-外消旋-甘油)、二月桂酸甘油酯、辛酸、花生四烯酸、1-單癸酸甘油酯、1-十二烷基氮雜環庚-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、其 C1-20 烷基酯(如，甲酯、異丙酯及第三丁酯)、及其單-甘油酯及二甘油酯(亦即，油酸酯、月桂酸酯、癸酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、亞麻油酸酯等)(參見，如，Touitou, E., et al. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92；Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33；El Hariri et al., J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654)。

【0487】 膽汁之生理學角色係包括促進脂質及脂溶性維他命之分散及吸收(參見，如，Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002；Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman et al. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935)。多種天然膽汁鹽類及其合成性衍生物，係作為滲透增強劑。因此，術語「膽鹽類」係包括膽汁之天然出現組分及其任意合成性衍生物。適宜之膽鹽類係包括，舉例而言，膽酸(或其藥

學可接受之鈉鹽，膽酸鈉)、去氫膽酸(去氫膽酸鈉)、去氧膽酸(去氧膽酸鈉)、葡萄糖膽酸(葡萄糖膽酸鈉)、甘胺膽酸(甘胺膽酸鈉)、糖去氧膽酸(糖去氧膽酸鈉)、牛磺膽酸(牛磺膽酸鈉)、牛磺去氧膽酸(牛磺去氧膽酸鈉)、鵝去氧膽酸(鵝去氧膽酸鈉)、烏索去氧膽酸(UDCA)、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉(STDHF)、糖二氫褐黴酸鈉、及聚氧乙烯-9-月桂基醚(POE)(參見，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, page 92；Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783；Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33；Yamamoto et al., J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25；Yamashita et al., J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583)。

【0488】 用於本發明之螯合劑可定義為藉由與金屬離子形成錯合物而將該離子自溶液移除，結果為 iRNA 之透過黏膜的吸收得以提升之化合物。關於其在本發明中作為滲透增強劑之用途，螯合劑係具有亦作為 DNase 抑制劑之額外優勢，蓋因大多數經表征之 DNA 核酸酶係需要二價金屬離子進行催化且因此藉由螯合劑得以抑制(Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339)。適宜之螯合劑係包括，但不限於，乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、檸檬酸、柳酸鹽(如，柳酸鈉、5-甲氧基柳酸鹽及香蘭酸鹽(homovanilate))、膠原

之 N-醯基衍生物、月桂醇聚醚(laureth-9)、及 β -二酮之 N-胺基醯基衍生物(烯胺類)(參見，如，Katdare, A. et al., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92；Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33；Buur et al., J. Control Rel., 1990, 14, 43-51)。

● 【0489】 如本文所使用，非螯合非界面活性劑滲透增強化合物可定義為其顯示作為螯合劑或作為界面活性劑之活性不足，但儘管如此仍提升 iRNA 之透過消化道黏膜的吸收之化合物(參見，如，Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33)。此類滲透增強劑係包括，舉例而言，不飽和環狀脲、1-烷基-及 1-烯基氮雜環-烷酮衍生物(Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92)；以及非類固醇性抗炎劑如雙氯滅痛(diclofenac sodium)、吲哚美辛(indomethacin)及苯丁吡唑酮(phenylbutazone)(Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626)。

● 【0490】 於細胞含量提升 iRNA 攝取之劑亦可加入本發明之醫藥組成物及其他組成物中。舉例而言，亦已知陽離子性脂質如脂轉染物(Junichi et al, U.S. Pat. No. 5,705,188)、陽離子性甘油衍生物、及聚陽離子性分子如聚離胺酸(Lollo et al., PCT Application WO 97/30731)係提升

dsRNA 之細胞攝取。可商購之轉染試劑的實例係包括，舉例而言，Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA)、Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA)、Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、iRNAMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA)、Oligofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)、X-tremeGENE Q2 轉染試劑 (Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland)、DOTAP 脂質體性轉染試劑 (Grenzacherstrasse, Switzerland)、DOSPER 脂質體性轉染試劑 (Grenzacherstrasse, Switzerland) 或 Fugene (Grenzacherstrasse, Switzerland)、Transfectam® 試劑 (Promega; Madison, WI)、TransFast™ 轉染試劑 (Promega; Madison, WI)、Tfx™-20 試劑 (Promega; Madison, WI)、Tfx™-50 試劑、(Promega; Madison, WI)、DreamFect™ (OZ Biosciences; Marseille, France)、EcoTransfect (OZ Biosciences; Marseille, France)、TransPass^a D1 轉染試劑 (New England Biolabs; Ipswich, MA, USA)、LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; San Diego, CA, USA)、PerFectin 轉染試劑 (Genlantis; San Diego, CA, USA)、NeuroPORTER 轉染試劑 (Genlantis; San Diego, CA, USA)、GenePORTER 轉染試劑 (Genlantis; San Diego, CA, USA)、GenePORTER 2 轉染試劑 (Genlantis; San Diego, CA,

USA)、Cytofectin 轉染試劑(Genlantis; San Diego, CA, USA)、BaculoPORTER 轉染試劑(Genlantis; San Diego, CA, USA)、TroganPORTER™轉染試劑(Genlantis; San Diego, CA, USA)、RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA)、PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA)、UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA)、SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA)、或 HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA) 等。

【0491】 其他劑可用以提升所給藥之核酸的滲透，包括二醇類如乙二醇及丙二醇、吡咯類如 2-吡咯、氮酮類、及萜烯類如檸檬烯及薄荷酮。

【0492】

v. 載劑

本發明之某些組成物係於調配物中合併有載劑化合物。如本文所使用，「載劑化合物」或「載劑」可指稱核酸或核酸類似物，核酸類似物係惰性(亦即，本身並不具有生物學活性)但被體內製程認定為核酸，該體內製程係藉由諸如降解生物上活性核酸或促進其自循環移除而降低具有生物學活性之核酸的生物利用性。將核酸與載劑化合物共同給藥且後者物質典型過量，可導致於肝臟、腎臟或循環系統外貯藏所中回收之核酸量的實質性下降，這大概是因為載劑化合物與核酸對於共同受體之競爭。舉例而言，當將部分硫磷酸酯 dsRNA 與聚肌苷酸、硫酸葡聚糖、聚皮質酸

(polycytidic acid)或 4-乙醯胺基-4'-異硫氰基-二苯乙烯-2,2'-二磺酸共同給藥時，於肝臟組織中回收之部分硫磷酸酯 dsRNA 的量下降 (Miyao et al., DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura et al., DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183)。

【0493】

vi. 賦形劑

相對於載劑化合物，「藥學載劑」或「賦形劑」係藥學可接受之溶劑、懸浮劑或用於遞送一種或多種核酸至動物之任意其他藥物動力學惰性運載劑。該賦形劑可係液體或固體，根據心中之計劃給藥方式選擇，以當與核酸及給定醫藥組成物之其他組分合併時提供所欲之整體性、一致性等。典型之藥學載劑係包括，但不限於，接著劑(如，預膠化玉米澱粉、聚乙烷基吡咯烷酮或羥丙基甲基纖維素等)；填料(如，乳糖及其他糖類、微晶纖維素、果膠、明膠、硫酸鈣、乙基纖維素、聚丙烯酸酯類或磷酸氫鈣等)；潤滑劑(如，硬脂酸鎂、滑石、氧化矽、膠體二氧化矽、硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、氫化植物油、玉米澱粉、聚乙二醇、苯甲酸鈉、醋酸鈉等)；崩解劑(如，澱粉、澱粉二醇鈉等)；及潤濕劑(如，十二烷基硫酸鈉等)。

【0494】適用於非腸道給藥且不與核酸進行有害反應之藥物可接受的有機或無機賦形劑亦可用以配製本發明之組成物。適宜之藥學可接受的載劑係包括，但不限於，水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、支鏈澱粉、硬

脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、羥甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮等。

【0495】 用於核酸之外用給藥的調配物可包括無菌及非無菌水性溶液；於常用溶劑如醇中之非水性溶液；或核酸於液體或固體油基質中之溶液。該等溶液亦可含有緩衝劑、稀釋劑及其他適宜之佐劑。可使用適用於非腸道給藥且不與核酸進行有害反應的藥學可接受之有機或無機賦形劑。

● 【0496】 適宜之藥學可接受的賦形劑係包括但不限於，水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、支鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、羥甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮等。

【0497】

vii. 其他組分

● 本發明之組成物可額外含有其他於醫藥組成物發現之傳統附屬組分，其用量為技藝中揭示之使用含量。因此，舉例而言，該等組成物可含有額外、相容、藥學上活性之材料，例如，舉例而言，止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或抗炎劑；或可含有可用於物理配製本發明組成物之多種劑型的額外材料，如染料、芳香劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、增稠劑及安定劑。惟，當加入此類材料時，應不過度干擾本發明組成物之組分的生物學活性。該等調配物可經無菌化，以及，若需要，與不與該調配物之核酸進行有害反應之輔助劑混合，該輔助劑係諸如潤滑劑、防腐劑、

安定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽類、緩衝劑、著色劑、調香劑及/或芳香物質等。

【0498】 水性懸浮液可含有增加該懸浮液黏度之物質，該物質係包括，舉例而言，羧甲基纖維素鈉、山梨醇/或葡聚糖。該懸浮液亦可含有安定劑。

【0499】 於某些態樣中，本發明提出之醫藥組成物係包括(a)一種或多種 iRNA 化合物及(b)一種或多種藉由非 iRNA 機制發揮功效且可用於治療 HDV 感染之劑。此等劑之實例係包括，但不限於，藉由感染並非複製而有助於壓制或摧毀 HDV 及/或 HBV 的抗病毒劑；以及有助於幫助人免疫系統安裝病毒防禦機制的免疫調節劑。反之，免疫調節劑如皮質類固醇(其係誘發病毒及病毒抗原之表現的提升以及 T-淋巴細胞功能之壓制的增強)、或腺嘌呤阿糖胞苷、無環鳥苷或二去氧肌苷，對於慢性 B 型肝炎病毒及/或慢性 D 型肝炎病毒的治療並無益處。適宜之劑係更詳細探討如下。

【0500】 此等化合物之毒性及療效可藉由標準藥學過程於細胞培養物或實驗動物體內測定，如測定 LD50 (將群落之 50%致死的劑量)及 ED50 (對群落之 50%產生療效的劑量)。毒性與療效之間的計量比係治療指數，且其可表現為 LD50/ED50 比。顯現高治療指數之化合物係較佳者。

【0501】 自細胞培養分析及動物研究獲得之數據可用於配製用於人類之劑量範圍。本發明中本文提出的組成物劑量通常係處於包括具有低毒性或無毒性之 ED50 的循

環濃度範圍內。該劑量係依據所採用之劑型及所使用之給藥途徑而於此範圍內變化。對於本發明中提出之方法中使用的任意化合物，可從細胞培養分析實驗初步評估治療有效劑量。一劑藥可配製於動物模型中，以達成該化合物之循環血漿濃度範圍，或者，當適宜時，靶標序列之多肽產物之循環血漿濃度範圍(如，達成多肽濃度之降低)，該範圍包括於細胞培養中測得之 IC50 (亦即，達成症候之半最大抑制的測試化合物濃度)。此信息可用以更準確測定在人體內可用之劑量。舉例而言，可藉由高效液相色層分析術量測血漿中之含量。

【0502】 除了上文探討之給藥外，本發明提出之 iRNA 亦可與其他有效於治療藉由 HDV 表現介導之病原製程的其他習知劑組合。無論如何，基於使用該技藝中習知或本文中揭示之標準效能量測所觀察的結果，給藥醫生可調節 iRNA 給藥之量及時機。

【0503】

VII. 本發明之方法

本發明係提供治療及預防方法，其係包括對患有個體給藥包含本發明之 iRNA 劑的組成物、或包含 iRNA 劑之醫藥組成物的組成物、或包含 iRNA 之載體的組成物，該個體係患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病、病症及/或症狀、或被證實正在發展出 HDV 相關疾病、病症及/或症狀(如，CHB)。

【0504】 本發明之方法係可用於治療患有 HDV 感染

之個體，如，將受益於 HDV 基因表現及/或 HDV 複製之下
降的個體。一方面，本發明係提供降低感染 HDV 之個體體
內 B 型肝炎病毒 ccc DNA 含量的方法。另一方面，本發明
係提供降低感染 HDV 之個體體內之 HDV 抗原如 HBsAg 及
/或 HBeAg 之含量的方法。另一方面，本發明係提供降低
感染 HDV 之個體體內 HDV 之病毒負載的方法。本發明亦
提供降低感染 HDV 之個體體內丙胺酸轉胺酶(ALT)及/或天
冬胺酸轉胺酶(AST)之含量的方法。一方面，本發明係提供
增加感染 HDV 之個體之抗 HDV 抗體之含量的方法。另一
方面，本發明係提供治療患有 HDV 感染之個體的方法。一
方面，本發明係提供治療患有 HDV 相關疾病之個體的方法，該疾病係諸如急性 D 型肝炎；B 型肝炎病毒感染、急性 B 型肝炎、急性爆發性 D 型肝炎；慢性 D 型肝炎；肝纖維化；晚期肝病；肝細胞癌。本發明之治療方法(及用途)係包括對個體如人給藥治療有效量之以 HDV 基因為靶向之本發明的 iRNA 劑、或包含以 HDV 基因為靶向之本發明之 iRNA 劑的醫藥組成物、或包含以 HDV 基因為靶向之 iRNA 劑的本發明之載體。

【0505】 一方面，本發明係提供預防患有 HDV 感染之個體體內至少一種症候的方法。

【0506】 另一方面，本發明係提供治療有效量之本發明之 iRNA 劑在治療個體中的用途，如，會受益於 HDV 基因表現之降低及/或抑制的個體。

【0507】 再一方面，本發明係提供本發明之以 HDV

基因為靶向之 iRNA 劑如 dsRNA 或包含在醫藥製造中以 HDV 基因為靶向之 iRNA 劑之醫藥組成物在治療個體中的用途，該個體係諸如將會受益於 HDV 基因及/或 HDV 複製之降低及/或抑制的個體，如患有將受益於 HDV 基因表現下降之病症如 HDV 相關疾病的個體。

【0508】 另一方面，本發明係提供本發明之 iRNA 如 dsRNA 在預防個體體內至少一種症候的用途，該個體係患有將會受益於 HDV 基因表現及/或 HDV 複製之下降及/或複製的病症。

【0509】 再一方面，本發明係提供本發明之 iRNA 劑在醫藥製造中用於預防個體體內至少一種症候的用途，該個體係患有將會受益於 HDV 基因表現及/或 HDV 複製之下降及/或複製的病症如 HDV 相關疾病。

【0510】 於一態樣中，以 HDV 為靶向之 iRNA 劑係給藥至患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之個體，故當將該 dsRNA 劑給藥至個體時，該個體之細胞、組織、血液或其他組織或體液內一種或多種 HDV 基因之表現、HDV 抗原含量、及/或 HDV 病毒負載含量被降低至少約 10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、62%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、

72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或至少約 99% 或更多。

【0511】 於一態樣中，以 HDV 為靶向之 iRNA 劑係給藥至患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之個體，故當將該 dsRNA 劑給藥至個體時，該個體之細胞、組織、血液或其他組織或體液內之抗 HDV 抗體被增加至少約 10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、62%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或至少約 99% 或更多。

【0512】 本發明之方法及用途係包括給藥本文所揭示之組成物，故靶標 HDV 基因之表現得以降低諸如約 1、2、3、4 5、6、7、8、12、16、18、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、或約 80 小時。於一態樣中，靶標 HDV 基因之表現之降低持續延長的時間，如至少約 2、3、4、5、6、7 天或更長，如約 1、2、3、或

約 4 週或更長。

【0513】 根據本發明之方法及用途給藥 dsRNA 可導致患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之患者體內此等疾病或病症之嚴重性、表觀症狀、症候、及/或標記物之下降。本上下文中，「下降」係意指此含量之統計學顯著降低。該下降可係，舉例而言，至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或約 100%。

【0514】 舉例而言，可藉由量測疾病進程、疾病緩解、症候嚴重性、疼痛下降、生命品質、延續治療效果所需之藥劑量、疾病標記物或適用於待治療或作為預防靶向之給定疾病之任一其他可量測參數的含量，而評測疾病之治療或預防效能。藉由量測任一此等參數或參數之任意組合而監控治療或預防之效能，係完全處於熟識該技藝者之能力範圍內。舉例而言，可藉由諸如監控病毒堵在及轉胺酶含量而評估 CHB 之治療效能。將晚期讀取資料與初始讀取資料比較，係對醫生提供治療是否有效之指引。藉由量測任此等參數之一或參數之任意組合而監控治療或預防之效能，係完全處於熟識該技藝者之能力範圍內。對於給藥以 HDV 為靶向之 siRNA 或其醫藥組成物，「有效對抗」HDV 相關之疾病係表明，以臨床適宜方式給藥係對至少統計學顯著分數之患者導致有益效果，如症候改善、治愈、疾病下降、生命延長、生命品質改善、或熟悉 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之治療及相關事件之醫療工作者通常認定

的正面效應。

【0515】 當疾病狀態之一個或多個參數存在統計學顯著之改善、或症候未惡化或被預期之症候未發展時，證實具有治療或預防效果。作為一實例，疾病之可量測參數之順利改變至少 10%，且較佳至少 20%、30%、40%、50% 或更多可係有效治療之指標。亦可使用該技藝中習知之對於給定疾病之實驗動物模型，判斷給定 iRNA 藥物之效能或該藥物之調配物。當使用實驗動物模型時，當觀察到標記物或症候之統計學顯著下降時，則證實治療之效能。

【0516】 可對個體給藥治療量之 iRNA，如約 0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.25 mg/kg、0.3 mg/kg、0.35 mg/kg、0.4 mg/kg、0.45 mg/kg、0.5 mg/kg、0.55 mg/kg、0.6 mg/kg、0.65 mg/kg、0.7 mg/kg、0.75 mg/kg、0.8 mg/kg、0.85 mg/kg、0.9 mg/kg、0.95 mg/kg、1.0 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2.0 mg/kg、2.1mg/kg、2.2mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg dsRNA、2.6 mg/kg dsRNA、2.7 mg/kg dsRNA、2.8 mg/kg dsRNA、2.9 mg/kg dsRNA、3.0 mg/kg dsRNA、3.1 mg/kg dsRNA、3.2 mg/kg dsRNA、3.3 mg/kg dsRNA、3.4 mg/kg dsRNA、3.5 mg/kg dsRNA、3.6 mg/kg dsRNA、3.7 mg/kg dsRNA、3.8 mg/kg dsRNA、3.9 mg/kg dsRNA、4.0 mg/kg dsRNA、4.1 mg/kg dsRNA、4.2 mg/kg dsRNA、4.3 mg/kg dsRNA、4.4 mg/kg

dsRNA、4.5 mg/kg dsRNA、4.6 mg/kg dsRNA、4.7 mg/kg
 dsRNA、4.8 mg/kg dsRNA、4.9 mg/kg dsRNA、5.0 mg/kg
 dsRNA、5.1 mg/kg dsRNA、5.2 mg/kg dsRNA、5.3 mg/kg
 dsRNA、5.4 mg/kg dsRNA、5.5 mg/kg dsRNA、5.6 mg/kg
 dsRNA、5.7 mg/kg dsRNA、5.8 mg/kg dsRNA、5.9 mg/kg
 dsRNA、6.0 mg/kg dsRNA、6.1 mg/kg dsRNA、6.2 mg/kg
 dsRNA、6.3 mg/kg dsRNA、6.4 mg/kg dsRNA、6.5 mg/kg
 dsRNA、6.6 mg/kg dsRNA、6.7 mg/kg dsRNA、6.8 mg/kg
 dsRNA、6.9 mg/kg dsRNA、7.0 mg/kg dsRNA、7.1 mg/kg
 dsRNA、7.2 mg/kg dsRNA、7.3 mg/kg dsRNA、7.4 mg/kg
 dsRNA、7.5 mg/kg dsRNA、7.6 mg/kg dsRNA、7.7 mg/kg
 dsRNA、7.8 mg/kg dsRNA、7.9 mg/kg dsRNA、8.0 mg/kg
 dsRNA、8.1 mg/kg dsRNA、8.2 mg/kg dsRNA、8.3 mg/kg
 dsRNA、8.4 mg/kg dsRNA、8.5 mg/kg dsRNA、8.6 mg/kg
 dsRNA、8.7 mg/kg dsRNA、8.8 mg/kg dsRNA、8.9 mg/kg
 dsRNA、9.0 mg/kg dsRNA、9.1 mg/kg dsRNA、9.2 mg/kg
 dsRNA、9.3 mg/kg dsRNA、9.4 mg/kg dsRNA、9.5 mg/kg
 dsRNA、9.6 mg/kg dsRNA、9.7 mg/kg dsRNA、9.8 mg/kg
 dsRNA、9.9 mg/kg dsRNA、9.0 mg/kg dsRNA、10 mg/kg
 dsRNA、15 mg/kg dsRNA、20 mg/kg dsRNA、25 mg/kg
 dsRNA、30 mg/kg dsRNA、35 mg/kg dsRNA、40 mg/kg
 dsRNA、45 mg/kg dsRNA、或約 50 mg/kg dsRNA。處於所述
 值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0517】 於某些態樣中，舉例而言，當本發明之組

成物係包含本文所揭示之 dsRNA 及脂質時，可對個體給藥治療量之 iRNA，如約 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.2 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.2 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.4 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.4 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 2 mg/kg 至約 2.5 mg/kg、約 2 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 3.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 4.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 6.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 7 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 7.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 8 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 8.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 9 mg/kg 至約 10 mg/kg、或約 9.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。處於所述值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0518】 舉例而言，該 dsRNA 可以約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、

2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、或約 10 mg/kg 之劑量給藥。處於所述值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

● 【0519】 於其他態樣中，舉例而言，當本發明之組成物係包含本文揭示之 dsRNA 及 N-乙醯基半乳胺糖時，可對個體給藥治療量之 iRNA，如約 0.1 至約 50 mg/kg、約 0.25 至約 50 mg/kg、約 0.5 至約 50 mg/kg、約 0.75 至約 50 mg/kg、約 1 至約 50 mg/kg、約 1.5 至約 50 mg/kg、約 2 至約 50 mg/kg、約 2.5 至約 50 mg/kg、約 3 至約 50 mg/kg、約 3.5 至約 50 mg/kg、約 4 至約 50 mg/kg、約 4.5 至約 50 mg/kg、約 5 至約 50 mg/kg、約 7.5 至約 50 mg/kg、約 10 至約 50 mg/kg、約 15 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 30 至約 50 mg/kg、約 35 至約 50 mg/kg、約 40 至約 50 mg/kg、約 45 至約 50 mg/kg、約 0.1 至約 45 mg/kg、約 0.25 至約 45 mg/kg、約 0.5 至約 45 mg/kg、約 0.75 至約 45 mg/kg、約 1 至約 45 mg/kg、約 1.5 至約 45 mg/kg、約 2 至約 45 mg/kg、約 2.5 至約 45 mg/kg、約 3 至約 45 mg/kg、約 3.5 至約 45 mg/kg、約 4 至約 45 mg/kg、約 4.5 至約 45 mg/kg、

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

mg/kg、約 5 至約 20 mg/kg、約 7.5 至約 20 mg/kg、約 10 至約 20 mg/kg、或約 15 至約 20 mg/kg 之劑量。於一態樣中，當本發明之組成物係包含本文揭示之 dsRNA 及 N-乙酰基半乳胺糖時，可對個體給藥治療量之約 10 至約 30 mg/kg 的 dsRNA。處於所述值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0520】 舉例而言，可對個體給藥治療量之 iRNA，如約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg。處於所述值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0521】 於本發明之某些態樣中，舉例而言，當雙股 RNAi 劑係包括修飾(如，一個或多個位於三個接續核苷

酸上之三個相同修飾的基序)且一個此基序係位於該劑之
 裂解位點或鄰近該裂解位點處、6 個硫磷酸酯鏈結、以及
 配位子時，該劑係以約 0.01 至約 0.5 mg/kg、約 0.01 至約
 0.4 mg/kg、約 0.01 至約 0.3 mg/kg、約 0.01 至約 0.2 mg/kg、
 約 0.01 至約 0.1 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約
 0.01 mg/kg 至約 0.08 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 0.07 mg/kg、
 約 0.01 mg/kg 至約 0.06 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 0.05
 mg/kg、約 0.02 至約 0.5 mg/kg、約 0.02 至約 0.4 mg/kg、約
 0.02 至約 0.3 mg/kg、約 0.02 至約 0.2 mg/kg、約 0.02 至約
 0.1 mg/kg、約 0.02 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約 0.02 mg/kg
 至約 0.08 mg/kg、約 0.02 mg/kg 至約 0.07 mg/kg、約 0.02
 mg/kg 至約 0.06 mg/kg、約 0.02 mg/kg 至約 0.05 mg/kg、約
 0.03 至約 0.5 mg/kg、約 0.03 至約 0.4 mg/kg、約 0.03 至約
 0.3 mg/kg、約 0.03 至約 0.2 mg/kg、約 0.03 至約 0.1 mg/kg、
 約 0.03 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.08
 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.07 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約
 0.06 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.05 mg/kg、約 0.04 至約
 0.5 mg/kg、約 0.04 至約 0.4 mg/kg、約 0.04 至約 0.3 mg/kg、
 約 0.04 至約 0.2 mg/kg、約 0.04 至約 0.1 mg/kg、約 0.04 mg/kg
 至約 0.09 mg/kg、約 0.04 mg/kg 至約 0.08 mg/kg、約 0.04
 mg/kg 至約 0.07 mg/kg、約 0.04 mg/kg 至約 0.06 mg/kg、約
 0.05 至約 0.5 mg/kg、約 0.05 至約 0.4 mg/kg、約 0.05 至約
 0.3 mg/kg、約 0.05 至約 0.2 mg/kg、約 0.05 至約 0.1 mg/kg、
 約 0.05 mg/kg 至約 0.09 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 0.08

mg/kg、或約 0.05 mg/kg 至約 0.07 mg/kg 之劑量給藥。處於所述值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分，如，該 RNAi 劑可以約 0.015 mg/kg 至約 0.45 mg/kg 之劑量給藥至個體。

【0522】 舉例而言，該 RNAi 劑，如醫藥組成物中之 RNAi 劑，可以約 0.01 mg/kg、0.0125 mg/kg、0.015 mg/kg、0.0175 mg/kg、0.02 mg/kg、0.0225 mg/kg、0.025 mg/kg、0.0275 mg/kg、0.03 mg/kg、0.0325 mg/kg、0.035 mg/kg、0.0375 mg/kg、0.04 mg/kg、0.0425 mg/kg、0.045 mg/kg、0.0475 mg/kg、0.05 mg/kg、0.0525 mg/kg、0.055 mg/kg、0.0575 mg/kg、0.06 mg/kg、0.0625 mg/kg、0.065 mg/kg、0.0675 mg/kg、0.07 mg/kg、0.0725 mg/kg、0.075 mg/kg、0.0775 mg/kg、0.08 mg/kg、0.0825 mg/kg、0.085 mg/kg、0.0875 mg/kg、0.09 mg/kg、0.0925 mg/kg、0.095 mg/kg、0.0975 mg/kg、0.1 mg/kg、0.125 mg/kg、0.15 mg/kg、0.175 mg/kg、0.2 mg/kg、0.225 mg/kg、0.25 mg/kg、0.275 mg/kg、0.3 mg/kg、0.325 mg/kg、0.35 mg/kg、0.375 mg/kg、0.4 mg/kg、0.425 mg/kg、0.45 mg/kg、0.475 mg/kg、或約 0.5 mg/kg 之劑量給藥。處於前述所述值之間的值及範圍亦欲以作為本發明之一部分。

【0523】 於某些態樣中，該 RNAi 劑可以界於約 100 mg 至約 900 mg 之間的固定劑量給藥，如界於約 100 mg 至約 850 mg 之間、界於約 100 mg 至約 800 mg 之間、界於約 100 mg 至約 750 mg 之間、界於約 100 mg 至約 700 mg 之間、界於約 100 mg 至約 650 mg 之間、界於約 100 mg 至約 600 mg

之間、界於約 100 mg 至約 550 mg 之間、界於約 100 mg 至約 500 mg 之間、界於約 200 mg 至約 850 mg 之間、界於約 200 mg 至約 800 mg 之間、界於約 200 mg 至約 750 mg 之間、界於約 200 mg 至約 700 mg 之間、界於約 200 mg 至約 650 mg 之間、界於約 200 mg 至約 600 mg 之間、界於約 200 mg 至約 550 mg 之間、界於約 200 mg 至約 500 mg 之間、界於約 300 mg 至約 850 mg 之間、界於約 300 mg 至約 800 mg 之間、界於約 300 mg 至約 750 mg 之間、界於約 300 mg 至約 700 mg 之間、界於約 300 mg 至約 650 mg 之間、界於約 300 mg 至約 600 mg 之間、界於約 300 mg 至約 550 mg 之間、界於約 300 mg 至約 500 mg 之間、界於約 400 mg 至約 850 mg 之間、界於約 400 mg 至約 800 mg 之間、界於約 400 mg 至約 750 mg 之間、界於約 400 mg 至約 700 mg 之間、界於約 400 mg 至約 650 mg 之間、界於約 400 mg 至約 600 mg 之間、界於約 400 mg 至約 550 mg 之間、或界於約 400 mg 至約 500 mg 之間。

【0524】 於某些態樣中，該 RNAi 劑可以約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 525 mg、約 550 mg、約 575 mg、約 600 mg、約 625 mg、約 650 mg、約 675 mg、約 700 mg、約 725 mg、約 750 mg、約 775 mg、約 800 mg、約 825 mg、約 850 mg、約 875 mg、或約 900 mg 之固定劑量給藥。

【0525】 該 iRNA 可藉由一段時間之靜脈輸液給藥，如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或約 25 分鐘之時間。該給藥可定期重複，舉例而言，每週一次、每雙週一次(亦即，每兩週一次)，持續一個月、兩個月、三個月、四個月或更久。於初始治療方案後，該治療可減少給藥頻次。舉例而言，於每週或每雙週給藥一次治療三個月後，可每月給藥一次治療 6 個月或一年或更久。

● 【0526】 該 iRNA 之給藥可降低血清及/或肝臟 HDV DNA、血清及/或肝臟 HDV 抗原於諸如患者細胞、組織、血液、尿液或其他隔室中的存在，例如，降低至少約 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或至少約 99%或更多，至低於該試驗之偵檢含量。

● 【0527】 於給藥全劑量之 iRNA 前，可對患者給藥較小劑量，如 5%輸液，並監控副作用如過敏反應。於另一實

例中，可監控患者之非期望之免疫刺激效應，如增加之細胞介素(如，TNF- α 或 INF- α)含量。

【0528】 該等治療 HDV 之方法可復包含使用該技藝中習知之任意方法治療 HBV。於某些態樣中，治療 HBV 之方法係包含給藥 iRNA 化合物，如本文中提供之以 HBV 基因為靶向的 iRNA 劑。

【0529】 因為對於 HDV 表現之抑制效應，根據本發明之組成物或由其製備之醫藥組成物可提升生命品質。

【0530】 本發明之 iRNA 可以「裸」型給藥，其中，經修飾或未經修飾 iRNA 劑係直接懸浮於水性溶劑或適宜之緩衝劑中，作為「游離 iRNA」。游離 iRNA 係於醫藥組成物之缺席下給藥。該游離 iRNA 可處於適宜之緩衝溶液中。該緩衝溶液可包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白(prolamine)、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任意組合。於一態樣中，該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝溶液(PBS)。含有該 iRNA 之緩衝溶液的 pH 及滲透壓可經調解，以令該溶液適用於給藥至個體。

【0531】 或者，本發明之 iRNA 係作為醫藥組成物給藥，如 dsRNA 脂質體性調配物。

【0532】 將受益於 HDV 基因表現之下降及/或抑制的個體係彼等患有 HDV 感染及/或本文中揭示之 HDV 相關疾病或病症者。

【0533】 對於將受益於 HDV 基因表現之下降及/或抑制之個體的治療係包括治療性及預防性治療。

【0534】 本發明復提供 iRNA 劑或其醫藥組成物用於治療經受益於 HDV 基因表現之下降及/或抑制之個體如患有 HDV 相關疾病之個體的方法及用途，其係與其他藥劑及/或其它治療方法合用，如與習知藥劑及/或習知治療方法合用，例如，舉例而言，當前用於治療此等疾病者。

【0535】 舉例而言，對經給藥以 HDV 為靶向之第一 RNAi 劑或第一及第二 RNAi 劑的個體，可進一步給藥一種或多種以 HBV 為靶向之 iRNA 劑及/或一種或多種藉由非 iRNA 機制而起作用且可用於治療 HBV 及/或 HDV 感染的劑。例示性劑係包括免疫調節劑，其係藉由諸如提升 T-細胞輔助者活性、熟化 B 淋巴細胞、抑制 T 細胞壓制劑、及提升 I 型 HLA 表現而刺激免疫系統的免疫調節劑。適宜之免疫調節劑係包括干擾素，其係具有多種特性，包括抗病毒效應、免疫調節效應、及抗增殖效應。

【0536】 舉例而言，當前對於慢性 B 型肝炎之治療係干擾素療法。干擾素療法係給藥至已證實患有 HBV 感染至少 6 個月且其血液中肝臟酶(AST 及 ALT)含量上升及分裂能力旺盛之病毒的含量上升(HBeAg 及/或 HBV DNA 陽性測試)。干擾素- α 療法係對約 35%的患有慢性 B 型肝炎者產生長期且持續之疾病緩解，且肝臟酶正常化，活性感染之三種標記物(HBeAg、HBV DNA、及 HBsAg)減少。患有急性 HBV 感染者、末期病人或其他主要醫療問題典型係不使用干擾素治療。

【0537】 此外，對於患有 HBV 相關肝硬化之患者的

干擾素療法係顯著減少特別是具有較大量血清 HBV DNA 之患者的肝細胞癌(HCC)比率。對於患有 HBeAg 陽性補償性肝硬化的患者，於干擾素療法後產生與存活率改善相關聯的病毒學及生化學緩解。對於患有慢性 HBV 感染之患者，於使用干擾素- α 治療後的 HBeAg 之清除係與改善之臨床結果相關聯。

【0538】 療法之標準持續時間為 16 週。於標準方案結束時顯現低含量之病毒複製的患者從延長治療中獲得之益處最大。

【0539】 因此，於某些態樣中，以一種或多種 HDV 基因為靶向之 iRNA 係與諸如可用於治療本文中他處揭示之 HDV 相關疾病的劑合用。

【0540】 舉例而言，適用於治療將受益於 HDV 表現之下降之個體如患有 HDV 相關疾病之個體的額外治療劑及治療方法係包括，以 HDV 基因組之不同部分為靶向之 iRNA 劑、抗病毒劑、核苷酸類似物、核苷類似物、逆轉錄酶抑制劑(如，富馬酸替諾福韋酯(TDF)、替諾福韋艾拉酚胺(Tenofovir alafenamide)、拉米夫定(Lamivudine)、阿德福韋二匹伏酯(Adefovir dipivoxil)、恩替卡韋(Entecavir)(ETV)、替比夫定(Telbivudine)、AGX-1009、恩曲他濱(emtricitabine)、克來夫定(clevudine)、利托那韋酯(ritonavir dipivoxil)、洛布卡韋(lobucavir)、泛昔洛韋(famvir)、FTC、N-乙醯基-半胱胺酸(NAC)、PC1323、theradigm-HBV、胸腺素- α 、及更昔洛韋(ganciclovir))、免疫刺激劑(如，聚乙二醇化干擾素

α 2a (PEG-IFN- α 2a)、干擾素 α -2b、重組人介白素-7、及類 Toll 受體 7 (TLR7)促效劑)、治療性疫苗(如, GS-4774、DV-601、及 TG1050)、病毒進入抑制劑(如, Myrcludex)、抑制 HbsAg 之分泌或釋放的寡核苷酸(如, REP 9AC)、殼蛋白抑制劑(如, Bay41-4109 及 NVR-1221)、cccDNA 抑制劑(如, IHVR-25)、或用於治療 HBV 相關疾病之其他治療劑及/或過程, 如肝臟移植、化療、前述任意者之組合。

【0541】 於某些態樣中, 以一種或多種 HDV 基因為靶向之第一 iRNA 劑係與以該 HDV 基因組之不同部分為靶向之第二 iRNA 劑組合給藥。舉例而言, 該第一 RNAi 劑係包含形成雙股區域之第一正義股及第一反義股, 其中, 該第一正義股之實質上全部核苷酸及該第一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸, 其中, 該第一正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子, 且該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物; 以及, 該第二 RNAi 劑係包含形成雙股區域之第二正義股及第二反義股, 其中, 該第二正義股之實質上全部核苷酸及該第二反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸, 其中, 該第二正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子, 且該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物; 其中, 該第一正義股係包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中任一正義序列所組成群組的序列(或, 其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列相同的核苷酸

序列)，以及，該第一反義股係包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中任一反義序列所組成群組的序列(或，其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列相同的核苷酸序列)；其中，該第二正義股係包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中任一正義序列所組成群組的序列(或，其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列相同的核苷酸序列)，以及，該第一反義股係包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中任一反義序列所組成群組的序列(或，其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列相同的核苷酸序列)。

【0542】 於一態樣中，該第一及第二正義股係各自獨立包含選自由來自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 中之任一正義序列所組成群組之序列(或，其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列相同的核苷酸序列)。

【0543】 於另一態樣中，該第一及第二反義股係各

自獨立包含選自由來自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一反義序列所組成群組之序列(或，其整體長度之至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%與前述核苷酸序列相同的核苷酸序列)。

【0544】 於一態樣中，該第一及第二正義股之全部核苷酸及/或該第一及第二反義股之全部核苷酸係包含修飾。

【0545】 於一態樣中，該等經修飾之核苷酸的至少一者係選自下列所組成之群組：3'-端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-去氧修飾核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾核苷酸、2'-O-烯丙基修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、2'-羥基修飾核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾核苷酸、2'-O-烷基修飾核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含 5'-磷酸

酯之核苷酸、以及包含 5' -磷酸酯模擬物之核苷酸。

【0546】 對經給藥第一 RNAi 劑或第一及第二 RNAi 劑之個體可進一步給藥一種或多種以 HBV 為靶向之 iRNA 劑、抗病毒劑、逆轉錄酶抑制劑(如，富馬酸替諾福韋酯(TDF)、替諾福韋艾拉酚胺(Tenofovir alafenamide)、拉米夫定(Lamivudine)、阿德福韋二匹伏酯(Adefovir dipivoxil)、恩替卡韋(Entecavir) (ETV)、替比夫定(Telbivudine)及 AGX-1009)、免疫刺激劑(如，聚乙二醇化干擾素 α 2a (PEG-IFN- α 2a)、干擾素 α -2b、重組人介白素-7、及類 Toll 受體 7 (TLR7)促效劑)、治療性疫苗(如，GS-4774、DV-601、及 TG1050)、病毒進入抑制劑(如，Myrcludex)、抑制 HbsAg 之分泌或釋放的寡核苷酸(如，REP 9AC)、殼蛋白抑制劑(如，Bay41-4109 及 NVR-1221)、cccDNA 抑制劑(如，IHVR-25)或用於治療 HBV 相關疾病之其他治療劑及/或過程，如肝臟移植、化療、前述任意之組合。

【0547】 於一態樣中，本發明之方法係包括對患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之個體給藥逆轉錄酶抑制劑。於另一態樣中，本發明之方法係包含對患有 HDV 感染及/或 HDV 相關疾病之個體給藥逆轉錄酶抑制劑及免疫刺激劑。

【0548】 該 iRNA 劑及額外治療劑及/或治療可同時給藥及/或於相同組合中給藥，如腸道外給藥，或該額外治療劑可作為獨立組成物之一部分而給藥或獨立給藥及/或藉由該技藝中習知或本文中揭示之方法給藥。

【0549】 本發明亦提供使用本發明之 iRNA 劑及/或含有本發明之 iRNA 劑之組成物來降低及/或抑制細胞內 HDV 基因表現的方法。於其他方面，本發明係提供本發明之 iRNA 及/或含有本發明之 iRNA 之組成物於降低及/或抑制細胞內 HDV 基因表現中的用途。於再其他方面，係提供本發明之 iRNA 及/或包含本發明之 iRNA 之組成物於製造用於降低及/或抑制細胞內 HDV 基因表現之藥品中的用途。於又其他方面，本發明係提供本發明之 iRNA 及/或包含本發明之 iRNA 之組成物於降低及/或抑制細胞內 HDV 複製中的用途。於再其他方面，係提供本發明之 iRNA 及/或包含本發明之 iRNA 之組成物於製造用於降低及/或抑制細胞內 HDV 複製中的用途。該等方法及用途係包括令細胞與本發明之 iRNA 如 dsRNA 接觸，並將該細胞保持足夠時間以獲得 HDV 基因之 mRNA 轉錄本的降解，從而抑制細胞內 HDV 基因之表現或抑制細胞內 HDV 複製。

【0550】 基因表現之下降可藉由該技藝中習知之任意方法評測之。舉例而言，可藉由下述方法測定 HDV 表現之下降：使用具有該技藝通常知識者習知之常規方法如北方墨點術、qRT-PCR 測定 HDV 之 mRNA 表現含量；使用具有該技藝通常知識者習知之常規方法如西方墨點術、免疫學技術、流動式細胞量測方法、ELISA 測定 HDV 之蛋白質含量；及/或測定 HDV 之生物學活性。

【0551】 於本發明之方法及用途中，該細胞可於體外或體內接觸，亦即，該細胞可處於個體體內。

【0552】 適用於使用本發明之方法治療的細胞可係表現 HDV 基因之任意細胞，如感染 HDV 之細胞或包含表現載體之細胞，該表現載體係包含 HDV 基因組或 HDV 基因之片段。適用於本發明之方法及用途的細胞可係哺乳動物細胞，如靈長類動物細胞(如，人細胞或非人靈長類動物細胞，如猴細胞或黑猩猩細胞)、非靈長類動物細胞(如，牛細胞、豬細胞、駱駝細胞、駱馬細胞、馬細胞、山羊細胞、兔細胞、綿陽細胞、倉鼠細胞、豚鼠細胞、貓細胞、狗細胞、大鼠細胞、小鼠細胞、獅細胞、虎細胞、熊細胞或水牛細胞)、鳥細胞(如，鴨細胞或鵝細胞)、或鯨細胞。於一態樣中，該細胞係人細胞，如人肝臟細胞。

【0553】 細胞內 HDV 基因表現可被抑制至少約 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或約 100%，亦即，至低於試驗之偵檢含量。

【0554】 細胞內 HDV 複製可被抑制至少約 5%、6%、

7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或約 100%，亦即，至低於試驗之偵檢含量。

【0555】 本發明之體內方法及用途可包括對個體給藥含有 iRNA 之組成物，其中，該 iRNA 係包括核苷酸序列，該序列與待治療之哺乳動物之 HDV 基因之 RNA 轉錄本的至少一部分互補。當待治療之生物為人時，可藉由該技藝中習知之任意手段給藥，該等手段係包括，但不限於，皮下、靜脈內、經口、腹膜內、或腸道外途徑，包括顱內(如，心室內、薄壁組織內、及鞘內)、肌肉內、透皮、氣道(氣溶膠)、鼻腔內、直腸內、及外用(包括頰內及舌下)給藥。於某些態樣中，該等組成物係藉由皮下注射給藥。於某些態樣中，該等組成物係藉由靜脈輸液或注射給藥。於其他態樣中，該等組成物係藉由肌肉注射給藥。

【0556】 於某些態樣中，係經由積存注射(depot injection)給藥。積存注射可在長時間段內以一致之途徑釋

放 iRNA。因此，積存注射可降低獲得所欲效果如對於 HDV 之所欲抑制、或治療性或預防性效果所需之用藥頻率。積存注射亦可提供更一致之血清濃度。積存注射可包括皮下注射或肌肉注射。於較佳之態樣中，積存注射係皮下注射。

【0557】 於某些態樣中，係經由泵給藥。該泵可係外加泵或經手術內植之泵。於某些態樣中，該泵係皮下內植之滲透泵。於其他態樣中，該泵係輸液泵。輸液泵可用於靜脈、皮下、動脈或硬膜輸液。於較佳之態樣中，輸液泵係皮下輸液泵。於其他態樣中，該泵係將 iRNA 遞送至肝臟的經手術內植之泵。

【0558】 可基於所欲者為局部或全身性治療且基於待治療之區域而選擇給藥模式。可選擇給藥路徑及位點亦提升靶向。

【0559】 一方面，本發明亦提供抑制哺乳動物如人體內之 HDV 基因表現的方法。本發明亦提供包含以哺乳動物細胞內 HDV 基因為靶向之 iRNA 如 dsRNA 的組成物，其係用於抑制該哺乳動物體內之 HDV 基因表現。另一方面，本發明係提供以哺乳動物細胞內 HDV 基因為靶向之 iRNA 如 dsRNA 在製造用於抑制哺乳動物體內 HDV 基因表現之藥品中的用途。

【0560】 該等方法及用途係包括對哺乳動物如人給藥包含以該哺乳動物細胞內 HDV 基因為靶向之 iRNA 如 dsRNA 的組成物，並維持該哺乳動物足夠之時間以獲得該 HDV 基因之 mRNA 轉錄本的降解，從而抑制該哺乳動物體

內之 HDV 基因表現。

【0561】 可藉由該技藝中習知之任意方法如本文中揭示之 qRT-PCR，評估經給藥 iRNA 之個體之末梢血液樣本中基因表現的下降。可藉由該技藝匯總習知之任意方法，且藉由本文中揭示之方法如 ELISA 或西方墨點術，評估蛋白質生產之下降。於一態樣中，穿刺肝活組織檢查樣本係作為組織材料而用於監控 HDV 基因及/或蛋白質表現的下降。於另一態樣中，血液樣本係作為組織材料用於監控 HDV 基因及/或蛋白質表現的下降。

【0562】 於一態樣中，藉由施行如該技藝中習知策略的 5' -RACE 或修飾，完成於給藥 iRNA 劑後之體內靶標之 RISC 介導之裂解的驗證(Lasham A et al., (2010) Nucleic Acid Res., 38 (3) p-e19) (Zimmermann et al. (2006) Nature441: 111-4)。

【0563】 本發明係藉由下述實施例進一步例示性說明，但該等實施例不應解釋為限制。本申請通篇所引用之全部參考文獻、專利及已公開之專利申請案的整體內容以及所列圖式及序列係藉由引用方式而併入本文。

[實施例]

【0564】

實施例 1：iRNA 之合成

試劑之來源

本文中，若試劑之來源未具體提供，則該試劑可自任意分子生物學用試劑之供應商以用於分子生物學應用之品

質/純度而獲得。

【0565】

轉錄本

siRNA 設計

對於以 HBV 為靶向之 *siRNA* 設計的選擇係由兩個主要因素驅動：採用與全部已知血清型之大量公共 HBV 序列(A 至 H)之超過 90%分數近乎完美匹配之 *siRNA* 的 a) 潛能及 b) 期望。對於 *siRNA* 選擇之備選者係關於 NCBI HBV 參考基因組序列 NC_003977.1 (GenBank Accession No. GI:21326584 (SEQ ID NO:1)而確定。SEQ ID NO:1 之反向互補係提供於 SEQ ID NO:2 中。設計、合成並體外篩選出含有結構活性修飾、包括多種 2' -O-甲基及 2' -氟取代方案、且以編碼表面抗原(HbSAg)及 HBV 聚合酶之 HBV 基因組之兩相鄰區域為中心的第一套 *siRNA*。設計、合成並篩選第二套 *siRNA*，其亦額外靶標區域為靶向，且尤其關注 SEQ ID NO:1 之位置 1581 至 1599，該等位置係除了編碼 HbSAg 及聚合酶外，亦編碼 X 基因。

【0566】 B 型肝炎病毒基因組 DNA 之序列、完整序列、單離 22Y04HCC (GenBank Accession No., GI: 3582357) 及其反向互補係分別提供於 SEQ ID NO. 3 及 SEQ ID NO. 4 中。

【0567】 未經修飾之 HBV 正義及反義股序列的詳細列述係顯示於表 3、14、24、及 27 中。

【0568】 經修飾之 HBV 正義及反義股序列的詳細列

述係顯示於表 4、6、15、25、及 28 中。

【0569】

siRNA 合成

使用固體支撐物介導之亞磷醯胺化學於 Mermade 192 合成器(BioAutomation)上以 1 微莫耳(μ mol)規格合成 HBV siRNA 序列。該固體支撐物係載有訂製 GalNAc 配位子之控制孔玻璃(500 埃(Å))或通用固體支撐物(AM biochemical)。輔助合成試劑 2'-F RNA、2'-O-甲基 RNA、及去氧亞磷醯胺係自 Thermo-Fisher (Milwaukee, WI)及 Hongene (China)獲得。2'-F、2'-O-甲基、GNA (二醇核酸)、5'-磷酸酯、及無鹼基修飾係採用相應亞磷醯胺而引入。接合單股之 3'-GalNAc 的合成係於經 GalNAc 修飾之 CPG 支撐物上施行。訂製 CPG 通用固體支撐物係用於反義單股之合成。全部亞磷醯胺(100 mM 乙腈溶液)之偶合時間係 5 分鐘(min)，採用 5-乙基硫-1H-四唑(ETT)作為活化劑(0.6 M 乙腈溶液)。使用 3-((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮(DDTT，自 Chemgenes (Wilmington, MA, USA)獲得)於無水乙腈/吡啶(1:1 v/v)中之 50 mM 溶液生成硫磷酸酯。氧化時間為 3 分鐘。全部序列係合成為最終 DMT 基團被移除(「DMT 去除」)。

【0570】 固相合成完成後，寡核糖核苷酸係自該固體支撐物裂解，並使用 200 微升(μ L)水性甲胺試劑於 60 °C 於密閉之 96 深孔盤中去保護 20 分鐘。於裂解及去保護步驟結束時，將該合成板帶至室溫，並藉由加入 1 毫升(mL)

之乙腈：乙醇混合物(9:1)而沈澱之。將該等板於-80℃冷卻2小時，於多通道移液管之輔助下小心傾析上清液。寡核苷酸團塊係再次懸浮於20mM NaOAc緩衝液中，使用5 mL HiTrap 尺寸排阻管柱(GE Healthcare)於配備A905自動取樣器及Frac 950分級收集器之AKTA純化器系統上脫鹽。於96孔板中收集經脫鹽之樣本。來自每一序列之樣本係藉由LC-MS分析以證實其本體，以UV (260 nm)進行定量，且藉由IEX色層分析術分析所選套組之樣本以測定純度。

● **【0571】** HBV單股之黏合(annealing)係於Tecan自動移液器上施行。正義單股與反義單股之等莫耳混合物係經合併，且於96孔盤中黏合。於合併該等互補性單股後，將該96孔板緊緊密封，於烘箱內於100℃加熱10分鐘，並令其在2至3小時內緩慢冷卻至室溫。每一雙鏈於1X PBS中之濃度係標準化至10 μ M。

● **【0572】**

實施例 2. siRNA 雙鏈之體外篩選

細胞培養及轉染

Cos7細胞(ATCC, Manassas, VA)係於37℃、5% CO₂氣氛下、以10% FBS補充之DMEM(ATCC)中生長至接近合流，再藉由胰蛋白酶化作用自該板釋放。使用Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad CA, cat # 11668-019)，將在含有約1.1 kb之HBV基因組序列之psiCHECK2質體中生成的Dual-Glo®螢光素酶構造轉染至15x10⁴細胞內。對於96孔盤之每孔，係將0.2 μ l之Lipofectamine加入處於14.8 μ l

之 Opti-MEM 中的 10 ng 質體載體中，將該複合物於室溫放置 15 分鐘。隨後將該混合物加入該等細胞中，該等細胞係再次懸浮於 80 μ l 之新鮮完整培養基中。約 24 小時後，移除培養基，以 siRNA 再次轉染該等細胞。每一 siRNA 係轉染至先前業經以 psiCHECK2-HBV 載體轉染的細胞中，該等載體係與該 siRNA 完美匹配。siRNA 轉染係藉由下述者進行：將 14.8 μ l 之 Opti-MEM 加上 0.2 μ l 之 Lipofectamine RNAiMax 每孔 (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) 加入 5 μ l 之 siRNA 雙鏈每孔，置於 96 孔盤中，並於室溫培育 15 分鐘。隨後，將該混合物加入先前業經以 psiCHECK2-HBV 質體轉染的細胞中，該質體係與該 siRNA 序列完美匹配。將細胞培育 24 小時，再進行螢光素酶量測。

以 10 nM 及 0.01 nM 最終雙鏈濃度施行單劑實驗。

【0573】

Dual-Glo® 螢光素酶試驗

將 siRNA 轉染 24 小時後，進行螢火蟲(轉染對照)及 Renilla (融合至 HBV 靶標序列)螢光素酶量測。首先，自細胞移除培養基。隨後，藉由將等於培養基體積之 75 μ l 的 Dual-Glo® 螢光素酶試劑加入每一孔中並混合，而量測螢火蟲螢光素酶活性。該混合物係於室溫培育 30 分鐘後，於 Spectramax (Molecular Devices) 上量測發光(500nm)，以偵檢螢火蟲螢光素酶訊號。Renilla 螢光素酶活性係藉由下述量測：將 75 μ l 之室溫 Dual-Glo® Stop & Glo® 試劑加入每一孔中，培育該盤 10 至 15 分鐘後，再次量測發光以測定

Renilla 螢光素酶訊號。該 Dual-Glo® Stop & Glo®試劑係淬滅螢火蟲螢光素酶訊號並維持 Renilla 螢光素酶反應之發光。藉由將每孔之 Renilla (HBV)訊號與每孔之標準化螢火蟲(對照)訊號比較而測定 siRNA 活性。隨後，相對於以相同載體轉染但未經 siRNA 處理或以非靶向 siRNA 處理之細胞而評估 siRNA 活性之規模。全部轉染係以 n 為 2 或更大者進行。

基本上相同之方法係用以篩選以 HDV 為靶向之 siRNA。

表 5 係顯示以經培育之 HBV iRNA 轉染之 Cos7 細胞的單劑篩選結果。資料係表現為剩餘 mRNA 相對於負對照之百分比。

【0574】

表 2. 於核酸序列表述中使用之核苷酸單體的縮寫。應理解，當此等單體存在於寡核苷酸中時，該等單體係藉由 5'-3'-磷酸二酯鍵相互鏈結。

縮寫	核苷酸
A	腺苷-3' -磷酸酯
Af	2' -氟腺苷-3' -磷酸酯
Afs	2' -氟腺苷-3' -硫磷酸酯
As	腺苷-3' -硫磷酸酯
C	胞苷-3' -磷酸酯
Cf	2' -氟胞苷-3' -磷酸酯
Cfs	2' -氟胞苷-3' -硫磷酸酯
Cs	胞苷-3' -硫磷酸酯
G	鳥苷-3' -磷酸酯
Gf	2' -氟鳥苷-3' -磷酸酯
Gfs	2' -氟鳥苷-3' -硫磷酸酯
Gs	鳥苷-3' -硫磷酸酯
T	5' -甲基鳥苷-3' -磷酸酯
Tf	2' -氟-5-甲基鳥苷-3' -磷酸酯
Tfs	2' -氟-5-甲基鳥苷-3' -硫磷酸酯
Ts	5-甲基鳥苷-3' -硫磷酸酯
U	尿苷-3' -磷酸酯
Uf	2' -氟尿苷-3' -磷酸酯
Ufs	2' -氟尿苷-3' -硫磷酸酯
Us	尿苷-3' -硫磷酸酯
N	任意核苷酸(G、A、C、T 或 U)
a	2'-O-甲基腺苷-3' -磷酸酯
as	2'-O-甲基腺苷-3' -硫磷酸酯

c	2'-O-甲基胞苷-3' -磷酸酯
cs	2'-O-甲基胞苷-3' - 硫磷酸酯
g	2'-O-甲基鳥苷-3' -磷酸酯
gs	2'-O-甲基鳥苷-3' -硫磷酸酯
t	2' -O-甲基-5-甲基尿苷-3' -磷酸酯
ts	2' -O-甲基-5-甲基尿苷-3' -硫磷酸酯
u	2'-O-甲基尿苷-3' -磷酸酯
us	2'-O-甲基尿苷-3' -硫磷酸酯
s	硫磷酸酯鏈結
L96	N-[叁(GalNAc-烷基)-醯胺基十二烷醯基)]-4- 羥基脯胺醇 Hyp-(GalNAc-烷基) ₃
(dt)	去氧-胸腺嘧啶
Y34	2-羥基甲基-四氫呋喃-4-甲氧基-3-磷酸酯(無 鹼基 2'-OMe 呋喃糖)
Y44	2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯
(Agn)	腺苷-二醇核酸(GNA)
(Tgn)	胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物
(Cgn)	胞苷-二醇核酸(GNA)
P	磷酸酯
VP	乙烯基-磷酸酯

表3. HBV dsRNA之未經修飾的正義及反義股序列

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	於NC_003977.1 中的位置
AD-61522.2	A-123463.2	AGUUAUAUGGAUGAUGGUA	121	A-123464.2	UACCACAUCAUCCAUAUAACUGA	556	731_753
AD-61547.2	A-123487.2	GGAUGUGUCUGCGGCGUUA	122	A-123488.2	UAAAACGCCGCAGACACAUCCAG	557	373_395
AD-63938.2	A-127896.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	123	A-127897.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	558	250_272
AD-63939.2	A-127909.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	124	A-127906.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	559	250_272
AD-63940.2	A-127917.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	125	A-127906.11	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	560	250_272
AD-63940.3	A-127917.4	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	126	A-127906.19	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	561	250_272
AD-63941.2	A-127905.8	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	127	A-127925.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	562	250_272
AD-63942.2	A-127933.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	128	A-127934.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGU	563	252_274
AD-63943.2	A-127944.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	129	A-127942.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	564	250_272
AD-63945.2	A-127910.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	130	A-127906.4	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	565	250_272
AD-63946.2	A-127918.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	131	A-127906.12	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	566	250_272
AD-63947.2	A-127905.9	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	132	A-127926.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	567	250_272
AD-63948.2	A-127935.1	GUGGUGGACUUCUCUCA	133	A-127936.1	UGAGAGAAGUCCACCACGA	568	254_276
AD-63949.2	A-127944.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	134	A-127906.14	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	569	250_272
AD-63950.2	A-127900.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCAU	135	A-127901.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAU	570	252_274
AD-63951.2	A-127911.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	136	A-127906.5	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	571	250_272
AD-63952.2	A-127905.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	137	A-127919.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	572	250_272
AD-63953.2	A-127905.10	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	138	A-127927.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	573	250_272
AD-63955.2	A-127945.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	139	A-127940.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	574	250_272
AD-63956.2	A-127902.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	140	A-127903.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAU	575	252_274
AD-63957.2	A-127912.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	141	A-127906.6	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	576	250_272

AD-63958.2	A-127905.3	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	142	A-127920.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	577	250_272
AD-63959.2	A-127905.11	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	143	A-127928.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	578	250_272
AD-63960.2	A-126619.2	UAUJUCCUAGGGUACAA	144	A-127938.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	579	254_276
AD-63961.2	A-127945.2	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	145	A-127942.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	580	250_272
AD-63962.2	A-127902.2	UCGUGGAGACUUCUCUCA	146	A-127904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	581	252_274
AD-63963.2	A-127913.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	147	A-127906.7	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	582	250_272
AD-63964.2	A-127905.4	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	148	A-127921.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	583	250_272
AD-63965.2	A-127905.12	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	149	A-127929.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	584	250_272
AD-63966.2	A-127939.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	150	A-127940.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	585	250_272
AD-63967.2	A-127945.3	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	151	A-127906.15	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	586	250_272
AD-63968.2	A-127905.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	152	A-127906.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	587	250_272
AD-63968.2	A-127905.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	153	A-127906.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	588	250_272
AD-63968.4	A-127905.15	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	154	A-127906.17	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	589	250_272
AD-63968.5	A-127905.17	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	155	A-127906.18	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	590	250_272
AD-63969.2	A-127914.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	156	A-127906.8	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	591	250_272
AD-63970.2	A-127905.5	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	157	A-127922.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	592	250_272
AD-63971.2	A-127905.13	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	158	A-127930.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	593	250_272
AD-63972.2	A-127941.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	159	A-127942.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	594	250_272
AD-63973.2	A-127946.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	160	A-127947.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	595	250_272
AD-63975.2	A-127915.1	ACUCGUGGAGACUUCTCUCA	161	A-127906.9	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	596	250_272
AD-63976.2	A-127905.6	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	162	A-127923.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	597	250_272
AD-63977.2	A-127917.2	ACUCGUGGAGACUUCTCUCA	163	A-127931.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	598	250_272
AD-63978.2	A-127943.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	164	A-127906.13	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	599	250_272
AD-63979.2	A-127908.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	165	A-127906.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	600	250_272
AD-63980.2	A-127916.1	ACUCGUGGAGACUUCTCUCA	166	A-127906.10	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	601	250_272

AD-63981.2	A-127905.7	ACUCGUGGACUUCUCUCA	167	A-127924.1	UGAGAGAAGUCCACACGAGUCU	602	250_272
AD-63982.2	A-127917.3	ACUCGUGGACUUCTCUCA	168	A-127932.1	UGAGAGAAGUCCACACGAGUCU	603	250_272
AD-63983.2	A-127944.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	169	A-127940.2	UGAGAGAAGUCCACACGAGUCU	604	250_272
AD-63985.2	A-127961.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	170	A-127956.4	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	605	254_276
AD-63986.2	A-127969.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	171	A-127956.12	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	606	254_276
AD-63987.2	A-127955.9	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	172	A-127977.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	607	254_276
AD-63988.2	A-127986.1	UGGACUUCUCUCAAUUU	173	A-127987.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	608	258_280
AD-63989.2	A-127996.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	174	A-127992.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	609	254_276
AD-63990.2	A-127950.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUU	175	A-127951.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	610	256_278
AD-63991.2	A-127962.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	176	A-127956.5	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	611	254_276
AD-63992.2	A-127955.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	177	A-127970.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	612	254_276
AD-63993.2	A-127955.10	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	178	A-127978.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	613	254_276
AD-63994.2	A-127984.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	179	A-127988.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	614	256_278
AD-63995.2	A-127996.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	180	A-127993.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	615	254_276
AD-63996.2	A-127952.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	181	A-127953.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	616	256_278
AD-63997.2	A-127963.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	182	A-127956.6	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	617	254_276
AD-63999.2	A-127955.11	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	183	A-127979.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	618	254_276
AD-64000.2	A-127986.2	UGGACUUCUCUCAAUUU	184	A-127989.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	619	258_280
AD-64001.2	A-127996.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	185	A-127994.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	620	254_276
AD-64002.2	A-127952.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	186	A-127954.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	621	256_278
AD-64003.2	A-127964.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	187	A-127956.7	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	622	254_276
AD-64004.2	A-127955.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	188	A-127972.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	623	254_276
AD-64005.2	A-127955.12	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	189	A-127980.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	624	254_276
AD-64006.2	A-127990.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	190	A-127991.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	625	254_276
AD-64007.2	A-127996.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	191	A-127995.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	626	254_276

AD-64008.2	A-127955.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	192	A-127956.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	627	254_276
AD-64008.2	A-127955.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	193	A-127956.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	628	254_276
AD-64008.4	A-127955.15	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	194	A-127956.14	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	629	254_276
AD-64009.2	A-127965.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	195	A-127956.8	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	630	254_276
AD-64010.2	A-127955.5	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	196	A-127973.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	631	254_276
AD-64011.2	A-127955.13	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	197	A-127981.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	632	254_276
AD-64012.2	A-127990.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	198	A-127992.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	633	254_276
AD-64013.2	A-127997.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	199	A-127998.1	AAUUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	634	254_276
AD-64014.2	A-127957.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	200	A-127958.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	635	254_276
AD-64015.2	A-127966.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	201	A-127956.9	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	636	254_276
AD-64016.2	A-127955.6	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	202	A-127974.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	637	254_276
AD-64017.2	A-127968.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	203	A-127982.1	AAUUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	638	254_276
AD-64018.2	A-127990.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	204	A-127993.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	639	254_276
AD-64019.2	A-127959.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	205	A-127956.2	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	640	254_276
AD-64020.2	A-127967.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	206	A-127956.10	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	641	254_276
AD-64021.2	A-127955.7	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	207	A-127975.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	642	254_276
AD-64022.2	A-127968.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	208	A-127983.1	AAUUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	643	254_276
AD-64023.2	A-127990.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	209	A-127994.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	644	254_276
AD-64024.2	A-127960.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	210	A-127956.3	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	645	254_276
AD-64025.2	A-127968.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	211	A-127956.11	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	646	254_276
AD-64026.2	A-127955.8	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	212	A-127976.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	647	254_276
AD-64027.2	A-127984.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	213	A-127985.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCAC	648	256_278
AD-64028.2	A-127990.5	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	214	A-127995.1	AAUUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	649	254_276
AD-64272.2	A-128001.2	GUGCACUUCGCUUCACCCUCUG	215	A-128002.2	CAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	650	1577_1599
AD-64274.1	A-128363.1	GUUGACAAAAAUCCUCACAAU	216	A-128364.1	AUUGAGAGAAUUUUUGUCAACAA	651	215_237

AD-64275.1	A-128377.1	UGUUGACAAAAAUCCUCACAA	217	A-128378.1	UUGUGAGGAUUUUUGUCAACAAG	652	214_236
AD-64276.1	A-128393.1	GGUGGACUUCUCUCAUUUUUA	218	A-128394.1	UAAAAUUUGAGAGAAAGUCCACCAC	653	256_278
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	219	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCUCCAAAAGACA	654	2259_2281
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	220	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCUCCAAAAGACA	655	2259_2281
AD-64278.1	A-128423.1	ACUGUUCAAGCCUCCAAAGCUA	221	A-128424.1	UAGCUUGGAGGCUUUGAAACAAGAC	656	1857_1879
AD-64279.1	A-128435.1	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	222	A-128436.1	UCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAGG	657	1255_1277
AD-64280.1	A-128379.1	AUGUGUCUGCGGCGUUUAUA	223	A-128380.1	UAUAAAAACGCCGACACACAUCUCC	658	375_397
AD-64281.1	A-128395.1	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	224	A-128396.1	UAUGAGAAAGGCACAGACGGGGAG	659	1545_1567
AD-64282.1	A-128409.1	GCCUAAUACAUCUCUUGUUCAU	225	A-128410.1	AUGAAACAAGAGAUUAUAGCGAG	660	1831_1853
AD-64283.1	A-128425.1	UCUAGACUCUGUGGUGGACUUC	226	A-128426.1	GAAGUCCACCACGAGUCUAGACU	661	245_267
AD-64284.1	A-128437.1	CUGCCGAUCCAUACUGCGGAA	227	A-128438.1	UUCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAG	662	1256_1278
AD-64285.1	A-128365.1	UUUUUUCUUGUUGACAAAAUA	228	A-128366.1	UAUUUUUUGUCAACAAGAAAAACC	663	207_229
AD-64286.1	A-128381.1	AUCUUCUUGUUGGUUCUUCUA	229	A-128382.1	UAGAAACA'CCAACAAGAAAGAUGA	664	426_448
AD-64289.1	A-128367.1	GUUUUUCUUGUUGACAAAAAU	230	A-128368.1	AUUUUUUGUCAACAAGAAAAACCC	665	206_228
AD-64290.1	A-128383.1	CUGCCUAAUACAUCUCUUGUUA	231	A-128384.1	UAACAAGAGAUGAUUAGGCAGAG	666	1829_1851
AD-64291.1	A-128399.1	UCCUCACAAUACCACAGAGUA	232	A-128400.1	UACUCUGUGGUUAUUUGAGGGAUU	667	226_248
AD-64292.1	A-128413.1	CUUGUUAGACAAAAAUCCUCA	233	A-128414.1	UUGAGGAUUUUUUGUCAACAAGAA	668	212_234
AD-64293.1	A-128439.1	GCAACUUUUUACCCUCUGCCU	234	A-128440.1	AGGCAGAGGUGUAAAAAGUUGCAU	669	1814_1836
AD-64294.1	A-128369.1	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	235	A-128370.1	UAUGCUGUAGCUCUUGUUUCCCA	670	2828_2850
AD-64295.1	A-128385.1	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	236	A-128386.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCAGCAG	671	253_275
AD-64297.1	A-128415.1	CUGCUCUAUGCCUCAUCUUA	237	A-128416.1	UAAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGA	672	411_433
AD-64298.1	A-128427.1	GUUGGAUGUGUCUGCGGCGUU	238	A-128428.1	AACGCCGACACACAUCCAACGA	673	370_392
AD-64299.1	A-128441.1	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	239	A-128442.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	674	405_427
AD-64300.1	A-128371.1	UUCUUUGUUGACAAAAAUCCUA	240	A-128372.1	UAGGAUUUUUUGUCAACAAGAAAA	675	210_232
AD-64302.1	A-128417.1	UAUAUGGAUGAUGUGGUUAUUA	241	A-128418.1	UAAUACCACAUCAUCCAUUAAC	676	734_756

AD-64303.1	A-128429.1	UUCAUCCUGGUGCUAUGCCUC	242	A-128430.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	677	405_427
AD-64304.1	A-128443.1	GUGCACUUCGCUUCACCCUCA	243	A-128444.1	UAGAGGUGAAGCGAAAGUGCACAC	678	1577_1599
AD-64305.1	A-128373.1	UUGACAAAUAUCCUCACAAUA	244	A-128374.1	UAUUGUGAGGAUUUUUGUCAACA	679	216_238
AD-64307.1	A-128403.1	AAGCCUCCAAGCUGUGCCCUA	245	A-128404.1	UAAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	680	1864_1886
AD-64308.1	A-128419.1	CCUCUUAUCCUGCUGCUAUA	246	A-128420.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	681	401_423
AD-64309.1	A-128431.1	CCUGCUGCUAUGCCUCAUCUU	247	A-128432.1	AAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGAU	682	410_432
AD-64310.1	A-128375.1	CAUCUUCUUGUUGGUUCUCU	248	A-128376.1	AGAAGAACCACAAAGAAAGAUAG	683	425_447
AD-64311.1	A-128391.1	CCGUCUGUGCCUCUCUCAUCUA	249	A-128392.1	UAGAUGAGAGGCACAGACGGGG	684	1547_1569
AD-64312.1	A-128405.1	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUCU	250	A-128406.1	AGAACCAACAAGAAAGAUAGGCA	685	422_444
AD-64313.1	A-128421.1	CCACCAAAUGCCCCUAUCUUA	251	A-128422.1	UAGAUAAGGGGCAUUUGGUGGUC	686	2298_2320
AD-64314.1	A-128433.1	GCUCCUCUGCCGAUCCAUACU	252	A-128434.1	AGUAUGGAUCGGCAGAGGAGCCA	687	1250_1272
AD-64315.1	A-128363.2	GUUGACAAAUAUCCUCACAAU	253	A-128445.1	AUUGUGAGGAUUUUUGUCAACAA	688	215_237
AD-64316.1	A-128377.2	UGUUGACAAAAAUCCUCACAA	254	A-128453.1	UUUGUGAGGAUUUUUGUCAAACAAG	689	214_236
AD-64317.1	A-128393.2	GGUGGACUUCUCUCUCAAUUUUA	255	A-128461.1	UAAAUAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	690	256_278
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	256	A-128469.1	UCGAAUCCACACACUCCAAAAGACA	691	2259_2281
AD-64319.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	257	A-128469.1	UCGAAUCCACACACUCCAAAAGACA	692	2259_2281
AD-64320.1	A-128423.2	ACUGUUAUAGCCUCCCAAGCUA	258	A-128477.1	UAGCUUGGAGGCUUGAAACAAGAC	693	1857_1879
AD-64321.1	A-128435.2	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	259	A-128483.1	UCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAGG	694	1255_1277
AD-64322.1	A-128463.3	AGUUAUAUGGAUGAUGUGGUA	260	A-128446.1	UACCACAUCAUCCAUUAUAACUGA	695	731_753
AD-64323.1	A-128379.2	AUGUGUCUGCGGCGUUUAUA	261	A-128454.1	UAUAAAACGCCCGCAGACACAUC	696	375_397
AD-64324.1	A-128395.2	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	262	A-128462.1	UAUGAGAAAGGCACAGACGGGGAG	697	1545_1567
AD-64325.1	A-128409.2	GCCUAUAUCAUCUUGUUAU	263	A-128470.1	AUGAACAAAGAGAUUAUAGCGAG	698	1831_1853
AD-64326.1	A-128437.2	CUGCCGAUCCAUACUGCGGAA	265	A-128484.1	UUCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAG	700	1256_1278
AD-64328.1	A-128381.2	AUCUUCUUGUUGGUUCUUCUA	266	A-128455.1	UAGAAGAAACCAACAAGAAUGA	701	426_448

AD-64330.1	A-128411.2	UUUCUCAAUUUUUCUAGGGGA	267	A-128471.1	UCCCCAGAAAAUUUGAGAGAAAGU	702	263_285
AD-64331.1	A-127905.16	ACUCGUGGGACUUCUCUCA	268	A-127907.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	703	250_272
AD-64332.1	A-128001.3	GUGCACUUCGCUACCCUCUG	269	A-128485.1	CAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	704	1577_1599
AD-64333.1	A-128367.2	GUUUUCUUUGUUGACAAAAAU	270	A-128448.1	AUUUUUGUCAAACAAGAAAAACCC	705	206_228
AD-64334.1	A-128383.2	CUGCCUAAUACAUCUCUUUUA	271	A-128456.1	UAACAAGAGAUGAUUAGGCAGAG	706	1829_1851
AD-64335.1	A-128399.2	UCCUCACAAUACACACAGUA	272	A-128464.1	UACUCUGUGGUUUUGUGAGGAUU	707	226_248
AD-64336.1	A-128413.2	CUUGUUGACAAAAAUCCUCA	273	A-128472.1	UUAGGGAUUUUUGUCAACAAGAA	708	212_234
AD-64337.1	A-127955.16	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	274	A-127958.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCAGA	709	254_276
AD-64338.1	A-128439.2	GCAACUUUUUCACCCUCUGCCU	275	A-128486.1	AGGCAGAGGUGAAAAAGUUGCAU	710	1814_1836
AD-64339.1	A-128369.2	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	276	A-128449.1	UAUGCUGUAGCUCUUGUUCCCAA	711	2828_2850
AD-64341.1	A-128401.2	UCAUCUUCUUUGUUGGUUCUUA	277	A-128465.1	UAAGAUAAGGCAUAGCAGCAGGA	712	424_446
AD-64342.1	A-128415.2	CUGCUGCUAUGCCUCAUCUUA	278	A-128473.1	UAAGAUAAGGCAUAGCAGCAGGA	713	411_433
AD-64343.1	A-128427.2	GUUGGAUGUGUCUGCGGCGUU	279	A-128479.1	AACGCCGACACACAUCCAACGA	714	370_392
AD-64344.1	A-128441.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	280	A-128487.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	715	405_427
AD-64345.1	A-128371.2	UUUCUUUGACAAAAAUCCUA	281	A-128450.1	UAGGAUUUUUGUCAACAAGAAAA	716	210_232
AD-64347.1	A-123487.3	GGAUGUGUCUGCGGCGUUUA	282	A-128466.1	UAAAAACGCCGACACACAUCACAG	717	373_395
AD-64348.1	A-128417.2	UAUAUGGAUGAUGUGGUAUUA	283	A-128474.1	UAUAUCCACAUCAUCCAUUAAC	718	734_756
AD-64349.1	A-128429.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUC	284	A-128480.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	719	405_427
AD-64350.1	A-128443.2	GUGCACUUUGCUUCACCCUCA	285	A-128488.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	720	1577_1599
AD-64351.1	A-128373.2	UUAGACAAAAAUCCUCACAAUA	286	A-128451.1	UAUUUGAGGGAUUUUUGUCAACA	721	216_238
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUGUUUGCUGACGCAAA	287	A-128459.1	UUUGCGUCAGCAAAACUUGGCA	722	1174_1196
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUGUUUGCUGACGCAAA	288	A-128459.1	UUUGCGUCAGCAAAACUUGGCA	723	1174_1196
AD-64353.1	A-128403.2	AAGCCUCCAAGCUGUGCCUUA	289	A-128467.1	UAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	724	1864_1886
AD-64354.1	A-128419.2	CCUCUUAUCCUGCUGCUAUA	290	A-128475.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	725	401_423
AD-64355.1	A-128431.2	CCUGCUGCUAUGCCUCAUCUU	291	A-128481.1	AAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGAU	726	410_432

AD-64356.1	A-128375.2	CAUCUCUUGUUGGUUCUUCU	292	A-128452.1	AGAAGAACCAACAAGAAGAUAGAG	727	425_447
AD-64357.1	A-128391.2	CCGUCUGUGCCUUCUCAUCA	293	A-128460.1	UAGAUGAGAAAGGCACAGACGGG	728	1547_1569
AD-64358.1	A-128405.2	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUCU	294	A-128468.1	AGAACCAACAAGAAGAUGAGGCA	729	422_444
AD-64359.1	A-128421.2	CCACCAAAUGCCCCUAUCUUA	295	A-128476.1	UAAGAUAGGGGCAUUGGUGGUC	730	2298_2320
AD-64360.1	A-128433.2	GCUCCUCUGCCGAUCCAUACU	296	A-128482.1	AGUAUGGAUCCGCAGAGGAGCCA	731	1250_1272
AD-64700.1	A-129379.1	ACUCGUGGUGTACUUCUCUCA	297	A-127906.26	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	732	250_272
AD-64701.1	A-127905.20	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	298	A-129387.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	733	250_272
AD-64702.1	A-127905.28	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	299	A-129395.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	734	250_272
AD-64703.1	A-129376.2	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	300	A-129385.5	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	735	250_272
AD-64704.1	A-129381.3	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	301	A-129389.6	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	736	250_272
AD-64705.1	A-129380.1	ACUCGUGGUGTACUUCACUCA	302	A-127906.27	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	737	250_272
AD-64706.1	A-127905.21	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	303	A-129388.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	738	250_272
AD-64707.1	A-127905.29	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	304	A-129396.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	739	250_272
AD-64708.1	A-129382.2	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCU	305	A-129385.6	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	740	250_272
AD-64709.1	A-129373.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	306	A-129391.2	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	741	250_272
AD-64710.1	A-129373.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	307	A-127906.20	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	742	250_272
AD-64711.1	A-129381.1	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	308	A-127906.28	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	743	250_272
AD-64712.1	A-127905.22	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	309	A-129389.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	744	250_272
AD-64713.1	A-127905.30	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	310	A-129397.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	745	250_272
AD-64714.1	A-129384.2	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	311	A-129385.7	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	746	250_272
AD-64715.1	A-129376.4	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	312	A-129391.3	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	747	250_272
AD-64716.1	A-129374.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	313	A-127906.21	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	748	250_272
AD-64717.1	A-129382.1	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCU	314	A-127906.29	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	749	250_272
AD-64718.1	A-127905.23	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	315	A-129390.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	750	250_272
AD-64719.1	A-127917.5	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCU	316	A-129385.2	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	751	250_272

AD-64720.1	A-129381.2	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	317	A-129385.8	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	752	250_272
AD-64721.1	A-129382.4	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	318	A-129391.4	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	753	250_272
AD-64722.1	A-129375.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	319	A-127906.22	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	754	250_272
AD-64723.1	A-129383.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	320	A-127906.30	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	755	250_272
AD-64725.1	A-127917.6	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	321	A-129398.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	756	250_272
AD-64726.1	A-129373.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	322	A-129389.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	757	250_272
AD-64727.1	A-129384.4	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	323	A-129391.5	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	758	250_272
AD-64728.1	A-129376.1	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	324	A-127906.23	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	759	250_272
AD-64729.1	A-129384.1	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	325	A-127906.31	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	760	250_272
AD-64730.1	A-127905.25	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	326	A-129392.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	761	250_272
AD-64731.1	A-129399.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	327	A-129385.3	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	762	250_272
AD-64732.1	A-129376.3	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	328	A-129389.3	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	763	250_272
AD-64733.1	A-129381.4	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	329	A-129391.6	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	764	250_272
AD-64734.1	A-129377.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	330	A-127906.24	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	765	250_272
AD-64735.1	A-127905.18	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	331	A-129385.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	766	250_272
AD-64736.1	A-127905.26	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	332	A-129393.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	767	250_272
AD-64737.1	A-129399.2	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	333	A-129398.2	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	768	250_272
AD-64738.1	A-129382.3	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	334	A-129389.4	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	769	250_272
AD-64739.1	A-129378.1	ACUCGUGGUGGACUUCGCUCA	335	A-127906.25	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	770	250_272
AD-64740.1	A-127905.19	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	336	A-129386.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	771	250_272
AD-64741.1	A-127905.27	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	337	A-129394.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	772	250_272
AD-64742.1	A-129373.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	338	A-129385.4	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	773	250_272
AD-64743.1	A-129384.3	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	339	A-129389.5	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	774	250_272

AD-61522.2	A-123463.2	AGUUAUAUGGAUGAUGUGGUA	340	A-123464.2	UACCACAUCAUCCAUAUAACUGA	775	731_753
AD-61547.2	A-123487.2	GGAUGUGUCUGCGGUGUUA	341	A-123488.2	UAAACGCGCAGACACAUCACG	776	373_395
AD-63938.2	A-127896.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	342	A-127897.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	777	250_272
AD-63939.2	A-127909.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	343	A-127906.3	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	778	250_272
AD-63940.2	A-127917.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	344	A-127906.11	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	779	250_272
AD-63941.2	A-127905.8	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	345	A-127925.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	780	250_272
AD-63942.2	A-127933.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	346	A-127934.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGU	781	252_274
AD-63943.2	A-127944.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	347	A-127942.2	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	782	250_272
AD-63945.2	A-127910.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	348	A-127906.4	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	783	250_272
AD-63946.2	A-127918.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	349	A-127906.12	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	784	250_272
AD-63947.2	A-127905.9	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	350	A-127926.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	785	250_272
AD-63948.2	A-127935.1	GUGGUGGACUUCUCUCA	351	A-127936.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGACGA	786	254_276
AD-63949.2	A-127944.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	352	A-127906.14	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	787	250_272
AD-63950.2	A-127900.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCAU	353	A-127901.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAAU	788	252_274
AD-63951.2	A-127911.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	354	A-127906.5	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	789	250_272
AD-63952.2	A-127905.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	355	A-127919.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	790	250_272
AD-63953.2	A-127905.10	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	356	A-127927.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	791	250_272
AD-63955.2	A-127945.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	357	A-127940.3	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	792	250_272
AD-63956.2	A-127902.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	358	A-127903.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAAU	793	252_274
AD-63957.2	A-127912.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	359	A-127906.6	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	794	250_272
AD-63958.2	A-127905.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	360	A-127920.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	795	250_272
AD-63959.2	A-127905.11	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	361	A-127928.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	796	250_272
AD-63960.2	A-126619.2	UAUUUCCUAGGGUACAA	362	A-127938.1	UGAGAGAAGUCCACCAACGACGA	797	254_276
AD-63961.2	A-127945.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	363	A-127942.3	UGAGAGAAGUCCACCAACGAGUCU	798	250_272

AD-63962.2	A-127902.2	UCUGUGGACUUCUCUCA	364	A-127904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	799	252_274
AD-63963.2	A-127913.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	365	A-127906.7	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	800	250_272
AD-63964.2	A-127905.4	ACUCGUGGACUUCUCUCA	366	A-127921.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	801	250_272
AD-63965.2	A-127905.12	ACUCGUGGACUUCUCUCA	367	A-127929.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	802	250_272
AD-63966.2	A-127939.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	368	A-127940.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	803	250_272
AD-63967.2	A-127945.3	ACUCGUGGACUUCUCUCA	369	A-127906.15	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	804	250_272
AD-63968.2	A-127905.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	370	A-127906.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	805	250_272
AD-63968.4	A-127905.15	ACUCGUGGACUUCUCUCA	371	A-127906.17	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	806	250_272
AD-63968.5	A-127905.17	ACUCGUGGACUUCUCUCA	372	A-127906.18	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	807	250_272
AD-63969.2	A-127914.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	373	A-127906.8	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	808	250_272
AD-63970.2	A-127905.5	ACUCGUGGACUUCUCUCA	374	A-127922.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	809	250_272
AD-63971.2	A-127905.13	ACUCGUGGACUUCUCUCA	375	A-127930.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	810	250_272
AD-63972.2	A-127941.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	376	A-127942.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	811	250_272
AD-63973.2	A-127946.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	377	A-127947.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	812	250_272
AD-63975.2	A-127915.1	ACUCGUGGACUUCTCUCU	378	A-127906.9	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	813	250_272
AD-63976.2	A-127905.6	ACUCGUGGACUUCUCUCA	379	A-127923.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	814	250_272
AD-63977.2	A-127917.2	ACUCGUGGACUUCTCUCU	380	A-127931.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	815	250_272
AD-63978.2	A-127943.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	381	A-127906.13	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	816	250_272
AD-63979.2	A-127908.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	382	A-127906.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	817	250_272
AD-63980.2	A-127916.1	ACUCGUGGACUUCTCUCU	383	A-127906.10	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	818	250_272
AD-63981.2	A-127905.7	ACUCGUGGACUUCUCUCA	384	A-127924.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	819	250_272
AD-63982.2	A-127917.3	ACUCGUGGACUUCTCUCU	385	A-127932.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	820	250_272
AD-63983.2	A-127944.1	ACUCGUGGACUUCUCUCA	386	A-127940.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	821	250_272
AD-63985.2	A-127961.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	387	A-127956.4	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	822	254_276
AD-63986.2	A-127969.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	388	A-127956.12	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	823	254_276

AD-63987.2	A-127955.9	GUGGUGACUUCUCUCAAUUU	389	A-127977.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	824	254_276
AD-63988.2	A-127986.1	UGGACUUCUCUCAAUUU	390	A-127987.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	825	258_280
AD-63989.2	A-127996.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	391	A-127992.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	826	254_276
AD-63990.2	A-127950.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUU	392	A-127951.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	827	256_278
AD-63991.2	A-127962.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	393	A-127956.5	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	828	254_276
AD-63992.2	A-127955.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	394	A-127970.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	829	254_276
AD-63993.2	A-127955.10	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	395	A-127978.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	830	254_276
AD-63994.2	A-127984.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	396	A-127988.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	831	256_278
AD-63995.2	A-127996.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	397	A-127993.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	832	254_276
AD-63996.2	A-127952.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	398	A-127953.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	833	256_278
AD-63997.2	A-127963.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	399	A-127956.6	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	834	254_276
AD-63999.2	A-127955.11	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	400	A-127979.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	835	254_276
AD-64000.2	A-127986.2	UGGACUUCUCUCAAUUU	401	A-127989.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	836	258_280
AD-64001.2	A-127996.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	402	A-127994.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	837	254_276
AD-64002.2	A-127952.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	403	A-127954.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	838	256_278
AD-64003.2	A-127964.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	404	A-127956.7	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	839	254_276
AD-64004.2	A-127955.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	405	A-127972.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	840	254_276
AD-64005.2	A-127955.12	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	406	A-127980.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	841	254_276
AD-64006.2	A-127990.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	407	A-127991.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	842	254_276
AD-64007.2	A-127996.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	408	A-127995.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	843	254_276
AD-64008.2	A-127955.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	409	A-127956.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	844	254_276
AD-64008.4	A-127955.15	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	410	A-127956.14	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	845	254_276
AD-64009.2	A-127965.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	411	A-127956.8	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	846	254_276
AD-64010.2	A-127955.5	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	412	A-127973.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	847	254_276
AD-64011.2	A-127955.13	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	413	A-127981.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	848	254_276

AD-64012.2	A-127990.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	414	A-127992.1	AAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	849	254_276
AD-64013.2	A-127997.1	GUGGUGGACTTCUCUCAAUUU	415	A-127998.1	AAUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	850	254_276
AD-64014.2	A-127957.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	416	A-127958.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	851	254_276
AD-64015.2	A-127966.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	417	A-127956.9	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	852	254_276
AD-64016.2	A-127955.6	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	418	A-127974.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	853	254_276
AD-64017.2	A-127968.2	GUGGUGGACUTCUCUCAAUUU	419	A-127982.1	AAUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	854	254_276
AD-64018.2	A-127990.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	420	A-127993.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	855	254_276
AD-64019.2	A-127959.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	421	A-127956.2	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	856	254_276
AD-64020.2	A-127967.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	422	A-127956.10	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	857	254_276
AD-64021.2	A-127955.7	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	423	A-127975.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	858	254_276
AD-64022.2	A-127968.3	GUGGUGGACUTCUCUCAAUUU	424	A-127983.1	AAUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	859	254_276
AD-64023.2	A-127990.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	425	A-127994.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	860	254_276
AD-64024.2	A-127960.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	426	A-127956.3	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	861	254_276
AD-64025.2	A-127968.1	GUGGUGGACUTCUCUCAAUUU	427	A-127956.11	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	862	254_276
AD-64026.2	A-127955.8	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	428	A-127976.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	863	254_276
AD-64027.2	A-127984.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	429	A-127985.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	864	256_278
AD-64028.2	A-127990.5	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	430	A-127995.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	865	254_276
AD-64272.2	A-128001.2	GUGCACUUCGCUUCACCCUCUG	431	A-128002.2	CAGAGGUGAAAGCGAAGUGCACAC	866	1577_1599
AD-64274.1	A-128363.1	GUUGACAAAAAUCCUCACAAU	432	A-128364.1	AUUGAGGAAUUUUUGUCAACAA	867	215_237
AD-64275.1	A-128377.1	UGUUGACAAAAAUCCUCACAA	433	A-128378.1	UUUGAGGAAUUUUUGUCAACAAG	868	214_236
AD-64276.1	A-128393.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	434	A-128394.1	UAAAAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	869	256_278
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	435	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCUCCAAAAAGACA	870	2259_2281
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	436	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCUCCAAAAAGACA	871	2259_2281
AD-64278.1	A-128423.1	ACUGUUCAGCCUCCCAAGCUA	437	A-128424.1	UAGCUUGGAGGCUUGAACAAGAC	872	1857_1879
AD-64279.1	A-128435.1	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	438	A-128436.1	UCCGCAGUAUGGAUCCGCAGAGG	873	1255_1277

AD-64280.1	A-128379.1	AUGUGUCUGGGCGUUUUAUA	439	A-128380.1	UAUAAACGCCGCAGACACAUCC	874	375_397
AD-64281.1	A-128395.1	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	440	A-128396.1	UAUGAGAAAGGCACAGACGGGGAG	875	1545_1567
AD-64282.1	A-128409.1	GCCUAUACAUCUCUUGUUAU	441	A-128410.1	AUGAACAAAGAGAUUAUAGCGAG	876	1831_1853
AD-64283.1	A-128425.1	UCUAGACUCGUGGUGGACUUC	442	A-128426.1	GAAGUCCACCGAGUCUAGACU	877	245_267
AD-64284.1	A-128437.1	CUGCCGAUCCAUACUGCGGAA	443	A-128438.1	UUCCGCAGUAUGGAUCGCGCAGAG	878	1256_1278
AD-64285.1	A-128365.1	UUUUUCUUUGUUGACAAAAUA	444	A-128366.1	UAUUUUUGUCAACAAGAAAAACC	879	207_229
AD-64286.1	A-128381.1	AUCUUCUUGUUGGUUUCUUA	445	A-128382.1	UAGAAACAACCAACAAGAAUGA	880	426_448
AD-64289.1	A-128367.1	GUUUUCUUUGUUGACAAAAAU	446	A-128368.1	AUUUUUGUCAACAAGAAAACCC	881	206_228
AD-64290.1	A-128383.1	CUGCCUAAUACUCUCUUGUUA	447	A-128384.1	UAACAAGAGAUUAUAGGCAGAG	882	1829_1851
AD-64291.1	A-128399.1	UCCUCACAAUACCCACAGAGUA	448	A-128400.1	UACUCUGUGGUUUUGAGGGAUU	883	226_248
AD-64292.1	A-128413.1	CUUGUUGACAAAAAUCCUCAA	449	A-128414.1	UUGAGGAUUUUUGUCAACAAGAA	884	212_234
AD-64293.1	A-128439.1	GCAACUUUUUACCCUCUGCCU	450	A-128440.1	AGGCAGGGUGAAAAAGUUGCAU	885	1814_1836
AD-64294.1	A-128369.1	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	451	A-128370.1	UAUVCUGUAGCUCUUGUCCCAA	886	2828_2850
AD-64295.1	A-128385.1	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	452	A-128386.1	AAUUGAGAGAGAUGCCACCAGCAG	887	253_275
AD-64297.1	A-128415.1	CUGCUGCUAUGCCUCAUCUUA	453	A-128416.1	UAAAGUAGAGGCAUAGCAGCAGGA	888	411_433
AD-64298.1	A-128427.1	GUUGGAUGUGUCUGCGGCGUU	454	A-128428.1	AACGCCGCAGACACAUCCAAACGA	889	370_392
AD-64299.1	A-128441.1	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	455	A-128442.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	890	405_427
AD-64300.1	A-128371.1	UUUUUGUUUGACAAAAAUCCUA	456	A-128372.1	UAGGAUUUUUGUCAACAAGAAAA	891	210_232
AD-64302.1	A-128417.1	UAUAUGGAUGAUGUGGUUAUUA	457	A-128418.1	UAAUACCACAUCAUCCAUUAUAC	892	734_756
AD-64303.1	A-128429.1	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUC	458	A-128430.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	893	405_427
AD-64304.1	A-128443.1	GUGCACUUUGCUUACCCUUA	459	A-128444.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	894	1577_1599
AD-64305.1	A-128373.1	UUUGACAAAAAUCCUCACAAUA	460	A-128374.1	UAUUUGAGGAUUUUUGUCAACA	895	216_238
AD-64307.1	A-128403.1	AAGCCUCCAAGCUGUGCCUUA	461	A-128404.1	UAAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	896	1864_1886
AD-64308.1	A-128419.1	CCUCUUAUCCUGCUGCUAUA	462	A-128420.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	897	401_423
AD-64309.1	A-128431.1	CCUGCUGCUAUGCCUCAUCUU	463	A-128432.1	AAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGAU	898	410_432

AD-64310.1	A-128375.1	CAUCUUCUUGUUGGUUCUUCU	464	A-128376.1	AGAAGAAACCAACAAAGAGAGAG	899	425_447
AD-64311.1	A-128391.1	CCGUCUGUGCCUUCUCAUCUA	465	A-128392.1	UAGAUGAGAAAGGCACAGACGGGG	900	1547_1569
AD-64312.1	A-128405.1	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUCU	466	A-128406.1	AGAACCAACAAAGAAAGAGAGGCA	901	422_444
AD-64313.1	A-128421.1	CCACCAAAUGCCCCUAUCUUA	467	A-128422.1	UAAAGAUAGGGGCAUUGGGUGGUC	902	2298_2320
AD-64314.1	A-128433.1	GCUCCUCUGCCGAUCCAUACU	468	A-128434.1	AGUAUGGAUCGGCAGAGGAGCCA	903	1250_1272
AD-64315.1	A-128363.2	GUUGACAAAAAUCCUCACAAU	469	A-128445.1	AUUGUGAGGAUUUUUGUCAACAA	904	215_237
AD-64316.1	A-128377.2	UGUUGACAAAAAUCCUCACAA	470	A-128453.1	UUUGAGGAUUUUUGUCAACAAAG	905	214_236
AD-64317.1	A-128393.2	GGUGGACUUCUCUCACAAUUUA	471	A-128461.1	UAAAAUUUGAGAGAAAGUCCACCAC	906	256_278
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUUGGAGUGGUAUUCGA	472	A-128469.1	UCGAAUCCACACUCCCAAAGACA	907	2259_2281
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUUGGAGUGGUAUUCGA	473	A-128469.1	UCGAAUCCACACUCCCAAAGACA	908	2259_2281
AD-64319.1	A-128423.2	ACUGUUCAAGCCUCCCAAGCUA	474	A-128477.1	UAGCUUGGAGGCUUGAAACAAGAC	909	1857_1879
AD-64320.1	A-128435.2	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	475	A-128483.1	UCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAGG	910	1255_1277
AD-64321.1	A-123463.3	AGUUAUAUGGAUGAUGUGGUA	476	A-128446.1	UACCACAUCAUCCAUUAUAAACUGA	911	731_753
AD-64322.1	A-128379.2	AUGUGUCUGCGGCUUUUAUA	477	A-128454.1	UAUAAAAACGCCGCAGACACAUCC	912	375_397
AD-64323.1	A-128395.2	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	478	A-128462.1	UAUGAGAAAGGCACACAGACGGGAG	913	1545_1567
AD-64324.1	A-128409.2	GCCUAAUCAUCUCUUGUUCAU	479	A-128470.1	AUGAACAAAGAGAUUAUAGCGAG	914	1831_1853
AD-64325.1	A-128425.2	UCUAGACUCGUGGUGGACUUC	480	A-128478.1	GAAGUCCACCACGAGUCUAGACU	915	245_267
AD-64326.1	A-128437.2	CUGCCGAUCCAUACUGCGGAA	481	A-128484.1	UUCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAG	916	1256_1278
AD-64328.1	A-128381.2	AUCUUCUUGUUGGUUCUUCUA	482	A-128455.1	UAGAAGAAACCAACAAAGAGAUGA	917	426_448
AD-64330.1	A-128411.2	UUCUCUCAUUUUUCUAGGGGA	483	A-128471.1	UCCCCUAGAAAAUUUGAGAGAAAGU	918	263_285
AD-64331.1	A-127905.16	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	484	A-127907.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	919	250_272
AD-64332.1	A-128001.3	GUGCACUUCGCUUACCCUCUG	485	A-128485.1	CAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	920	1577_1599
AD-64333.1	A-128367.2	GUUUUUUCUUGUUGACAAAAAU	486	A-128448.1	AUUUUUUGUCAACAAAGAAAAACCC	921	206_228
AD-64334.1	A-128383.2	CUGCCUAAUCAUCUCUUGUUA	487	A-128456.1	UAACAAGAGAUUAUAGGCAGAG	922	1829_1851
AD-64335.1	A-128399.2	UCCUCACAAUACCCACAGAGUA	488	A-128464.1	UACUCUGUGGUUAUUUGAGGAUU	923	226_248

AD-64336.1	A-128413.2	CUUGUUGACAAAAAUCCUCA	489	A-128472.1	UUGAGAUUUUUGUCAACAAGAA	924	212_234
AD-64337.1	A-127955.16	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	490	A-127958.2	AAUUGAGAGAAAGUCCACCAGA	925	254_276
AD-64338.1	A-128439.2	GCAACUUTUUCACCUUGCCU	491	A-128486.1	AGGCAGAGGUGAAAAAGUUGCAU	926	1814_1836
AD-64339.1	A-128369.2	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	492	A-128449.1	UAUGCUGUAGCUCUUGUUUCCCAA	927	2828_2850
AD-64341.1	A-128401.2	UCAUCUUCUUGUUGGUUCUUA	493	A-128465.1	UAAGAAACCAACAAGAAGAUAGAG	928	424_446
AD-64342.1	A-128415.2	CUGCUGCUAUGCCUCAUCUUA	494	A-128473.1	UAAGAUAGAGGCAUAGCAGCAGGA	929	411_433
AD-64343.1	A-128427.2	GUUGGAUGUGUCUGCGGCGUU	495	A-128479.1	AACGCCGCAGACACAUCCAACGA	930	370_392
AD-64344.1	A-128441.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	496	A-128487.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAGUAAGA	931	405_427
AD-64345.1	A-128371.2	UUCUUGUUGACAAAAAUCCUA	497	A-128450.1	UAGGAUUUUUGUCAACAAGAAAA	932	210_232
AD-64347.1	A-123487.3	GGAUGUGUCUGCGGCGUUUUA	498	A-128466.1	UAAAACGCCGCAGACACAUCACAG	933	373_395
AD-64348.1	A-128417.2	UAUAUGGAUGAUGUGGUUAUA	499	A-128474.1	UAAUACCACAUCAUCCAUAUAAC	934	734_756
AD-64349.1	A-128429.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUC	500	A-128480.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAGUAAGA	935	405_427
AD-64350.1	A-128443.2	GUGCACUUCGCUUCACCCUA	501	A-128488.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	936	1577_1599
AD-64351.1	A-128373.2	UUGACAAAAAUCCUCACAAUA	502	A-128451.1	UAUUGAGGGAUUUUUGUCAACA	937	216_238
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUUTUUGCUGACGCAAA	503	A-128459.1	UUUGCGUCAGCAAAACACUUGGCA	938	1174_1196
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUUTUUGCUGACGCAAA	504	A-128459.1	UUUGCGUCAGCAAAACACUUGGCA	939	1174_1196
AD-64353.1	A-128403.2	AAGCCUCCAAGCUGUGCCUA	505	A-128467.1	UAAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	940	1864_1886
AD-64354.1	A-128419.2	CCUCUUAUCCUGCUGCUAUA	506	A-128475.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	941	401_423
AD-64355.1	A-128431.2	CCUGCUGCUAUGCCCUCAUCUU	507	A-128481.1	AAGAUAGAGGCAUAGCAGCAGGAU	942	410_432
AD-64356.1	A-128375.2	CAUCUUCUUGUUGGUUCUUCU	508	A-128452.1	AGAAGAACCAACAAGAAGAUAG	943	425_447
AD-64357.1	A-128391.2	CCGUCUGGCCUUCUCAUCUA	509	A-128460.1	UAGAUAGAGAAGGCACAGACGGGG	944	1547_1569
AD-64358.1	A-128405.2	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUCU	510	A-128468.1	AGAACCAACAAGAAGAUAGAGGCA	945	422_444
AD-64359.1	A-128421.2	CCACCAAUUGCCCCUAUCUUA	511	A-128476.1	UAAGAUAGGGGCAUUUUGGUGUC	946	2298_2320
AD-64360.1	A-128433.2	GCUCCUCUGCCGAUCCAUAU	512	A-128482.1	AGUAUGGAUCGGCAGAGGAGCCA	947	1250_1272
AD-64700.1	A-129379.1	ACUCGUGGUGTACUUCUCUA	513	A-127906.26	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	948	250_272

AD-64701.1	A-127905.20	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	514	A-129387.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	949	250_272
AD-64702.1	A-127905.28	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	515	A-129395.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	950	250_272
AD-64703.1	A-129376.2	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	516	A-129385.5	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	951	250_272
AD-64704.1	A-129381.3	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	517	A-129389.6	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	952	250_272
AD-64705.1	A-129380.1	ACUCGUGGUGTACUUCACUCA	518	A-127906.27	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	953	250_272
AD-64706.1	A-127905.21	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	519	A-129388.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	954	250_272
AD-64707.1	A-127905.29	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	520	A-129396.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	955	250_272
AD-64708.1	A-129382.2	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	521	A-129385.6	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	956	250_272
AD-64709.1	A-129373.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	522	A-129391.2	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	957	250_272
AD-64710.1	A-129373.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	523	A-127906.20	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	958	250_272
AD-64711.1	A-129381.1	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	524	A-127906.28	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	959	250_272
AD-64712.1	A-127905.22	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	525	A-129389.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	960	250_272
AD-64713.1	A-127905.30	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	526	A-129397.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	961	250_272
AD-64714.1	A-129384.2	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	527	A-129385.7	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	962	250_272
AD-64715.1	A-129376.4	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	528	A-129391.3	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	963	250_272
AD-64716.1	A-129374.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	529	A-127906.21	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	964	250_272
AD-64717.1	A-129382.1	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	530	A-127906.29	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	965	250_272
AD-64718.1	A-127905.23	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	531	A-129390.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	966	250_272
AD-64719.1	A-127917.5	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	532	A-129385.2	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	967	250_272
AD-64720.1	A-129381.2	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	533	A-129385.8	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	968	250_272
AD-64721.1	A-129382.4	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	534	A-129391.4	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	969	250_272
AD-64722.1	A-129375.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	535	A-127906.22	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	970	250_272
AD-64723.1	A-129383.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	536	A-127906.30	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	971	250_272
AD-64725.1	A-127917.6	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	537	A-129398.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	972	250_272
AD-64726.1	A-129373.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	538	A-129389.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	973	250_272

AD-64727.1	A-129384.4	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	539	A-129391.5	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	974	250_272
AD-64728.1	A-129376.1	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	540	A-127906.23	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	975	250_272
AD-64729.1	A-129384.1	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	541	A-127906.31	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	976	250_272
AD-64730.1	A-127905.25	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	542	A-129392.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	977	250_272
AD-64731.1	A-129399.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	543	A-129385.3	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	978	250_272
AD-64732.1	A-129376.3	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	544	A-129389.3	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	979	250_272
AD-64733.1	A-129381.4	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	545	A-129391.6	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	980	250_272
AD-64734.1	A-129377.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCCUCA	546	A-127906.24	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	981	250_272
AD-64735.1	A-127905.18	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	547	A-129385.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	982	250_272
AD-64736.1	A-127905.26	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	548	A-129393.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	983	250_272
AD-64737.1	A-129399.2	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	549	A-129398.2	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	984	250_272
AD-64738.1	A-129382.3	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	550	A-129389.4	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	985	250_272
AD-64739.1	A-129378.1	ACUCGUGGUGGACUUCGCUCA	551	A-127906.25	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	986	250_272
AD-64740.1	A-127905.19	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	552	A-129386.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	987	250_272
AD-64741.1	A-127905.27	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	553	A-129394.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	988	250_272
AD-64742.1	A-129373.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	554	A-129385.4	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	989	250_272
AD-64743.1	A-129384.3	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	555	A-129389.5	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	990	250_272

表4. HBV dsRNA之經修飾的正義及反義股序列

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-61522.2	A-123463.2	AfsgsUfuAfuAfuGfGfAfuGfaUfgUfgGfuAfl96	991	A-123464.2	usApscCfaCfaUfcAfuccAfuAfuAfaCfusgsa	1210
AD-61547.2	A-123487.2	GfsgsAfuGfuGfuCfuUfgCfuGfgCfuUfuAfl96	992	A-123488.2	usAfsaAfaCfcCfcGfcagAfcAfcAfuCfcsasg	1211

AD-63938.2	A-127896.1	Y44ACUCGUGGACUUCUCUCA	993	A-127897.1	UGAGAGAAGUCCACCAGUCU	1212
AD-63939.2	A-127909.1	ascsucGfuGfgUfgGfaCfuUfcuL96	994	A-127906.3	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1213
AD-63940.2	A-127917.1	ascsucguggudGacuuc(Tgn)cuaL96	995	A-127906.11	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1214
AD-63940.3	A-127917.4	ascsucguggudGacuuc(Tgn)cuaL96	996	A-127906.19	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1215
AD-63941.2	A-127905.8	AfscsUfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	997	A-127925.1	usGfsaGfagaAfguccaCfcAfcgaGfusesu	1216
AD-63942.2	A-127933.1	uscsGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	998	A-127934.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfagsu	1217
AD-63943.2	A-127944.2	ascsucGfuGfgUfgGfaCfuUfcuL96	999	A-127942.2	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfagusesu	1218
AD-63945.2	A-127910.1	ascsucguGfgUfgGfaCfuUfcuL96	1000	A-127906.4	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1219
AD-63946.2	A-127918.1	ascsucguGfgUfgGfaCfuUfcuL96	1001	A-127906.12	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1220
AD-63947.2	A-127905.9	AfscsUfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1002	A-127926.1	usGfsaGfagaagUfccaCfcAfcgaGfusesu	1221
AD-63948.2	A-127935.1	gsusGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1003	A-127936.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcgsa	1222
AD-63949.2	A-127944.3	ascsucGfuGfgUfgGfaCfuUfcuL96	1004	A-127906.14	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1223
AD-63950.2	A-127900.1	Y44UfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfsuY44	1005	A-127901.1	usGfsasGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfausu	1224
AD-63951.2	A-127911.1	ascsucguGfgUfgGfaCfuUfcuL96	1006	A-127906.5	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1225
AD-63952.2	A-127905.2	AfscsUfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1007	A-127919.1	usGfsaGfaGfaagUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1226
AD-63953.2	A-127905.10	AfscsUfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1008	A-127927.1	usGfsagagaAfgUfccaCfcAfcgagusesu	1227
AD-63955.2	A-127945.1	ascsucgugguGfgGfaCfuUfcuL96	1009	A-127940.3	usGfsaAfgAfgAfaGfucaCfcCfaCfcAfcgusesu	1228
AD-63956.2	A-127902.1	Y44uscsGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfy44	1010	A-127903.1	usGfsaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfasusu	1229
AD-63957.2	A-127912.1	ascsucguGfgUfgGfaCfuUfcuL96	1011	A-127906.6	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1230
AD-63958.2	A-127905.3	AfscsUfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1012	A-127920.1	usGfsagaGfaAfgUfccaCfcAfcgaGfusesu	1231
AD-63959.2	A-127905.11	AfscsUfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1013	A-127928.1	usGfsaGfagaAfguccaCfcAfcgagusesu	1232
AD-63960.2	A-126619.2	usasUfuUfcCfuAfgGfgUfcaCfaAfl96	1014	A-127938.1	PusGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcgsa	1233
AD-63961.2	A-127945.2	ascsucgugguGfgGfaCfuUfcuL96	1015	A-127942.3	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfagusesu	1234
AD-63962.2	A-127902.2	Y44uscsGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcAfy44	1016	A-127904.1	PusGfsaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfasusu	1235
AD-63963.2	A-127913.1	ascsucguggUfgGfaCfuUfcuL96	1017	A-127906.7	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1236

AD-63964.2	A-127905.4	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1018	A-127921.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcgaguscusu	1237
AD-63965.2	A-127905.12	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1019	A-127929.1	usGfsagaGfaaGfuuccaCfcAfcgaguscusu	1238
AD-63966.2	A-127939.1	ascsUfcGfugguGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1020	A-127940.1	usGfsAfgAfgAfgAfgUfccaCfcAfcgaguscusu	1239
AD-63967.2	A-127945.3	ascsucgugguGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1021	A-127906.15	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1240
AD-63968.2	A-127905.1	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1022	A-127906.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1241
AD-63968.2	A-127905.1	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1023	A-127906.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1242
AD-63968.4	A-127905.15	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1024	A-127906.17	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1243
AD-63968.5	A-127905.17	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1025	A-127906.18	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1244
AD-63969.2	A-127914.1	ascsucgugguGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1026	A-127906.8	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1245
AD-63970.2	A-127905.5	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1027	A-127922.1	usGfsagaGfaaGfuuccaCfcAfcgaguscusu	1246
AD-63971.2	A-127905.13	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1028	A-127930.1	usGfsagaGfaaGfuuccaCfcAfcgaguscusu	1247
AD-63972.2	A-127941.1	ascsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1029	A-127942.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1248
AD-63973.2	A-127946.1	ascsucgugguGdGacuucucuaL96	1030	A-127947.1	usdGsaGfaGfaAfgdTccadCfcAfcGfaguscusu	1249
AD-63975.2	A-127915.1	ascsucguggUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1031	A-127906.9	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1250
AD-63976.2	A-127905.6	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1032	A-127923.1	usGfsagaGfaAfgUfccaCfcAfcgaguscusu	1251
AD-63977.2	A-127917.2	ascsucgugguGdGacuuc(Tgn)cuaL96	1033	A-127931.1	usdGsaGfaGfaAfgdTccadCfcAfcgaguscusu	1252
AD-63978.2	A-127943.1	ascsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1034	A-127906.13	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1253
AD-63979.2	A-127908.1	ascsucGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1035	A-127906.2	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1254
AD-63980.2	A-127916.1	ascsucgugguGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1036	A-127906.10	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1255
AD-63981.2	A-127905.7	AfscsUfcGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1037	A-127924.1	usGfsaGfagaAfgUfccaCfcAfcgaGfuscusu	1256
AD-63982.2	A-127917.3	ascsucgugguGdGacuuc(Tgn)cuaL96	1038	A-127932.1	PusdGsaGfaGfaAfgdTccadCfcAfcgaguscusu	1257
AD-63983.2	A-127944.1	ascsucGfuGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfl96	1039	A-127940.2	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1258
AD-63985.2	A-127961.1	gsusggugGfaCfuUfcUfcAfauuuL96	1040	A-127956.4	asAfsaUfuGfaGfaGfaaUfcCfaCfcAfcsgsa	1259
AD-63986.2	A-127969.1	gsusggugGfaCfuUfcUfcAfauuuL96	1041	A-127956.12	asAfsaUfuGfaGfaGfaaUfcCfaCfcAfcsgsa	1260
AD-63987.2	A-127955.9	GfsusGfgUfGfgfaCfuUfcUfcAfaUfuUfl96	1042	A-127977.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaaUfcCfaCfcAfcsgsa	1261

AD-63988.2	A-127986.1	usgsGfgCfUfUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1043	A-127987.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfascsc	1262
AD-63989.2	A-127996.1	gsusggugggacUfUfcucucaauuL96	1044	A-127992.2	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfaccsgsa	1263
AD-63990.2	A-127950.1	Y44GfgUfgGfaCfuUfcUfcAfaUfuUfusuY44	1045	A-127951.1	asAfsasUfuGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcusu	1264
AD-63991.2	A-127962.1	gsusggugGfaCfuUfUfcUfcucaauuL96	1046	A-127956.5	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1265
AD-63992.2	A-127955.2	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1047	A-127970.1	asAfsaUfuGfagaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1266
AD-63993.2	A-127955.10	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1048	A-127978.1	asAfsauugaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	1267
AD-63994.2	A-127984.2	gsuUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1049	A-127988.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcasc	1268
AD-63995.2	A-127996.2	gsusggugggacUfUfcucucaauuL96	1050	A-127993.2	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1269
AD-63996.2	A-127952.1	Y44gsusUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfY44	1051	A-127953.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcusu	1270
AD-63997.2	A-127963.1	gsusggugGfaCfuUfUfcucucaauuL96	1052	A-127956.6	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1271
AD-63999.2	A-127955.11	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1053	A-127979.1	asAfsaUfugaGfagaagUfcCfaccacsgsa	1272
AD-64000.2	A-127986.2	usgsGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1054	A-127989.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfascsc	1273
AD-64001.2	A-127996.3	gsusggugggacUfUfcucucaauuL96	1055	A-127994.2	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1274
AD-64002.2	A-127952.2	Y44gsusUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfY44	1056	A-127954.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcusu	1275
AD-64003.2	A-127964.1	gsusggugggacUfUfcucucaauuL96	1057	A-127956.7	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1276
AD-64004.2	A-127955.4	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1058	A-127972.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	1277
AD-64005.2	A-127955.12	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1059	A-127980.1	asAfsauuGfagAfgaagUfcCfaccacsgsa	1278
AD-64006.2	A-127990.1	gsusGfgugGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1060	A-127991.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1279
AD-64007.2	A-127996.4	gsusggugggacUfUfcucucaauuL96	1061	A-127995.2	asAfsaUfugaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1280
AD-64008.2	A-127955.1	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1062	A-127956.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1281
AD-64008.2	A-127955.1	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1063	A-127956.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1282
AD-64008.4	A-127955.15	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1064	A-127956.14	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1283
AD-64009.2	A-127965.1	gsusggugggacuUfcucucaauuL96	1065	A-127956.8	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1284
AD-64010.2	A-127955.5	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1066	A-127973.1	asAfsauuGfagaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1285
AD-64011.2	A-127955.13	GfsusGfgUfgGfaCfuUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1067	A-127981.1	asAfsauuGfagaGfaagUfcCfaccacsgsa	1286

AD-64012.2	A-127990.2	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcAfaUfuU96	1068	A-127992.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1287
AD-64013.2	A-127997.1	gsusggugggacdTdTccucauuU96	1069	A-127998.1	asdAsAfuugaGfaGfaagdTdCcaCfcacsgsa	1288
AD-64014.2	A-127957.1	Y44GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuU96	1070	A-127958.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1289
AD-64015.2	A-127966.1	gsusggugggacCfuUfcucuc(Agn)auuuU96	1071	A-127956.9	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1290
AD-64016.2	A-127955.6	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1072	A-127974.1	asAfsauUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	1291
AD-64017.2	A-127968.2	gsusggugggacdTccucuc(Agn)auuuU96	1073	A-127982.1	asdAsauugagagaagdTccaccacsgsa	1292
AD-64018.2	A-127990.3	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1074	A-127993.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1293
AD-64019.2	A-127959.1	gsusggUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1075	A-127956.2	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1294
AD-64020.2	A-127967.1	gsusggugggacuUfcucuc(Agn)auuuU96	1076	A-127956.10	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1295
AD-64021.2	A-127955.7	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1077	A-127975.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1296
AD-64022.2	A-127968.3	gsusggugggacdTccucuc(Agn)auuuU96	1078	A-127983.1	PasdAsauugagagaagdTccaccacsgsa	1297
AD-64023.2	A-127990.4	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1079	A-127994.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1298
AD-64024.2	A-127960.1	gsusggUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1080	A-127956.3	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1299
AD-64025.2	A-127968.1	gsusggugggacdTccucuc(Agn)auuuU96	1081	A-127956.11	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1300
AD-64026.2	A-127955.8	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1082	A-127976.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1301
AD-64027.2	A-127984.1	gsgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1083	A-127985.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1302
AD-64028.2	A-127990.5	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuU96	1084	A-127995.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1303
AD-64272.2	A-128001.2	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfU96	1085	A-128002.2	csAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1304
AD-64274.1	A-128363.1	GfsusUfgAfcAfaAfaAfaCfuUfcAfaUfuU96	1086	A-128364.1	asUfsuGfuGfaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1305
AD-64275.1	A-128377.1	UfsgsUfuGfaCfaAfaAfaUfcCfuCfaAfaUfuU96	1087	A-128378.1	usUfsgUfgAfgGfaUfuUfuUfgUfcAfaCfasag	1306
AD-64276.1	A-128393.1	GfsgsUfgGfaCfuUfCfuUfcUfcAfaUfuUfuU96	1088	A-128394.1	usAfsaAfaUfuGfaGfaagUfgUfcCfaccAfcsgsa	1307
AD-64277.1	A-128407.1	UfscsUfuUfuGfgAfgUfgUfgGfaUfuCfGfAfaUfuU96	1089	A-128408.1	usCfsgAfaUfcCfaCfacuCfcAfaAfaGfascsa	1308
AD-64277.1	A-128407.1	UfscsUfuUfuGfgAfgUfgUfgGfaUfuCfGfAfaUfuU96	1090	A-128408.1	usCfsgAfaUfcCfaCfacuCfcAfaAfaGfascsa	1309
AD-64278.1	A-128423.1	AfscsUfgUfuCfaAfaAfaUfcCfaAfaUfuU96	1091	A-128424.1	usAfsaUfuGfgGfaGfgcuUfgAfaCfaAfgsasc	1310
AD-64279.1	A-128435.1	UfscsUfgCfcGfaUfCfCfaUfaCfuGfcGfgAfaUfuU96	1092	A-128436.1	usCfscGfcAfgUfaUfggaUfgGfgCfaGfascsg	1311



AD-64280.1	A-128379.1	AfsusGfuGfuCfuGfcCfcGfcGfcGfuUfuAfuAfl96	1093	A-128380.1	usAfsuAfaAfaCfcGfcGfcAfgAfcAfcAfuscs	1312
AD-64281.1	A-128395.1	CfscsCfcGfuCfuGfuGfcCfuUfcUfcAfuAfl96	1094	A-128396.1	usAfsuGfaGfaAfgGfcacAfgAfcGfgGfgsag	1313
AD-64282.1	A-128409.1	GfscsCfuAfaUfcAfuCfuCfuUfgUfuCfaUfl96	1095	A-128410.1	asUfsgAfaCfaAfgAfgAfgauGfaUfuAfgCfsgsag	1314
AD-64283.1	A-128425.1	UfscsUfaGfaCfuCfcGfuGfuGfgAfcUfuCfl96	1096	A-128426.1	gsAfsaGfuCfcAfcAfcCfaagAfgUfcUfaGfascsu	1315
AD-64284.1	A-128437.1	CfscsGfcCfcGfaAfuCfcAfuAfcUfgCfcGfaAfl96	1097	A-128438.1	usUfscCfcGfaGfuAfuAfggAfuCfcGfcAfgsag	1316
AD-64285.1	A-128365.1	UfscsUfuUfcUfuGfuGfuUfgAfcAfaAfaAfuAfl96	1098	A-128366.1	usAfsuUfuUfuGfuCfaacAfaGfaAfaAfascc	1317
AD-64286.1	A-128381.1	AfsusCfuUfcUfuGfuUfgGfuUfcUfuCfuAfl96	1099	A-128382.1	usAfsuAfaGfaAfcCfaacAfaGfaAfaAfgAfgsgsa	1318
AD-64289.1	A-128367.1	GfscsUfuUfuCfuUfgGfuUfuGfaCfaAfaAfaUfl96	1100	A-128368.1	asUfscUfuUfgUfcAfaAfaAfaAfaAfascc	1319
AD-64290.1	A-128383.1	CfscsGfcCfuAfaUfcAfuCfuCfuUfgUfuAfl96	1101	A-128384.1	usAfsaCfaAfgAfgAfgAfgaUfuAfgGfcAfgsag	1320
AD-64291.1	A-128399.1	UfscsCfuCfaCfaAfuAfcCfaCfaGfaGfuAfl96	1102	A-128400.1	usAfsuUfcUfgUfgGfuUfuUfgAfgGfcAfgsusu	1321
AD-64292.1	A-128413.1	CfscsUfgUfuGfaCfaAfaAfaUfcCfuCfaAfl96	1103	A-128414.1	usUfsgAfgGfaUfuUfuUfgUfcAfaCfaAfgsasa	1322
AD-64293.1	A-128439.1	GfscsAfaCfuUfuUfuUfcCfaCfcUfcUfgCfcUfl96	1104	A-128440.1	asGfsgCfaGfaGfgUfgaaAfaAfgUfuGfcsasu	1323
AD-64294.1	A-128369.1	GfscsGfaAfcAfaGfaAfcUfcCfaGfaAfuAfl96	1105	A-128370.1	usAfsuGfcUfgUfaGfcUfuGfuUfcCfcsasa	1324
AD-64295.1	A-128385.1	CfscsUfgGfuGfgAfcUfuCfuCfuCfaAfuUfl96	1106	A-128386.1	asAfsuUfgAfgAfgAfgAfgaCfcAfcCfaGfcsag	1325
AD-64297.1	A-128415.1	CfscsGfcUfgCfuAfuUfgCfcCfuUfcUfuAfl96	1107	A-128416.1	usAfsaGfaUfgAfgGfcAfgCfaGfcAfgsgsa	1326
AD-64298.1	A-128427.1	GfscsUfgGfaUfgUfgUfcUfgCfcGfcGfuUfl96	1108	A-128428.1	asAfsuGfcCfcGfcCfaGfaCfaUfcCfaAfcsgsa	1327
AD-64299.1	A-128441.1	UfscsCfaUfcCfuGfcUfuCfuAfaAfaUfcCfuAfl96	1109	A-128442.1	usAfsuGfcAfuAfgCfcAfgGfaUfgAfasgsa	1328
AD-64300.1	A-128371.1	UfscsCfuUfgUfuGfaAfcAfaAfaUfcCfuAfl96	1110	A-128372.1	usAfsuGfaUfuUfuUfgUfcAfaAfgAfasasa	1329
AD-64302.1	A-128417.1	UfscsUfaUfgGfaUfgGfaUfcCfuAfaAfaUfcCfuAfl96	1111	A-128418.1	usAfsaUfaCfcAfcAfuAfuAfuUfasasc	1330
AD-64303.1	A-128429.1	UfscsCfaUfcCfuGfcUfuCfuAfuGfcCfuCfl96	1112	A-128430.1	gsAfsuGfcAfuAfgCfcAfgGfaUfgAfasgsa	1331
AD-64304.1	A-128443.1	GfscsGfcAfcUfuCfcGfcUfuUfcAfcCfuAfl96	1113	A-128444.1	usAfsuAfgGfuGfaAfgcAfaGfuGfcAfcscsc	1332
AD-64305.1	A-128373.1	UfscsGfaCfaAfaAfaUfcCfuCfaCfaAfuAfl96	1114	A-128374.1	usAfsuUfgUfgAfgGfaUfuUfgUfcAfascsa	1333
AD-64307.1	A-128403.1	AfsasGfcCfuCfcAfaGfcUfgUfgCfcUfuAfl96	1115	A-128404.1	usAfsaGfcCfaCfaGfcUfuUfgUfcUfsgsa	1334
AD-64308.1	A-128419.1	CfscsUfcUfuCfaUfcCfuGfcUfgCfuAfaAfl96	1116	A-128420.1	usAfsuAfgCfaGfcAfggaUfgAfaGfaGfgsasa	1335
AD-64309.1	A-128431.1	CfscsUfgCfuGfcUfaUfuGfcUfcAfuCfuUfl96	1117	A-128432.1	asAfsuAfuGfaGfgCfaaGfcAfgCfaGfgsasu	1336



AD-64310.1	A-128375.1	CfsasUfcUfuCfuUfGfUfuGfgUfuCfuUfcUfl96	1118	A-128376.1	asGfsaAfgAfaCfcAfacAfgAfaGfaUfgsasg	1337
AD-64311.1	A-128391.1	CfsesGfuCfuGfuGfCfcUfuUfcAfuCfuAfl96	1119	A-128392.1	usAfsaAfuGfaGfaAfggcAfcAfgAfcGfgsgsg	1338
AD-64312.1	A-128405.1	CfsesUfcAfuCfuUfCfUfuGfuUfgGfuUfcUfl96	1120	A-128406.1	asGfsaAfcCfaAfcAfaGfaAfgAfuGfaGfgscsa	1339
AD-64313.1	A-128421.1	CfsesAfcCfaAfaUfGfCfcCfcUfaUfcUfuAfl96	1121	A-128422.1	usAfsaGfaUfaGfgGfgcaUfuUfgGfuGfgusc	1340
AD-64314.1	A-128433.1	GfsesUfcCfuCfuGfCfCfGfaUfcAfaUfcUfl96	1122	A-128434.1	asGfsuAfuGfaAfuCfGgcAfgAfgGfaGfcscsa	1341
AD-64315.1	A-128363.2	GfsusUfgAfaAfaAfaUfcAfaUfcAfaUfl96	1123	A-128445.1	PasUfsuGfuGfaGfgAfuUfuGfuCfaAfcasa	1342
AD-64316.1	A-128377.2	UfsgsUfuGfaCfaAfaUfcCfaUfcCfaAfl96	1124	A-128453.1	PusUfsgUfgAfgGfaUfuUfuUfgUfcAfaCfasasg	1343
AD-64317.1	A-128393.2	GfsgsUfgGfaCfuUfCfUfuUfcAfaUfuAfl96	1125	A-128461.1	PusAfsaAfaUfuGfaGfgAfgUfcCfaCfcasc	1344
AD-64318.1	A-128407.2	UfscsUfuUfuGfgAfgUfgUfgGfaUfuCfGfafl96	1126	A-128469.1	PusCfsgAfaUfcCfaCfacUfcAfaAfaGfascsa	1345
AD-64318.1	A-128407.2	UfscsUfuUfuGfgAfgUfgUfgGfaUfuCfGfafl96	1127	A-128469.1	PusCfsgAfaUfcCfaCfacUfcAfaAfaGfascsa	1346
AD-64319.1	A-128423.2	AfscsUfgUfuCfaAfgUfcUfcCfaAfgCfuAfl96	1128	A-128477.1	PusAfsaGfuUfgGfaGfgcuUfgAfaCfaAfgsasc	1347
AD-64320.1	A-128435.2	UfscsUfgCfcGfaUfcCfaUfcCfuGfgGfafl96	1129	A-128483.1	PusCfscGfcAfgUfaUfggaUfcGfgCfaGfasgsg	1348
AD-64321.1	A-123463.3	AfsgsUfuAfaUfuGfgAfaUfgUfgGfuAfl96	1130	A-128446.1	PusAfsaCfaCfaUfcAfuCfuCfaAfaAfaCfusgsa	1349
AD-64322.1	A-128379.2	AfsusGfuGfuCfuGfCfGfgCfGfuUfuAfuAfl96	1131	A-128454.1	PusAfsuAfaAfaCfGfCfcAfgAfcAfcAfuscsc	1350
AD-64323.1	A-128395.2	CfscsCfcGfuCfuGfuUfgCfcUfcUfcAfuAfl96	1132	A-128462.1	PusAfsuGfaGfaAfgGfcaAfgAfcGfgGfgsasg	1351
AD-64324.1	A-128409.2	GfscsCfuAfaUfcAfuCfuCfuUfgUfuCfaUfl96	1133	A-128470.1	PasUfsgAfaCfaAfgAfgauGfaUfuAfgCfsgasg	1352
AD-64325.1	A-128425.2	UfscsUfaGfaCfuCfGfUfgGfgAfaUfcUfl96	1134	A-128478.1	PgsAfsaGfuCfcAfcCfagAfgUfcUfaGfascsu	1353
AD-64326.1	A-128437.2	CfsusGfcCfGfaUfcCfaAfuAfcUfgCfGfafl96	1135	A-128484.1	PusUfscCfGfaGfaAfuAfgAfaGfaAfgAfgsa	1354
AD-64328.1	A-128381.2	AfsusCfuUfcUfuGfuUfgGfuUfcUfuCfuAfl96	1136	A-128455.1	PusAfsaAfaGfaAfcCfaacAfaGfaAfgAfgsa	1355
AD-64330.1	A-128411.2	UfsusCfuCfuCfaAfuUfuUfcUfaGfgGfafl96	1137	A-128471.1	PusCfscCfcUfaGfaAfaaUfgAfgAfgAfgsu	1356
AD-64331.1	A-127905.16	AfscsUfcGfuGfgUfgGfGfaCfuUfcUfcAfl96	1138	A-127907.2	PusGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1357
AD-64332.1	A-128001.3	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfl96	1139	A-128485.1	PcsAfsaAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcasc	1358
AD-64333.1	A-128367.2	GfsusUfuUfuCfuUfgUfuGfaCfaAfaUfl96	1140	A-128448.1	PasUfsuUfuUfgUfcAfaAfaAfaAfaAfcscsc	1359
AD-64334.1	A-128383.2	CfsusGfcCfuAfuUfcAfuCfuUfgUfuAfl96	1141	A-128456.1	PusAfsaCfaAfgAfgAfgaUfuAfgGfcAfgsasg	1360
AD-64335.1	A-128399.2	UfscsCfuCfaCfaAfuAfaCfaCfaGfaGfafl96	1142	A-128464.1	PusAfsaUfcUfgUfgGfuUfgUfgAfgGfiasusu	1361

AD-64336.1	A-128413.2	CfsusUfgUfuGfaCfaAfaAfaUfcCfuCfaAfl96	1143	A-128472.1	PusUfsgAfgGfaUfuUfuugUfcAfaCfaAfgsasa	1362
AD-64337.1	A-127955.16	GfsusGfgUfgGfaCflUfuUfcUfcAfaUfuUfl96	1144	A-127958.2	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1363
AD-64338.1	A-128439.2	GfscsAfaCfuUfuUfuUfcCfaCfcUfcUfgCfcUfl96	1145	A-128486.1	PasGfsgCfaGfaGfgUfgaaAfaAfgUfuGfcsasu	1364
AD-64339.1	A-128369.2	GfsgsGfaAfaAfaGfaGfcUfaCfaGfcAfuAfl96	1146	A-128449.1	PusAfsuGfcUfgUfaGfucUfuGfuUfcCfcsasa	1365
AD-64341.1	A-128401.2	UfscsAfuCfuUfcUfuUfgUfuUfgGfuUfcUfuAfl96	1147	A-128465.1	PusAfsaGfaAfaCfaAfcagAfaAfgAfuGfasgsg	1366
AD-64342.1	A-128415.2	CfsusGfcUfgCfuAfuUfgCfuCfaUfcUfuAfl96	1148	A-128473.1	PusAfsaGfaUfgAfgGfcauAfgCfaGfcAfgsgsa	1367
AD-64343.1	A-128427.2	GfsusUfgGfaUfgUfgUfcUfgCfGfcGfuUfl96	1149	A-128479.1	PasAfcGfcCfGfaGfacaCfaUfcCfaAfcsgsa	1368
AD-64344.1	A-128441.2	UfsusCfaUfcCfuGfcUfgCfuAfuGfcCfuAfl96	1150	A-128487.1	PusAfsGfcAfuAfgCfagcAfgGfaUfgAfasgsa	1369
AD-64345.1	A-128371.2	UfsusCfuUfgUfuGfaAfaAfaUfcCfuAfl96	1151	A-128450.1	PusAfsGfaUfuUfuUfgucAfaCfaAfgAfasasa	1370
AD-64347.1	A-123487.3	GfsgsAfuGfuGfuCfuUfgCfuAfuGfcCfuAfl96	1152	A-128466.1	PusAfsaAfaCfGfcCfcGfcagAfcAfuCfcsasg	1371
AD-64348.1	A-128417.2	UfsasUfaUfgGfaUfgAfuGfuGfgUfaUfuAfl96	1153	A-128474.1	PusAfsaUfaCfcAfcAfucaUfcCfaUfaUfasasc	1372
AD-64349.1	A-128429.2	UfsusCfaUfcCfuGfcUfgCfuAfuGfcCfuAfl96	1154	A-128480.1	PgsAfsGfcAfuAfgCfagcAfgGfaUfgAfasgsa	1373
AD-64350.1	A-128443.2	GfsusGfcAfcUfuCfGfcUfcUfcAfcCfuAfl96	1155	A-128488.1	PusAfsGfaGfgGfaGfaAfgcAfaGfuGfcAfcasc	1374
AD-64351.1	A-128373.2	UfsusGfaCfaAfaAfaUfcCfuCfaAfaAfl96	1156	A-128451.1	PusAfsuUfgUfgAfgGfaUfuUfgUfcAfascsa	1375
AD-64352.1	A-128389.2	CfscsAfaGfuGfuUfuUfgCfuUfgAfcGfcAfaAfl96	1157	A-128459.1	PusUfsuGfcGfuCfaGfcaaAfcAfcUfuGfgscsa	1376
AD-64352.1	A-128389.2	CfscsAfaGfuGfuUfuUfgCfuUfgAfcGfcAfaAfl96	1158	A-128459.1	PusUfsuGfcGfuCfaGfcaaAfcAfcUfuGfgscsa	1377
AD-64353.1	A-128403.2	AfsasGfcCfuCfcAfaAfgCfuUfgUfgCfcUfuAfl96	1159	A-128467.1	PusAfsaGfgCfaCfaGfcuuGfgAfgGfcUfusgsa	1378
AD-64354.1	A-128419.2	CfscsUfcUfuCfaUfcCfuGfcUfgCfuAfuAfl96	1160	A-128475.1	PusAfsuAfgCfaGfcAfggaUfgAfaGfaGfgsasa	1379
AD-64355.1	A-128431.2	CfscsUfgCfuGfcUfaUfgCfcUfcAfuCfuUfl96	1161	A-128481.1	PasAfsGfaUfuGfaGfgCfaaGfcAfgCfaGfgsasu	1380
AD-64356.1	A-128375.2	CfsasUfcUfuCfuUfgCfuUfgUfuCfuUfcUfl96	1162	A-128452.1	PasGfsaAfgAfaCfcAfaaAfgAfaGfaUfgsasg	1381
AD-64357.1	A-128391.2	CfscsGfuCfuGfuGfcCfuUfcUfcAfuCfuAfl96	1163	A-128460.1	PusAfsGfaUfuGfaGfaAfgcAfcAfgAfcGfgsgsg	1382
AD-64358.1	A-128405.2	CfscsUfcAfuCfuUfcUfuGfuUfgGfuUfcUfl96	1164	A-128468.1	PasGfsaAfcCfaAfcAfaaAfgAfuGfaGfgscsa	1383
AD-64359.1	A-128421.2	CfscsAfcCfaAfaUfgCfcCfcUfaUfcUfuAfl96	1165	A-128476.1	PusAfsaGfaUfaGfgGfgcaUfuUfgGfuGfgsusc	1384
AD-64360.1	A-128433.2	GfscsUfcCfuCfuGfcCfaAfuCfcAfuAfcUfl96	1166	A-128482.1	PasGfsuAfuGfgAfuCfggcAfgAfgGfaGfcsesa	1385
AD-64700.1	A-129379.1	asesucgugggdTacuu(Cgn)ucucaL96	1167	A-127906.26	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1386

AD-64701.1	A-127905.20	AfscsUfcGfuGfgUfGfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1168	A-129387.1	PusgsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1387
AD-64702.1	A-127905.28	AfscsUfcGfuGfgUfGfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1169	A-129395.1	usGsagadGaagucaCcacgaguscscu	1388
AD-64703.1	A-129376.2	ascsucguggugdGacuucdAcucal96	1170	A-129385.5	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1389
AD-64704.1	A-129381.3	ascsucguggdTgdTacuucdAcucal96	1171	A-129389.6	usdGsagadGaagucaCcacgaguscscu	1390
AD-64705.1	A-129380.1	ascsucguggugdTacuucdAcucal96	1172	A-127906.27	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscscu	1391
AD-64706.1	A-127905.21	AfscsUfcGfuGfgUfGfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1173	A-129388.1	usdGsagadGaagucaCcacgaguscscu	1392
AD-64707.1	A-127905.29	AfscsUfcGfuGfgUfGfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1174	A-129396.1	usgsagadGaagdTccadCcacgaguscscu	1393
AD-64708.1	A-129382.2	ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cucal96	1175	A-129385.6	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1394
AD-64709.1	A-129373.4	ascsucguggugdGacuuc(Cgn)ucucal96	1176	A-129391.2	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscscu	1395
AD-64710.1	A-129373.1	ascsucguggugdGacuuc(Cgn)ucucal96	1177	A-127906.20	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscscu	1396
AD-64711.1	A-129381.1	ascsucguggdTgdTacuucdAcucal96	1178	A-127906.28	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscscu	1397
AD-64712.1	A-127905.22	AfscsUfcGfuGfgUfGfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1179	A-129389.1	usdGsagadGaagucaCcacgaguscscu	1398
AD-64713.1	A-127905.30	AfscsUfcGfuGfgUfGfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1180	A-129397.1	PusgsagadGaagdTccadCcacgaguscscu	1399
AD-64714.1	A-129384.2	ascsucguggdTgdGacuucdAcucal96	1181	A-129385.7	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1400
AD-64715.1	A-129376.4	ascsucguggugdGacuucdAcucal96	1182	A-129391.3	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscscu	1401
AD-64716.1	A-129374.1	ascsucguggugdGacuuc(Cgn)ucal96	1183	A-127906.21	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscscu	1402
AD-64717.1	A-129382.1	ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cucal96	1184	A-127906.29	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscscu	1403
AD-64718.1	A-127905.23	AfscsUfcGfuGfgUfGfgGfaCfuUfcUfcAfl96	1185	A-129390.1	usdGsagagadAguccadCcacgaguscscu	1404
AD-64719.1	A-127917.5	ascsucguggugdGacuuc(Tgn)cucal96	1186	A-129385.2	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1405
AD-64720.1	A-129381.2	ascsucguggdTgdTacuucdAcucal96	1187	A-129385.8	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1406
AD-64721.1	A-129382.4	ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cucal96	1188	A-129391.4	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscscu	1407
AD-64722.1	A-129375.1	ascsucguggugdGacuucY34cucal96	1189	A-127906.22	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscscu	1408
AD-64723.1	A-129383.1	ascsucguggugdGdAcuuc(Tgn)cucal96	1190	A-127906.30	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscscu	1409
AD-64725.1	A-127917.6	ascsucguggugdGacuuc(Tgn)cucal96	1191	A-129398.1	PusdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1410
AD-64726.1	A-129373.3	ascsucguggugdGacuuc(Cgn)ucucal96	1192	A-129389.2	usdGsagadGaagucaCcacgaguscscu	1411



AD-64727.1	A-129384.4	ascsucguggdTgdGacuucdAcuclL96	1193	A-129391.5	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscscu	1412
AD-64728.1	A-129376.1	ascsucguggdTgdGacuucdAcuclL96	1194	A-127906.23	usGfsaGfaGfaAfgUfccACfcAfcGfaGfuscsu	1413
AD-64729.1	A-129384.1	ascsucguggdTgdGacuucdAcuclL96	1195	A-127906.31	usGfsaGfaGfaAfgUfccACfcAfcGfaGfuscsu	1414
AD-64730.1	A-127905.25	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAflL96	1196	A-129392.1	usGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1415
AD-64731.1	A-129399.1	Y34ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cuclL96	1197	A-129385.3	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1416
AD-64732.1	A-129376.3	ascsucguggdTgdGacuucdAcuclL96	1198	A-129389.3	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscscu	1417
AD-64733.1	A-129381.4	ascsucguggdTgdTacuucdAcuclL96	1199	A-129391.6	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscscu	1418
AD-64734.1	A-129377.1	ascsucguggdTgdGacuucdCcucalL96	1200	A-127906.24	usGfsaGfaGfaAfgUfccACfcAfcGfaGfuscsu	1419
AD-64735.1	A-127905.18	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAflL96	1201	A-129385.1	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1420
AD-64736.1	A-127905.26	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAflL96	1202	A-129393.1	usdGsagagaagdTccaCcacgaguscscu	1421
AD-64737.1	A-129399.2	Y34ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cuclL96	1203	A-129398.2	PusdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1422
AD-64738.1	A-129382.3	ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cuclL96	1204	A-129389.4	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscscu	1423
AD-64739.1	A-129378.1	ascsucguggdTgdGacuucdCcucalL96	1205	A-127906.25	usGfsaGfaGfaAfgUfccACfcAfcGfaGfuscsu	1424
AD-64740.1	A-127905.19	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAflL96	1206	A-129386.1	usgsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1425
AD-64741.1	A-127905.27	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAflL96	1207	A-129394.1	usGsagagaagdTccaCcacgaguscscu	1426
AD-64742.1	A-129373.2	ascsucguggdTgdGacuu(Cgn)ucucalL96	1208	A-129385.4	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscscu	1427
AD-64743.1	A-129384.3	ascsucguggdTgdGacuucdAcuclL96	1209	A-129389.5	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscscu	1428

表 5. 使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗之 HBV 單劑篩選

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-63938.2	0.12	ND	0.01	ND
AD-63950.2	0.38	ND	0.04	ND
AD-63956.2	0.31	ND	0.02	ND
AD-63962.2	0.16	ND	0.03	ND
AD-63968.2	0.56	ND	0.10	ND
AD-63968.2	0.79	ND	0.09	ND
AD-63979.2	0.54	ND	0.02	ND
AD-63939.2	0.51	ND	0.01	ND
AD-63945.2	0.54	ND	0.08	ND
AD-63951.2	0.60	ND	0.03	ND
AD-63957.2	0.57	ND	0.02	ND
AD-63963.2	0.91	ND	0.06	ND
AD-63969.2	0.92	ND	0.02	ND
AD-63975.2	0.83	ND	0.01	ND
AD-63980.2	0.77	ND	0.01	ND
AD-63940.2	0.77	ND	0.06	ND
AD-63946.2	0.60	ND	0.10	ND
AD-63952.2	0.48	ND	0.04	ND
AD-63958.2	0.51	ND	0.01	ND
AD-63964.2	0.58	ND	0.04	ND
AD-63970.2	0.69	ND	0.07	ND
AD-63976.2	0.63	ND	0.04	ND
AD-63981.2	0.60	ND	0.04	ND
AD-63941.2	0.56	ND	0.09	ND
AD-63947.2	0.55	ND	0.08	ND
AD-63953.2	0.56	ND	0.06	ND

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-63959.2	0.51	ND	0.03	ND
AD-63965.2	0.55	ND	0.03	ND
AD-63971.2	0.65	ND	0.02	ND
AD-63977.2	0.88	ND	0.01	ND
AD-63982.2	0.73	ND	0.07	ND
AD-63942.2	0.32	ND	0.09	ND
AD-63948.2	0.57	ND	0.09	ND
AD-63960.2	0.92	ND	0.05	ND
AD-63966.2	0.85	ND	0.06	ND
AD-63972.2	0.82	ND	0.06	ND
AD-63978.2	0.83	ND	0.02	ND
AD-63983.2	0.89	ND	0.02	ND
AD-63943.2	0.86	ND	0.04	ND
AD-63949.2	0.76	ND	0.02	ND
AD-63955.2	0.82	ND	0.02	ND
AD-63961.2	0.83	ND	0.07	ND
AD-63967.2	0.86	ND	0.03	ND
AD-63973.2	0.86	ND	0.03	ND
AD-63990.2	0.27	ND	0.07	ND
AD-63996.2	0.29	ND	0.06	ND
AD-64002.2	0.30	ND	0.11	ND
AD-64008.2	0.28	ND	0.05	ND
AD-64008.2	0.34	ND	0.07	ND
AD-64014.2	0.30	ND	0.03	ND
AD-64019.2	0.36	ND	0.04	ND
AD-64024.2	0.27	ND	0.03	ND
AD-63985.2	0.28	ND	0.06	ND

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-63991.2	0.33	ND	0.02	ND
AD-63997.2	0.47	ND	0.07	ND
AD-64003.2	0.69	ND	0.06	ND
AD-64009.2	0.91	ND	0.03	ND
AD-64015.2	0.69	ND	0.09	ND
AD-64020.2	0.81	ND	0.06	ND
AD-64025.2	0.77	ND	0.06	ND
AD-63986.2	0.28	ND	0.05	ND
AD-63992.2	0.44	ND	0.04	ND
AD-64004.2	0.45	ND	0.04	ND
AD-64010.2	0.37	ND	0.05	ND
AD-64016.2	0.48	ND	0.05	ND
AD-64021.2	0.39	ND	0.03	ND
AD-64026.2	0.30	ND	0.02	ND
AD-63987.2	0.20	ND	0.02	ND
AD-63993.2	0.33	ND	0.02	ND
AD-63999.2	0.36	ND	0.05	ND
AD-64005.2	0.45	ND	0.11	ND
AD-64011.2	0.39	ND	0.08	ND
AD-64017.2	0.84	ND	0.06	ND
AD-64022.2	0.81	ND	0.03	ND
AD-64027.2	0.38	ND	0.05	ND
AD-63988.2	0.37	ND	0.04	ND
AD-63994.2	0.23	ND	0.01	ND
AD-64000.2	0.29	ND	0.00	ND
AD-64006.2	0.40	ND	0.04	ND
AD-64012.2	0.45	ND	0.17	ND

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-64018.2	0.65	ND	0.07	ND
AD-64023.2	0.53	ND	0.07	ND
AD-64028.2	0.52	ND	0.07	ND
AD-63989.2	0.47	ND	0.04	ND
AD-63995.2	0.81	ND	0.03	ND
AD-64001.2	0.83	ND	0.04	ND
AD-64007.2	0.87	ND	0.04	ND
AD-64013.2	0.88	ND	0.03	ND
AD-64289.1	0.276	ND	0.009	ND
AD-64333.1	0.208	ND	0.015	ND
AD-64285.1	0.324	ND	0.034	ND
AD-64300.1	0.225	ND	0.005	ND
AD-64345.1	0.102	ND	0.090	ND
AD-64292.1	0.288	ND	0.232	ND
AD-64336.1	0.199	ND	0.056	ND
AD-64275.1	0.287	ND	0.185	ND
AD-64316.1	0.297	ND	0.024	ND
AD-64274.1	0.209	ND	0.033	ND
AD-64315.1	0.199	ND	0.002	ND
AD-64305.1	0.360	ND	0.035	ND
AD-64351.1	0.281	ND	0.014	ND
AD-64291.1	0.725	ND	0.005	ND
AD-64335.1	0.478	ND	0.020	ND
AD-64283.1	0.917	ND	0.018	ND
AD-64304.1	0.937	ND	0.050	ND
AD-64325.1	0.446	ND	0.223	ND
AD-64350.1	0.934	ND	0.055	ND

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-63968.4	0.748	ND	0.008	ND
AD-64331.1	0.294	ND	0.038	ND
AD-64008.4	0.416	ND	0.028	ND
AD-64337.1	0.318	ND	0.049	ND
AD-64295.1	0.415	ND	0.034	ND
AD-64276.1	0.453	ND	0.073	ND
AD-64317.1	0.203	ND	0.040	ND
AD-64330.1	0.313	ND	0.030	ND
AD-64298.1	0.797	ND	0.007	ND
AD-64343.1	0.667	ND	0.020	ND
AD-61547.2	0.637	ND	0.019	ND
AD-64347.1	0.418	ND	0.066	ND
AD-64280.1	0.754	ND	0.092	ND
AD-64322.1	0.407	ND	0.013	ND
AD-64308.1	0.720	ND	0.055	ND
AD-64354.1	0.315	ND	0.034	ND
AD-64303.1	0.815	ND	0.150	ND
AD-64349.1	0.447	ND	0.030	ND
AD-64299.1	0.831	ND	0.007	ND
AD-64344.1	0.404	ND	0.009	ND
AD-64309.1	0.856	ND	0.005	ND
AD-64355.1	0.498	ND	0.040	ND
AD-64297.1	0.895	ND	0.024	ND
AD-64342.1	0.508	ND	0.006	ND
AD-64312.1	0.590	ND	0.034	ND
AD-64358.1	0.425	ND	0.044	ND
AD-64341.1	0.223	ND	0.119	ND

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-64310.1	0.301	ND	0.064	ND
AD-64356.1	0.336	ND	0.024	ND
AD-64286.1	0.611	ND	0.012	ND
AD-64328.1	0.317	ND	0.043	ND
AD-61522.2	0.447	ND	0.008	ND
AD-64321.1	0.237	ND	0.009	ND
AD-64302.1	0.523	ND	0.020	ND
AD-64348.1	0.208	ND	0.003	ND
AD-64352.1	0.343	ND	0.224	ND
AD-64352.1	0.567	ND	0.015	ND
AD-64314.1	0.920	ND	0.044	ND
AD-64360.1	0.778	ND	0.029	ND
AD-64279.1	0.882	ND	0.034	ND
AD-64320.1	0.589	ND	0.017	ND
AD-64284.1	0.696	ND	0.119	ND
AD-64326.1	0.552	ND	0.009	ND
AD-64281.1	0.921	ND	0.019	ND
AD-64323.1	0.715	ND	0.097	ND
AD-64311.1	0.815	ND	0.030	ND
AD-64357.1	0.549	ND	0.001	ND
AD-64272.2	0.965	ND	0.024	ND
AD-64332.1	0.548	ND	0.013	ND
AD-64293.1	0.837	ND	0.013	ND
AD-64338.1	0.597	ND	0.031	ND
AD-64290.1	0.489	ND	0.026	ND
AD-64334.1	0.368	ND	0.003	ND
AD-64282.1	0.767	ND	0.009	ND

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-64324.1	0.726	ND	0.077	ND
AD-64278.1	0.951	ND	0.077	ND
AD-64319.1	0.895	ND	0.029	ND
AD-64307.1	0.890	ND	0.065	ND
AD-64353.1	0.567	ND	0.500	ND
AD-64277.1	0.416	ND	0.019	ND
AD-64277.1	0.839	ND	0.058	ND
AD-64318.1	0.613	ND	0.042	ND
AD-64318.1	0.768	ND	0.042	ND
AD-64313.1	0.698	ND	0.062	ND
AD-64359.1	0.441	ND	0.081	ND
AD-64294.1	0.563	ND	0.066	ND
AD-64339.1	0.486	ND	0.044	ND
AD-63968.5	0.57	0.72	0.07	0.03
AD-63940.3	0.81	0.83	0.11	0.03
AD-64710.1	0.79	0.85	0.12	0.04
AD-64716.1	0.73	0.85	0.08	0.01
AD-64722.1	0.67	0.80	0.06	0.02
AD-64728.1	0.74	0.87	0.06	0.05
AD-64734.1	0.78	0.83	0.08	0.05
AD-64739.1	0.73	0.85	0.07	0.02
AD-64700.1	0.54	0.75	0.13	0.02
AD-64705.1	0.67	0.79	0.15	0.04
AD-64711.1	0.57	0.83	0.13	0.04
AD-64717.1	0.72	0.83	0.13	0.02
AD-64723.1	0.83	0.87	0.12	0.01
AD-64729.1	0.74	0.87	0.08	0.07

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-64735.1	0.73	0.89	0.05	0.04
AD-64740.1	0.89	0.88	0.05	0.07
AD-64701.1	0.88	0.84	0.07	0.05
AD-64706.1	0.71	0.88	0.12	0.05
AD-64712.1	0.81	0.86	0.13	0.07
AD-64718.1	0.84	0.89	0.16	0.01
AD-64730.1	0.88	0.89	0.02	0.04
AD-64736.1	0.80	0.88	0.10	0.05
AD-64741.1	0.85	0.83	0.06	0.05
AD-64702.1	0.87	0.93	0.02	0.06
AD-64707.1	0.95	0.88	0.05	0.08
AD-64713.1	0.90	0.85	0.08	0.03
AD-64719.1	0.80	0.89	0.09	0.09
AD-64725.1	0.70	0.84	0.09	0.03
AD-64731.1	0.82	0.87	0.04	0.08
AD-64737.1	0.76	0.84	0.09	0.08
AD-64742.1	0.76	0.85	0.09	0.03
AD-64703.1	0.79	0.88	0.05	0.02
AD-64708.1	0.83	0.82	0.08	0.06
AD-64714.1	0.75	0.85	0.12	0.03
AD-64720.1	0.61	0.81	0.17	0.04
AD-64726.1	0.75	0.83	0.07	0.02
AD-64732.1	0.86	0.84	0.14	0.10
AD-64738.1	0.80	0.90	0.04	0.02
AD-64743.1	0.75	0.85	0.12	0.04
AD-64704.1	0.67	0.78	0.16	0.02
AD-64709.1	0.83	0.86	0.16	0.03

雙鏈 ID	10nM 平均	0.1nM 平均	10nM_SD	0.1nM_SD
AD-64715.1	0.87	0.88	0.09	0.04
AD-64721.1	0.77	0.82	0.12	0.06
AD-64727.1	0.75	0.85	0.14	0.02
AD-64733.1	0.67	0.81	0.14	0.03

【0575】

實施例 3. 額外之 iRNA 雙鏈的合成及體外篩選

如上揭者合成以 HBV 基因組為靶向之額外 iRNA 分子。額外經修飾之 HBV 正義及反義股序列的詳細列述係顯示於表 6 中。

如上揭者，藉由將此等雙鏈轉染入 HepG2.215 及 Hep3B 細胞中並進行螢火蟲(轉染對照)及 Rinella (融合至 HBV 靶標序列)螢光素酶量測而施行該等雙鏈之單劑篩選。於 HepG2.2.15 細胞中之試驗的結果係顯示於表 7 中，而於 Hep3B 細胞中之試驗的結果係提供於表 8 中。

表6. HBV dsRNA之經修飾的正義及反義股序列

雙鏈ID	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65369	uscsguGfgUfGfGfacuuCfUfucuaL96	1429	PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1458
AD-65381	uscsguGfgUfGfGfacuucucuaL96	1430	PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1459
AD-63962	Y44uscsGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAfY44	1431	PusGfsaGfaGfaAfGfCfaCfcAfcGfasusu	1460
AD-63938	Y44ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	1432	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	1461
AD-65561	uscsguGfgUfGfGfacuuCfUfucuaL96	1433	UfsGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1462
AD-65566	uscsguGfgUfGfGfacuucucuaL96	1434	UfsGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1463
AD-63944	Y44ucGuGGAGGAcuucucAusuY44	1435	UfGfagAfGfAfGfUfccaCfCAfcgAusu	1464
AD-63968	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAfL96	1436	usGfsaGfaGfaAfGfUfccaCfcAfcGfufscsu	1465
AD-65406	uscsguGfgUfGfGfacuuCfUfucuaL96	1437	usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1466
AD-65396	ascsucguGfgUfGfGfacuucucuaL96	1438	usGfsagaGfaaguccaCfcAfcgagususu	1467
AD-65427	gsusgcacUfuCfGfCfuuccucuaL96	1439	PusAfsagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1468
AD-65573	gsusgcacUfuCfGfCfuuccaCfCfucuaL96	1440	UfsAfsagGfuGfAfagcgAfaGfugcacsasc	1469
AD-65432	gscsacUfucGfCfuuccacCfucuaL96	1441	PusAfsagGfuGfAfagcgAfaGfugcsasc	1470
AD-64332	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfL96	1442	PcsAfsagAfgGfuGfaAfgcgAfaGfufcsasc	1471
AD-64322	AfsusGfuGfuCfuGfCfGfgCfgUfuUfuAfuAfuL96	1443	PusAfsuAfaAfaCfGcfcgAfgAfcAfuscsc	1472
AD-64272	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfL96	1444	csAfsagAfgGfuGfaAfgcgAfaGfufcsasc	1473
AD-65583	gscsacuucgdCuucac(Cgn)ucuaL96	1445	usdAsgagdGugaagcgdAagugcsusu	1474
AD-63994	gsgsUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1446	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcsasc	1475
AD-65370	csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauuL96	1447	asAfsuugAfgAfgGfaaguCfcAfcgagsasg	1476
AD-65265	gsgsugguGfaCfUfUfcUfcucaaauuL96	1448	asAfsaUfugagaGfaagUfcCfaccAfcgsa	1477
AD-65407	csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauuL96	1449	asAfsuugAfgAfgAfaaguCfcAfcgagsasg	1478

雙鏈ID	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-64027	gsgsUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1450	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcsasc	1479
AD-65266	gsusggugGfaCfUfUfcucuCfaauuuL96	1451	asAfsaUfugagaGfaagUfcCfaccAfcgsa	1480
AD-65389	usgsgudGgucdTucucuauuuL96	1452	asdAsuugagagdAagudCcaccasusu	1481
AD-64008	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfL96	1453	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfAfcgsa	1482
AD-65377	csgsuggudGgucdTucucuauuuL96	1454	asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu	1483
AD-65409	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuuL96	1455	PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1484
AD-65403	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuuL96	1456	usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1485
AD-65385	usgsgacuacdTcucaauuuL96	1457	usdAsaaaungadGagadAguccasusu	1486

表 7. 使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗於 HepG2.2.15 細胞中的
HBV 單劑篩選

雙鏈 ID	PORF-1_A	PORF-1_B	SORF-2_A	SORF-2_B
AD-65369	0.1875	0.042	0.0446	0.3018
AD-65381	0.086	0.249	0.1008	0.553
AD-63962	0.4838	0.3475	0.2237	0.5258
AD-63938	0.3587	2.1213	0.0501	1.1434
AD-65561	0.1076	0.3801	0.0718	0.6897
AD-65566	0.4127	0.3211	0.185	11.1161
AD-63944	0.9489	0.7098	0.393	0.2771
AD-63968	NoIC50	NoIC50	1.8788	NoIC50
AD-65406	3.3749	18.8396	3.8204	2.2662
AD-65396	NoIC50	6.8758	3.7382	4.2157
AD-65427	0.0089	0.0181	0.0066	0.015
AD-65573	0.0174	0.0332	0.0029	0.0227
AD-65432	0.0211	0.0593	0.0112	0.0366
AD-64332	0.0268	0.0329	0.0624	0.0217
AD-64322	0.0963	0.1077	0.0992	0.0963
AD-64272	0.0773	0.1199	0.0763	0.093
AD-65583	0.1624	0.2228	0.1568	0.1496
AD-63994	0.7019	0.1467	0.0832	0.0385
AD-65370	0.2404	0.7916	0.3952	0.1964
AD-65265	0.2255	0.5008	0.2893	0.318
AD-65407	0.9533	0.261	0.4254	0.1121
AD-64027	0.7692	0.5887	0.5208	0.5697
AD-65266	3.4109	0.5055	0.8532	0.3658
AD-65389	0.9172	0.6514	0.4915	0.2872

雙鏈 ID	PORF-1_A	PORF-1_B	SORF-2_A	SORF-2_B
AD-64008	1.2738	0.7865	1.9519	0.808
AD-65377	0.6052	1.6	24.9403	0.6065
AD-65409	1.8304	1.6479	0.104	0.0557
AD-65403	12.1516	0.667	1.006	0.233
AD-65385	NoIC50	NoIC50	NoIC50	NoIC50

表 8. 使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗於 Hep3B 細胞中之 HBV
單劑篩選

雙鏈 ID	PORF-1_A	PORF-1_B
AD-65369	0.0982	0.0508
AD-65381	0.2392	0.1097
AD-63962	0.0769	0.0706
AD-63938	0.039	0.0111
AD-65561	0.6316	0.6931
AD-65566	0.2747	0.5331
AD-63944	0.1317	0.0566
AD-63968	0.4374	0.8811
AD-65406	1.4961	1.2573
AD-65396	1.9971	0.9952
AD-65427	0.0234	0.006
AD-65573	0.0346	0.0334
AD-65432	0.0352	0.2664
AD-64332	0.0221	0.4541
AD-64322	0.1743	0.1616
AD-64272	0.1885	0.6699
AD-65583	0.1241	8.1611
AD-63994	3.3623	5.2897
AD-65370	0.2281	NoIC50
AD-65265	NoIC50	7.3426
AD-65407	0.1404	1.3833

雙 鏈 ID	PORF-1_A	PORF-1_B
AD-64027	27.1417	1.1832
AD-65266	NoIC50	NoIC50
AD-65389	NoIC50	NoIC50
AD-64008	NoIC50	NoIC50
AD-65377	NoIC50	NoIC50
AD-65409	1.8065	3.436
AD-65403	0.5113	18.0359
AD-65385	NoIC50	NoIC50

【0576】 亦使用兩種分析方法，即去污溶酶體 (tritosome)安定性試驗及胞質液安定性試驗，來試驗此等雙鏈之子集的體外安定性。

【0577】 對於去污溶酶體安定性試驗，係將大鼠肝臟去污溶酶體(Xenotech 訂製產品 PR14044)融化至室溫，並於 20 mM 檸檬酸鈉 pH 5.0 緩衝液中稀釋至 0.5 單位/mL 酸磷酸酯酶。藉由將 100 μ L 之 0.5 單位/mL 酸磷酸酯酶去污溶酶體與 25 μ L 之 0.4 mg/mL siRNA 樣本於微量離心管中混合，並於設定為 37℃ 及 300 rpm 之埃朋道夫熱混器 (eppendorf Thermomixer)套件中培育 24 小時，而製備 24 小時樣本。於培育 24 小時後，將 300 μ L 之 Phenomenex 裂解加樣緩衝液(Cat.# ALO-8498)及 12.5 μ L 之 0.4 mg/mL 內標 siRNA 加入每一樣本中。藉由將 100 μ L 之 0.5 單位/mL 酸磷酸酯酶去污溶酶體與 25 μ L 之 0.4 mg/mL siRNA 樣本、

300 μ L 之 Phenomenex 裂解加樣緩衝液及 12.5 μ L 之 0.4 mg/mL 內標 siRNA 混合，而製備時間 0 小時樣本。使用 Phenomenex Clarity OTX 啟動套組 (Cat.# KSO-8494) 自 24 小時樣本及 0 小時樣本萃取 siRNA。該等樣本經萃取後，將該等樣本轉移至微量離心管，並使用 Labconco CentriVap 濃縮器 (Cat.# 7810010) 乾燥。隨後，將該等樣本再次懸浮於 500 μ L 之無核酸酶的水中。50 μ L 之每一樣本係於具有安捷倫 (Agilent Technologies) 6130 四極 LC/MS 之安捷倫 1260 親和雙相 LC 上運行。遵循下述時間表以 0.400 mL/min 運行 12.20 分鐘之四泵方法：

時間函數	參數
0.20	5%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)、95%緩衝液 B (100%甲醇)
2.50	5%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)、95%緩衝液 B (100%甲醇)
3.00	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)

【0578】 遵循下述時間表以 0.700 mL/min 運行 12.20 min 之雙泵方法：

時間函數	參數
0.00	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)
0.40	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)
10.00	60%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)、 40%緩衝液 B (100% ACN)
10.10	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)
12.20	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)

● 【0579】 左右兩欄皆設定為 75.00℃。UV 訊號係於 260 nm 波長量測。使用下述等式計算每股剩餘之百分比：
%股剩餘=100*(峰面積_{股 24h}/峰面積_{股 0h}*(峰面積_{標準 24h}/峰面積_{標準 0h}))。

● 【0580】 對於胞質液安定性試驗，係將雌性大鼠肝臟胞質液(Xenotech Cat. # R1500.C)融化至室溫，並於 50mM Tris 緩衝液: HCl pH 7.4、5 mM MgCl₂ 中稀釋至 1 mg/mL。藉由將 100 μL 之 1 mg/mL 胞質液與 25 μL 之 0.4 mg/mL siRNA 樣本於微量離心管中混合，並於設定為 37℃ 及 300 rpm 之埃朋道夫熱混器中培育 24 小時，製備 24 小時樣本。於培育 24 小時後，將 300 μL 之 Phenomenex 裂解加樣緩衝液(Cat.# ALO-8498)及 12.5 μL 之 0.4 mg/mL 內標 siRNA 加入每一樣本中。藉由將 100 μL 之 1 mg/mL 胞質液與 25 μL 之 0.4 mg/mL siRNA 樣本、300 μL 之 Phenomenex 裂解加樣緩衝液、及 12.5 μL 之 0.4 mg/mL 內標 siRNA 混合，製備 0 小時樣本。使用 Phenomenex Clarity OTX 啟動套組(Cat.#

KSO-8494)自 24 小時樣本及 0 小時樣本萃取 siRNA。該等樣本經萃取後，將該等樣本轉移至微量離心管，並使用 Labconco CentriVap 濃縮器(Cat.# 7810010)乾燥。隨後，將該等樣本再次懸浮於 500 μ L 之無核酸酶的水中。50 μ L 之每一樣本係於具有安捷倫 6130 四極 LC/MS 之安捷倫 1260 親和雙相 LC 上運行。遵循下述時間表以 0.400 mL/min 運行 12.20 分鐘之四泵方法：

時間函數	參數
0.20	5%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)、95%緩衝液 B (100%甲醇)
2.50	5%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)、95%緩衝液 B (100%甲醇)
3.00	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)

【0581】 遵循下述時間表以 0.700 mL/min 運行 12.20 min 之雙泵方法：

時間函數	參數
0.00	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)
0.40	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)
10.00	60%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)、40%緩衝液 B (100% ACN)
10.10	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)
12.20	100%緩衝液 A(16mM TEA 200mM HFIP)

【0582】 左右兩欄皆設定為 75.00℃。UV 訊號係於 260 nm 波長量測。使用下述等式計算每股剩餘之百分比：

$$\% \text{股剩餘} = 100 * (\text{峰面積}_{\text{股 24h}} / \text{峰面積}_{\text{股 0h}} * (\text{峰面積}_{\text{標準 24h}} / \text{峰面積}_{\text{標準 0h}}))。$$

【0583】 24 小時去污溶酶體安定性試驗之結果係提供於表 9 中，而 24 小時胞質液安定性試驗之結果係提供於表 10 中。

表 9. 24 小時去污溶酶體安定性試驗

%反義剩餘	%正義剩餘	雙鏈 ID
		AD-65369
87.59	72.43	AD-65381
		AD-63962
		AD-63938
		AD-65561
67.59	82.48	AD-65566
		AD-63944
30.52	34.98	AD-63968
		AD-65406
		AD-65396
115.17	79.61	AD-65427
43.00	76.84	AD-65573
		AD-65432
		AD-64332
		AD-64322
129.69	128.59	AD-64272
		AD-65583
		AD-63994
		AD-65370
		AD-65265
100.30	119.85	AD-65407

%反義剩餘	%正義剩餘	雙鏈 ID
		AD-64027
		AD-65266
		AD-65389
94.06	110.90	AD-64008
98.63	127.48	AD-65377
105.06	119.88	AD-65409
117.55	104.30	AD-65403
		AD-65385

表 10. 24 小時胞質液安定性試驗

%反義剩餘	%正義剩餘	雙鏈 ID
		AD-65369
67.78	22.42	AD-65381
		AD-63962
		AD-63938
		AD-65561
55.89	15.26	AD-65566
		AD-63944
88.39	46.94	AD-63968
		AD-65406
		AD-65396
89.50	66.35	AD-65427
69.01	41.47	AD-65573
		AD-65432
		AD-64332
		AD-64322
96.77	78.00	AD-64272
		AD-65583
		AD-63994
		AD-65370
		AD-65265
64.46	24.10	AD-65407

%反義剩餘	%正義剩餘	雙鏈 ID
		AD-64027
		AD-65266
		AD-65389
35.39	26.39	AD-64008
79.98	66.50	AD-65377
86.24	74.25	AD-65409
60.45	62.41	AD-65403
		AD-65385

【0584】

實施例 4. 以 HDV 為靶向之 iRNA 雙鏈的合成及體外篩選

對於以 HDV 為靶向之 siRNA 設計的選擇係由兩個主要因素驅動：採用與全部已知血清型之大量公共 HDV 序列(I 至 VIII 或 1 至 8)之超過 90%分數近乎完美匹配之 siRNA 的 a) 潛能及 b) 期望。惟，由於多個 HDV 支序群及小基因組之間的低含量保存，難以作出有效以多個 HDV 支序群為靶向之序列的選擇。用於多個 HDV 支序群 1 至 8 之例示性序列係提供於 SEQ ID NO：29、31、33、35、37、39、41、及 43 中。其反向互補係提供於 SEQ ID NO：30、32、34、36、38、40、42、及 44 中。

【0585】 如上揭者合成以 HDV 基因組為靶向之 iRNA 分子。未經修飾之 HDV 正義及反義股序列的詳細列述係顯

示於表 11 中，而經修飾之 HDV 正義及反義股序列的詳細
列述係顯示於表 12 中。上揭之使用 Dual-Glo® 螢光素酶試
驗對於此等劑之單劑篩選的結果係顯示於表 13 中。

表11. HDV dsRNAs之未經修飾的正義股及反義股序列

雙鍵名	正義股	反義股	支序群	正義序列	反義序列	SEO ID NO 正義/ 反義
AD-45013.1	A-94349.1	A-94350.1	HDV1	ACGAAGGAAGGCCUCGAGdTdT	CUCGAGGGCCUUCUUCGUdTdT	45/46
AD-45019.1	A-94351.1	A-94352.1	HDV1	CGAAGGAAGGCCUCGAGAdTdT	UCUCGAGGGCCUUCUUCGdTdT	47/48
AD-45025.1	A-94353.1	A-94354.1	HDV1	GAAGGAAGGCCUCGAGAAAdTdT	UUCUCGAGGGCCUUCUUCUdTdT	49/50
AD-45036.1	A-94357.1	A-94358.1	HDV1	AGGAAGGCCUCGAGAACAdTdT	UGUUCUCGAGGGCCUUCUUCdTdT	51/52
AD-45041.1	A-94359.1	A-94360.1	HDV1	GGAAGGCCUCGAGAAAdTdT	UUGUUCUCGAGGGCCUUCUCCdTdT	53/54
AD-45046.1	A-94361.1	A-94362.1	HDV1	GAAAGGCCUCGAGAACAAAdTdT	CUTUGUUCUCGAGGGCCUUCdTdT	55/56
AD-45051.1	A-94363.1	A-94364.1	HDV1	GGGUUGUGAACCCCUUCGAdTdT	UCGAGGGGUUCACACCCdTdT	57/58
AD-45014.1	A-94365.1	A-94366.1	HDV1	GGGUGUGAACCCCUUCGAAAdTdT	UUCGAGGGGUUCACACCCdTdT	59/60
AD-45020.1	A-94367.1	A-94368.1	HDV1	GGUGUGAACCCCUUCGAAGdTdT	CUUCGAGGGGUUCACACCCdTdT	61/62
AD-45026.1	A-94369.1	A-94370.1	HDV1	UGUGUGAACCCCUUCGAGGdTdT	ACCUUCGAGGGGUUCACAdTdT	63/64
AD-45032.1	A-94371.1	A-94372.1	HDV2	AAAUCCCUUGGCUUGGGAAdTdT	UUCUUUUUUUUUUdTdT	65/66
AD-45042.1	A-94375.1	A-94376.1	HDV2	AAUCCCUUGGCUUGGGAACAdTdT	UGUCCUUUUUUUUdTdT	67/68
AD-45047.1	A-94377.1	A-94378.1	HDV2	AUCCCUUGGCUUGGGAACAAdTdT	AUGUUUUUUUUUUdTdT	69/70
AD-45015.1	A-94381.1	A-94382.1	HDV2	AAGAGCGGCUUACCCGACAdTdT	UGUCGGUGAACCCGCUUUdTdT	71/72
AD-45021.1	A-94383.1	A-94384.1	HDV2	AGAGCGGCUUACCCGACAAAdTdT	UUGUCGGUGAACCCGCUUUdTdT	73/74
AD-45027.1	A-94385.1	A-94386.1	HDV2	GAGCGGCUUACCCGACAAAdTdT	CUUGUCGGUGAACCCGCUUUdTdT	75/76
AD-45033.1	A-94387.1	A-94388.1	HDV2	GCGGCUUACCCGACAAAGAdTdT	UCCUUGUCGGUGAACCCGCUUUdTdT	77/78
AD-45038.1	A-94389.1	A-94390.1	HDV2	CGGGUUCACCCGACAAAGGAdTdT	CUCUUUGUCGGUGAACCCGCUUUdTdT	79/80
AD-45043.1	A-94391.1	A-94392.1	HDV2	GGGUUCACCCGACAAAGGAdTdT	UCUCCUUUGUCGGUGAACCCCUdTdT	81/82
AD-45048.1	A-94393.1	A-94394.1	HDV2	GGUUCACCCGACAAAGGAdTdT	CUCUCCUUUGUCGGUGAACCCCUdTdT	83/84

AD-45053.1	A-94395.1	A-94396.1	HDV2	GGGAGGGACUGGACAUCAGAdTdT	CUGAUGUCCAGUCCCUCCdTdT	85/86
AD-45016.1	A-94397.1	A-94398.1	HDV3	GGGUAGAGGAAGGAAGAdTdT	UUUJUCCUUUCCUCUACCCdTdT	87/88
AD-45022.1	A-94399.1	A-94400.1	HDV3	GAGGCGGACACAGAGAdTdT	UUUUCUGUGUCCCGCCUCdTdT	89/90
AD-45028.1	A-94401.1	A-94402.1	HDV3	ACAGAAAGGAAGGCCCUdTdT	AGGGCCUUCCUUCUUCUGUdTdT	91/92
AD-45034.1	A-94403.1	A-94404.1	HDV3	GAAGAAAGGAACUCCCGAdTdT	UCCGGAGUUCCUCUUCUUCdTdT	93/94
AD-45039.1	A-94405.1	A-94406.1	HDV3	CAGGGAUGACGACGAAAGAdTdT	UUUUUCGUCGUAUCCCUUGdTdT	95/96
AD-45044.1	A-94407.1	A-94408.1	HDV3	GGGAUGACGACGAAAGAGAdTdT	UCUCUUUCGUCGUAUCCCUdTdT	97/98
AD-45049.1	A-94409.1	A-94410.1	HDV3	GGAUACGACGAAAGAGAdTdT	UUUCUUUUCGUCGUAUCCCUdTdT	99/100
AD-45054.1	A-94411.1	A-94412.1	HDV3	CCUGGGGUGUGAACCCCAAdTdT	UUUGGUUACACCCCCAGGdTdT	101/102
AD-45017.1	A-94413.1	A-94414.1	HDV3	CUGGGGUGUGAACCCCAAdTdT	AUUUGGUUACACCCCCAGdTdT	103/104
AD-45023.1	A-94415.1	A-94416.1	HDV3	CCUUUCCCGAACGGGAGAdTdT	UCUCCGUUCGGGAAAAGGdTdT	105/106
AD-45035.1	A-94419.1	A-94420.1	HDV3	GAACGGAGAGGGGAUCGAdTdT	UCGAUCCCCUCUCCCGUUCdTdT	107/108
AD-45040.1	A-94421.1	A-94422.1	HDV3	ACGGGAGAGGGGAUCGACAdTdT	UGUCGAUCCCUUCCCGUdTdT	109/110
AD-45050.1	A-94425.1	A-94426.1	HDV3	AGAGGGGAUCGACAUCCGAdTdT	UCGGGAUGUGCAUCCCUUCdTdT	111/112
AD-45055.1	A-94427.1	A-94428.1	HDV3	GGGAUCGACAUCCGAGGAdTdT	UCCUCGGAUGUGCAUCCCUdTdT	113/114
AD-45018.1	A-94429.1	A-94430.1	HDV3	GGGAUCGACAUCCGAGGAAAdTdT	UUCCUCGGGAUGUGCAUCCCUdTdT	115/116
AD-45024.1	A-94431.1	A-94432.1	HDV3	ACAUCCGAGGAACCCAGCAdTdT	UGCUGGGUUCCUCGGAUGUdTdT	117/118
AD-45030.1	A-94433.1	A-94434.1	HDV3	GGAA CCCAGCAGUUCCCAUdTdT	AUGGGAACUGCUGGGGUUCCdTdT	119/120

表12. HDV dsRNAs之經修飾的正義股及反義股序列

雙鏈名	正義股	反義股	支序群	正義序列(5' to 3')	SEQ ID NO:	反義序列(5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-45013.1	A-94349.1	A-94350.1	HDV1	AcGAAGGAAGGccucGAGdTsdt	1487	CUCGAGGGCCUUCUUCGdTsdt	1525

雙鏈名	正義股	反義股	支序群	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-45019.1	A-94351.1	A-94352.1	HDV1	cGAAGGAAGGcccucGAGAdTsdT	1488	UCUCGAGGGCCUUCUUCGdTsdt	1526
AD-45025.1	A-94353.1	A-94354.1	HDV1	GAAGGAAGGcccucGAGAAAdTsdt	1489	UUCUCGAGGGCCUUCUUCdTsdt	1527
AD-45036.1	A-94357.1	A-94358.1	HDV1	AGGAAGGcccucGAGAAcAdTsdt	1490	UGUUCUCGAGGGCCUUCUUCdTsdt	1528
AD-45041.1	A-94359.1	A-94360.1	HDV1	GGAAAGcccucGAGAAcAAAdTsdt	1491	UUGUUUCUCGAGGGCCUUCUUCdTsdt	1529
AD-45046.1	A-94361.1	A-94362.1	HDV1	GAAGGcccucGAGAAcAAGdTsdt	1492	CUUGUUUCGAGGGCCUUCUUCdTsdt	1530
AD-45051.1	A-94363.1	A-94364.1	HDV1	GGGGuGuGAAccccucGAdTsdt	1493	UCGAGGGGGUUCcAcACCCdTsdt	1531
AD-45014.1	A-94365.1	A-94366.1	HDV1	GGGuGuGAAccccucGAAAdTsdt	1494	UUCGAGGGGGUUCcAcACCCdTsdt	1532
AD-45020.1	A-94367.1	A-94368.1	HDV1	GGuGuGAAccccucGAAAGdTsdt	1495	CUUCGAGGGGGUUCcAcACCCdTsdt	1533
AD-45026.1	A-94369.1	A-94370.1	HDV1	uGuGAAccccucGAAGGudTsdt	1496	ACCUUCGAGGGGGUUCcAcAdTsdt	1534
AD-45032.1	A-94371.1	A-94372.1	HDV2	AAAUucccuGGcuGGGGAAdTsdt	1497	UUCCCcAGCcAGGGAUUUUdTsdt	1535
AD-45042.1	A-94375.1	A-94376.1	HDV2	AAucccuGGcuGGGGAAcAdTsdt	1498	UGUUCCCcAGCcAGGGAUUdTsdt	1536
AD-45047.1	A-94377.1	A-94378.1	HDV2	AucccuGGcuGGGGAACAdTsdt	1499	AUGUUCCcAGCcAGGGAUdTsdt	1537
AD-45015.1	A-94381.1	A-94382.1	HDV2	AAGAGcGGGuucAccGAcAdTsdt	1500	UGUCGGUGAACCCGCUCUdTsdt	1538
AD-45021.1	A-94383.1	A-94384.1	HDV2	AGAGcGGGuucAccGAcAAAdTsdt	1501	UUGUCGGUGAACCCGCUCUdTsdt	1539
AD-45027.1	A-94385.1	A-94386.1	HDV2	GAGcGGGuucAccGAcAAAGdTsdt	1502	CUUGUCGGUGAACCCGCUCUdTsdt	1540
AD-45033.1	A-94387.1	A-94388.1	HDV2	GcGGGuucAccGAcAAGGAdTsdt	1503	UCCUUGUCGGUGAACCCGCdTsdt	1541
AD-45038.1	A-94389.1	A-94390.1	HDV2	cGGGuucAccGAcAAGGAGdTsdt	1504	CUCCUUGUCGGUGAACCCGCdTsdt	1542
AD-45043.1	A-94391.1	A-94392.1	HDV2	GGGuucAccGAcAAGGAGAdTsdt	1505	UCUCCUUGUCGGUGAACCCdTsdt	1543
AD-45048.1	A-94393.1	A-94394.1	HDV2	GGuucAccGAcAAGGAGAGdTsdt	1506	CUCUCCUUGUCGGUGAACCCdTsdt	1544
AD-45053.1	A-94395.1	A-94396.1	HDV2	GGGAGGGACuGGAcAucAGdTsdt	1507	CUGAUGUcAcAGUCCCUCCdTsdt	1545
AD-45016.1	A-94397.1	A-94398.1	HDV3	GGGuAGAGGAAGGAAGAAAdTsdt	1508	UUCUCCUUCUUCUcCuACCCdTsdt	1546
AD-45022.1	A-94399.1	A-94400.1	HDV3	GAGGcGGGAcAcAGAAAGAdTsdt	1509	UCUUCUGUGGUGCCCGCCUdTsdt	1547

雙鏈名	正義股	反義股	支序群	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-45028.1	A-94401.1	A-94402.1	HDV3	AcAGAAAGGAAGGccudTsdT	1510	AGGGCCUUCUUCUUCUGUdTsdT	1548
AD-45034.1	A-94403.1	A-94404.1	HDV3	GAAGAAGAGGAAcuccGGAdTsdT	1511	UCCGGAGUUCUUCUUCUUCdTsdT	1549
AD-45039.1	A-94405.1	A-94406.1	HDV3	cAGGAuGAcGAcGAAAGAdTsdT	1512	UCUUUCGUCGUcAUCCCCUGdTsdT	1550
AD-45044.1	A-94407.1	A-94408.1	HDV3	GGGAuGAcGAcGAAAGAGAdTsdT	1513	UCUCUUUCGUCGUcAUCCCCdTsdT	1551
AD-45049.1	A-94409.1	A-94410.1	HDV3	GGAuGAcGAcGAAAGAGAAdTsdT	1514	UUCUCUUUCGUCGUcAUCCdTsdT	1552
AD-45054.1	A-94411.1	A-94412.1	HDV3	ccuGGGGGuGuGAAcccAAdTsdT	1515	UUGGGUUCcACCCCCcAGdTsdT	1553
AD-45017.1	A-94413.1	A-94414.1	HDV3	cuGGGGGuGuGAAcccAAdTsdT	1516	AUUGGGUUCcACCCCCcAGdTsdT	1554
AD-45023.1	A-94415.1	A-94416.1	HDV3	ccuuuuccGAAcGGGAGAdTsdT	1517	UCUCCCCUUCGGGAAAGGdTsdT	1555
AD-45035.1	A-94419.1	A-94420.1	HDV3	GAAcGGGAGAGGGGAucGAdTsdT	1518	UCGAUCCCCUCUCCCCGUUCdTsdT	1556
AD-45040.1	A-94421.1	A-94422.1	HDV3	AcGGGAGAGGGGAucGAcAdTsdT	1519	UGUCGAUCCCCUCUCCCCGUdTsdT	1557
AD-45050.1	A-94425.1	A-94426.1	HDV3	AGAGGGGAucGAcAuccGAdTsdT	1520	UCGGAUGUCGAUCCCCUCUdTsdT	1558
AD-45055.1	A-94427.1	A-94428.1	HDV3	GGGAucGAcAuccGAGGAdTsdT	1521	UCCUCGGAUGUCGAUCCCCdTsdT	1559
AD-45018.1	A-94429.1	A-94430.1	HDV3	GGGAucGAcAuccGAGGAAdTsdT	1522	UUCCUCGGAUGUCGAUCCCCdTsdT	1560
AD-45024.1	A-94431.1	A-94432.1	HDV3	AcAuccGAGGAAcccAGcAdTsdT	1523	UGCUGGGUUCUCCGGAUGUdTsdT	1561
AD-45030.1	A-94433.1	A-94434.1	HDV3	GGAAcccAGcAGuuuccAAdTsdT	1524	AUGGGAACUGCUGGGGUUCCdTsdT	1562

表 13. 使用 Dual-Glo® 螢光素酶試驗進行 HDV 單劑篩選

雙鏈名	10nM 平均 KD	0.1nM 平均 KD	正義股	反義股	支序群
AD-45013.1	0.564	0.885	A-94349.1	A-94350.1	HDV1
AD-45019.1	0.238	0.749	A-94351.1	A-94352.1	HDV1
AD-45025.1	0.203	0.747	A-94353.1	A-94354.1	HDV1
AD-45036.1	0.557	0.865	A-94357.1	A-94358.1	HDV1
AD-45041.1	0.710	0.865	A-94359.1	A-94360.1	HDV1
AD-45046.1	0.849	0.937	A-94361.1	A-94362.1	HDV1
AD-45051.1	0.863	0.909	A-94363.1	A-94364.1	HDV1
AD-45014.1	0.556	0.883	A-94365.1	A-94366.1	HDV1
AD-45020.1	0.860	0.949	A-94367.1	A-94368.1	HDV1
AD-45026.1	0.793	0.847	A-94369.1	A-94370.1	HDV1
AD-45032.1	0.569	0.878	A-94371.1	A-94372.1	HDV2
AD-45042.1	0.913	0.928	A-94375.1	A-94376.1	HDV2
AD-45047.1	0.593	0.858	A-94377.1	A-94378.1	HDV2
AD-45015.1	0.615	0.948	A-94381.1	A-94382.1	HDV2
AD-45021.1	0.856	0.903	A-94383.1	A-94384.1	HDV2
AD-45027.1	1.001	0.934	A-94385.1	A-94386.1	HDV2
AD-45033.1	0.926	0.939	A-94387.1	A-94388.1	HDV2
AD-45038.1	0.838	0.876	A-94389.1	A-94390.1	HDV2
AD-45043.1	0.721	0.949	A-94391.1	A-94392.1	HDV2
AD-45048.1	0.873	0.927	A-94393.1	A-94394.1	HDV2
AD-45053.1	0.415	0.826	A-94395.1	A-94396.1	HDV2
AD-45016.1	0.634	0.917	A-94397.1	A-94398.1	HDV3
AD-45022.1	0.943	0.900	A-94399.1	A-94400.1	HDV3
AD-45028.1	0.817	0.914	A-94401.1	A-94402.1	HDV3
AD-45034.1	0.601	0.890	A-94403.1	A-94404.1	HDV3
AD-45039.1	0.931	0.888	A-94405.1	A-94406.1	HDV3

雙鏈名	10nM 平均 KD	0.1nM 平均 KD	正義股	反義股	支序群
AD-45044.1	0.912	0.905	A-94407.1	A-94408.1	HDV3
AD-45049.1	0.976	0.980	A-94409.1	A-94410.1	HDV3
AD-45054.1	0.929	0.896	A-94411.1	A-94412.1	HDV3
AD-45017.1	0.977	0.974	A-94413.1	A-94414.1	HDV3
AD-45023.1	0.887	0.878	A-94415.1	A-94416.1	HDV3
AD-45035.1	0.915	0.928	A-94419.1	A-94420.1	HDV3
AD-45040.1	1.671	0.934	A-94421.1	A-94422.1	HDV3
AD-45050.1	0.878	0.963	A-94425.1	A-94426.1	HDV3
AD-45055.1	0.926	0.873	A-94427.1	A-94428.1	HDV3
AD-45018.1	0.912	0.976	A-94429.1	A-94430.1	HDV3
AD-45024.1	0.873	0.884	A-94431.1	A-94432.1	HDV3
AD-45030.1	0.909	0.937	A-94433.1	A-94434.1	HDV3

【0586】

實施例 5. 以 HBV 為靶向之額外 siRNA 雙鏈的合成及體外篩選

如上揭者設計並合成以 HBV 基因組為靶向之額外 siRNA 分子。額外之未經修飾之 HBV 正義及反義股序列的詳細列述係顯示於表 14 中，且經修飾之 HBV 正義及反義股序列係顯示於表 15 中。

表14. HBV dsRNA之未經修飾的正義及反義股序列

雙鏈名	正義 ID	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義 ID	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65381	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1563	A-131904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1574
AD-66019	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1564	A-131904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1575
AD-65375	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1565	A-130364.7	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1576
AD-65427	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUCACCCUCUA	1566	A-131905.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUJU	1577
AD-66110	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUCACCCUCUA	1567	A-131905.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUJU	1578
AD-65421	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUCACCCUCUA	1568	A-130442.6	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUJU	1579
AD-65407	A-130371.12	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUJU	1569	A-130372.5	AAUUAGAGAGAUCCACCAGCAG	1580
AD-65377	A-130384.4	CGUGGUGGUCTUCUCUAAAUAJU	1570	A-130748.3	AAUUAGAGAGAUCCACCAGCUJU	1581
AD-65409	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1571	A-131906.1	UAAAAUUAGAGAGAUCCACCAC	1582
AD-66111	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1572	A-131906.1	UAAAAUUAGAGAGAUCCACCAC	1583
AD-65403	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1573	A-130389.4	UAAAAUUAGAGAGAUCCACCAC	1584

表15. HBV dsRNA之經修飾的正義及反義股序列

雙鏈名	正義 ID	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義 ID	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65381	A-130366.9	uscsguGfgUfGfGfacuucucuaL96	1585	A-131904.1	<u>P</u> usGfsagaGfaAfGfucaCfcAfegasusu	1596
AD-66019	A-130366.9	uscsguGfgUfGfGfacuucucuaL96	1586	A-131904.1	<u>V</u> <u>P</u> usGfsagaGfaAfGfucaCfcAfegasusu	1597
AD-65375	A-130366.9	uscsguGfgUfGfGfacuucucuaL96	1587	A-130364.7	usGfsagaGfaAfGfucaCfcAfegasusu	1598
AD-65427	A-130441.7	gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucuaL96	1588	A-131905.1	<u>P</u> usAfsagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1599
AD-66110	A-130441.7	gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucuaL96	1589	A-131905.1	<u>V</u> <u>P</u> usAfsagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1600
AD-65421	A-130441.7	gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucuaL96	1590	A-130442.6	usAfsagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1601
AD-65407	A-130371.12	csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauuL96	1591	A-130372.5	asAfsuugAfgAfgAfguAfcAfccagcsasg	1602
AD-65377	A-130384.4	csgsuggudGguedTucucuaaaauL96	1592	A-130748.3	asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu	1603
AD-65409	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcaAfuuuuL96	1593	A-131906.1	<u>P</u> usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1604
AD-66111	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcaAfuuuuL96	1594	A-131906.1	<u>V</u> <u>P</u> usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1605
AD-65403	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcaAfuuuuL96	1595	A-130389.4	usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1606

【0587】 如上揭者，使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗施

行此等 iRNA 雙鏈的初步單劑篩選。在以培育之 HBV iRNA 轉染之 Cos7 細胞中的此篩選結果係顯示於表 16 中。資料係表現為 24 小時剩餘 mRNA 相對於負對照之百分比。

表 16. 使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗之 Cos7 細胞中的 HBV 單劑初步篩選

雙螢光素酶初步篩選					
於 24 hr 之剩餘信息 %					DRC ED50
雙鏈 ID	50 nM	STDEV	1 nM	STDEV	(nM)
AD-65381	9.3	0.24	15.6	0.77	0.019
AD-66019	ND	ND	ND	ND	ND
AD-65375	24.2	0.36	71.4	0.69	無 ED50
AD-65427	28.8	1.60	41.0	1.73	0.117
AD-66110	ND	ND	ND	ND	ND
AD-65421	47.6	3.49	85.5	4.76	無 ED50
AD-65407	14.3	0.52	25.3	2.11	0.038
AD-65377	21.8	0.31	37.9	1.12	0.130
AD-65409	9.5	0.41	13.2	0.71	0.013
AD-66111	ND	ND	ND	ND	ND
AD-65403	12.6	0.50	37.2	2.31	0.069

ND—未測試

【0588】 亦如上述者使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗分

析測試此等雙鏈對於令病毒 RNA 沉默之劑量響應。此等試驗中使用之雙鏈的劑量係 50 nM、8.333333333 nM、1.388888889 nM、0.231481481 nM、0.038580247 nM、0.006430041 nM、0.001071674 nM、0.000178612 nM、 2.97687×10^{-5} nM、 4.96145×10^{-6} nM、 8.26909×10^{-7} nM、及 1.37818×10^{-7} nM，其係表示此等雙鏈自 50 nM 起始之 1 比 6 倍逐級稀釋的 12 個劑量。在以指定之 HBV iRNA 轉染之 Cos7 細胞內的篩選結果係顯示於表 17 中。資料係表現為 24 小時剩餘 mRNA 相對於負對照的百分比。

表 17. 使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗於 Cos7 細胞內的劑量響應篩選

雙螢光素酶 HBV 報導細胞									
24 小時 IC50 (nM)									
雙鏈 ID	試驗 1	試驗 2	試驗 3	試驗 4	試驗 5	試驗 6	試驗 7	平均 ¹	標準偏差
AD-65381	0.019	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.019	
AD-66019	ND	0.021	0.021	0.016	0.026	0.019	0.031	0.022	0.005
AD-65375	UD	0.215	0.149	0.081	0.246	0.138	0.276	0.184	0.074
AD-65407	0.038	0.045	0.051	0.021	0.050	0.056	0.068	0.047	0.015
AD-65377	0.130	0.029	0.046	0.087	0.096	0.146	0.090	0.089	0.042
AD-65409	0.013	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.013	
AD-66111	ND	0.018	0.013	0.012	0.018	0.021	0.033	0.019	0.007
AD-65403	0.069	0.044	0.033	0.039	0.042	0.046	0.062	0.048	0.013
AD-65427	0.017	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.117	
AD-66110	ND	0.238	0.296	0.145	0.157	0.161	ND	0.199	0.065
AD-65421	UD	1.219	1.385	2.254	0.799	2.906	ND	1.713	0.852

¹ 來自 5 至 7 個生物學副本之三次平行試驗的平均值

ND— 未測試

【0589】 亦試驗此等雙鏈之體外效能及潛力。特別地，測定此等雙鏈對於令經轉染之 HepG2.2.15 及 Hep3B 細胞溶解產物中病毒 RNA 沉默及令 HepG2.2.15 細胞上清液中 HBsAg 沉默的劑量響應。細胞係以自 50 nM 至 1×10^{-7} nM 範圍之 12 個獨立劑量轉染，於轉染 72 小時後，使用引物 / 探針對測定病毒 RNA 之含量以偵檢 P ORF 及 / 或 S ORF。使用 ELISA 試驗測定 HBsAg 之含量。

【0590】 使用指定之雙鏈令 P ORF 病毒 RNA 於 HepG2.2.15 細胞中沉默的結果係提供於表 18 中。使用指定之雙鏈令 S ORF 病毒 RNA 於 HepG2.2.15 細胞中沉默的結果係提供於表 19 中。HBsAg 於 HepG2.2.15 中沉默的結果係提供於表 20 中。

【0591】 使用指定之雙鏈令 P ORF 病毒 RNA 於 Hep3B 細胞中沉默的結果係提供於表 21 中。

表 18. 於 HepG2.2.15 細胞中之劑量響應篩選

病毒 RNA 於 HepG2.2.15 細胞中沉默								
P-ORF 引物/探針套件								
72 小時 IC50 (nM)								
雙鏈 ID	試驗發展				優化試驗			
					試驗 1	試驗 2	試驗 3	
AD-65381	0.079	0.208	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66019	ND	ND	0.265	0.010	0.022	0.032	0.023	
AD-65375	12.3	UD	UD	UD	0.172	0.257	0.672	
AD-65407	0.247	1.0	0.365	0.109	0.069	0.103	0.095	
AD-65377	1.3	UD	4.9	UD	0.842	0.838	0.615	
AD-65409	0.436	1.0	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66111	ND	ND	0.456	0.030	50	0.294	ND	
AD-65403	9.2	10.4	3.4	UD	0.114	0.384	1.0	
AD-65427	0.007	0.018	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66110	ND	ND	0.012	0.053	0.016	0.010	0.021	
AD-65421	0.069	0.091	0.034	0.006	0.002	0.003	0.007	

ND－未測試

表 19. 於 HepG2.2.15 細胞中之劑量響應篩選

病毒 RNA 於 HepG2.2.15 細胞中沉默								
S-ORF 引物/探針套件								
72 小時 IC50 (nM)								
雙鏈 ID	試驗發展				優化試驗			
					試驗 1	試驗 2	試驗 3	
AD-65381	0.252	0.215	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66019	ND	ND	0.245	0.011	0.009	0.016	0.005	
AD-65375	45	UD	UD	UD	0.124	0.048	0.056	
AD-65407	0.232	0.645	0.577	0.015	0.021	0.023	0.016	
AD-65377	1.4	8.6	UD	UD	0.575	0.483	0.117	
AD-65409	0.433	0.242	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66111	ND	ND	2.1	0.455	ND	0.416	ND	
AD-65403	0.997	0.670	0.668	UD	0.074	0.270	1.1	
AD-65427	0.008	0.018	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66110	ND	ND	0.022	0.050	0.035	0.038	0.020	
AD-65421	0.083	0.097	0.046	0.003	0.003	0.005	0.001	

ND－未進行

表 20. 於 HepG2.2.15 細胞中之劑量響應篩選

HBsAg ELISA	
IC50 (nM)	
雙 鏈 ID	試 驗 1
AD-65381	ND
AD-66019	0.105
AD-65375	1.2
AD-65407	0.102
AD-65377	2.9
AD-65409	ND
AD-66111	0.018
AD-65403	0.064
AD-65427	ND
AD-66110	0.002
AD-65421	0.008

ND－未測試

表 21. 於 Hep3B 細胞內之劑量響應篩選

	Hep3B 細胞篩選		
	DRC ED50		
	P-ORF 引物/探針套件		
雙鏈 ID	P-ORF 運行 1	P-ORF 運行 2	組合
AD-65381	0.239	0.110	0.194
AD-66019	ND	ND	ND
AD-65375	ND	ND	ND
AD-65427	0.023	0.006	0.018
AD-66110	ND	ND	ND
AD-65421	ND	ND	ND
AD-65407	0.140	1.383	0.527
AD-65377	No ED50	No ED50	No ED50
AD-65409	1.807	3.436	2.905
AD-66111	ND	ND	ND
AD-65403	0.511	18.036	5.013

ND—未測試

【0592】 如上揭者，亦使用兩種試驗，即去污溶酶體安定性試驗及胞質液安定性試驗，來分析測試此等雙鏈之體外安定性。此等試驗之結果係提供於表 22 中。

表 22. 24 小時去污溶酶體安定性試驗及胞質液安定性試驗

雙鏈 ID	體外代謝安定性			
	於 24 小時培育後之母體剩餘 %			
	內-溶酶體		胞質液	
	% AS	% SS	% AS	% SS
AD-65381	88	72	68	22
AD-66019	ND	ND	ND	ND
AD-65375	ND	ND	ND	ND
AD-65407	100	120	64	24
AD-65377	99	127	80	67
AD-65409	105	120	86	74
AD-66111	ND	ND	ND	ND
AD-65403	ND	ND	ND	ND
AD-65427	115	80	89	66
AD-66110	ND	ND	ND	ND
AD-65421	ND	ND	ND	ND

【0593】 亦於 HepG2.215 細胞內施行此等雙鏈之多種組合的劑量響應篩選。用於此等試驗之該等雙鏈的劑量係 50 nM、8.333333333 nM、1.388888889 nM、0.231481481 nM、0.038580247 nM、0.006430041 nM、0.001071674 nM、0.000178612 nM、 2.97687×10^{-5} nM、 4.96145×10^{-6} nM、 8.26909×10^{-7} nM、及 $1.37818E \times 10^{-7}$ nM，其係表示此等雙

鏈自 50 nM 起始之 1 比 6 倍逐級稀釋的 12 個劑量。於此等雙鏈轉染 72 小時之後，如上揭者測定病毒 RNA (P ORF 及 S ORF) 之含量及所分泌之 HBsAg 的含量。此等試驗之結果係提供於表 23 中。

表23. 於HepG2.2.15細胞中之72小時HBV單劑篩選

雙鏈 ID	S-ORF2 IC50_A (nM)	S-ORF2 IC50_B (nM)	S-ORF2 IC50_組合 (nM)	P-ORF1 IC50_A (nM)	P-ORF1 IC50_B (nM)	P-ORF1 IC50_組合 (nM)	S Ag ELISA ED50 (nM)
AD-66019/AD-66110	0.0091	0.0017	0.0038	0.0213	0.002	0.0076	0.007482
AD-66019/AD-65421	0.0438	0.2371	0.0131	0.0367	0.0106	0.0204	0.026398
AD-65375/AD-66110	0.0832	1.0896	0.193	0.0377	0.2348	0.2022	0.004174
AD-65375/AD-65421	0.084	0.0475	0.0708	0.0566	0.0388	0.0371	0.030822
AD-65407/AD-66110	0.0387	0.001	0.0083	0.0402	0.0018	0.0116	0.010172
AD-65407/AD-65421	0.0686	0.0062	0.0225	0.0711	0.0177	0.0396	0.066556
AD-65377/AD-66110	0.0634	0.8267	0.6269	0.0477	0.073	0.0618	0.01435
AD-65377/AD-65421	0.1461	0.0468	0.1372	0.1207	0.0088	0.0451	0.03419
AD-66111/AD-66110	0.0382	0.0094	0.0161	0.0292	0.0027	0.0088	0.013155
AD-66111/AD-65421	0.1628	0.0919	0.1579	0.1297	0.0396	0.0722	0.026889
AD-65403/AD-66110	0.0499	0.0094	0.0444	0.0383	0.0164	0.0348	0.003783
AD-65403/AD-65421	0.1011	0.0007	0.0208	0.1118	0.0031	0.0297	0.014569

【 0594 】

實施例 6. 以 HBV 為靶向之額外 siRNA 雙鏈的合成及體外

篩選

如上揭者，設計且合成以 HBV 基因組之 X ORF 為靶向的額外 iRNA 分子。額外未經修飾之 HBV 正義及反義股序列的詳細列述係顯示於表 24 中。額外經修飾之 HBV 正義及反義股序列的詳細列述係顯示於表 25 中。

表24. HBV dsRNA之未經修飾的正義及反義股序列

雙鏈 ID	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡 核苷酸	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65776	A-131859.1	UGUGCACUUCGCUUCACCUCU	1607	A-131860.1	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACACG	1653
AD-65782	A-131877.1	UGCACUUCGCUUCACCUCUGA	1608	A-131878.1	UCAGAGGUGAAGCGAAGUGCACA	1654
AD-65792	A-131865.1	GUGGCACUUCGCUUCACCUCU	1609	A-131866.1	UAGGUGAAGCGAAGUGCACACGG	1655
AD-65781	A-131861.1	CGUGGCACUUCGCUUCACCU	1610	A-131862.1	AGGUGAAGCGAAGUGCACACCGGU	1656
AD-64304	A-128443.6	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	1611	A-128444.5	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	1657
AD-65771	A-131857.1	CCGUGGCACUUCGCUUCACA	1612	A-131858.1	UGUGAAGCGAAGUGCACACGGUC	1658
AD-65758	A-131867.1	CACUUCGCUUCACCUCUGCAA	1613	A-131868.1	UUGCAGAGGUGAAGCGAAGUGCA	1659
AD-65777	A-131875.1	ACUUCGCUUCACCUCUGCACA	1614	A-131876.1	UGUGCAGAGGUGAAGCGAAGUGC	1660
AD-61567	A-123525.2	GGCUGUAGGCAUAAUUGGUA	1615	A-123526.2	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	1661
AD-65772	A-131873.1	UUCGCUUCACCUCUGCACGUA	1616	A-131874.1	UACGUGCAGAGGUGAAGCGAAGU	1662
AD-65767	A-131871.1	UCGCUUACCCUCUGCACGUA	1617	A-131872.1	UGACGUGCAGAGGUGAAGCGAAG	1663
AD-65763	A-131869.1	CUUCGCUUACCCUCUGCACGU	1618	A-131870.1	ACGUGCAGAGGUGAAGCGAAGUG	1664
AD-64281	A-128395.3	CCCCGUCUGGCCUUCUCAUA	1619	A-128396.2	UAUGAGAAGGCACAGACGGGGAG	1665
AD-64311	A-128391.3	CCGUCUGUGCCUUCUCAUCUA	1620	A-128392.2	UAGAUGAGAAGGCACAGACGGGG	1666
AD-65790	A-131837.1	CCAGCACCAUGCAACUUUUA	1621	A-131838.1	UAAAAGUUUGCAUGGUCUGGUG	1667
AD-65761	A-131841.1	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1622	A-131842.1	AAAAGUUUGCAUGGUCUGGUGCG	1668
AD-65786	A-131849.1	CACCAUGCAACUUUUCACCU	1623	A-131850.1	AGGUGAAAAGUUUGCAUGGUGCU	1669
AD-65785	A-131835.1	CA AUGUCAACGACCGACCUUA	1624	A-131836.1	UAAGGUCGGUCUGGUUGACA UUGCA	1670
AD-65787	A-131863.1	CGCUUCACCCUCUGCACGUCGA	1625	A-131864.1	UCGACGUGCAGAGGUGAAGCGAA	1671
AD-65770	A-131845.1	ACCUAGAGGCAUACUUCAAAG	1626	A-131846.1	CUUUGAAGUAUGCCUCAAGGUCG	1672

雙鏈 ID	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡 核甘酸	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65766	A-131843.1	CCGACCUUGAGGCAUACUUA	1627	A-131844.1	UGAAGUAUAGCCUCAAGGUCGGUC	1673
AD-61555	A-123521.2	GACCUUGAGGCAUACUCAA	1628	A-123522.2	UUUGAAGUAUGCCUCAAGGUCCG	1674
AD-65762	A-131855.1	ACCGACCUUGAGGCAUACUUA	1629	A-131856.1	UAAGUAUGCCUCAAGGUCGGUCG	1675
AD-65755	A-131827.1	UCGCAUGGAGACCAACGUGAA	1630	A-131828.1	UUCACGGUGGUCUCCAUUGCGACG	1676
AD-65788	A-131811.1	UUACAUAAAGAGACUCUUGGA	1631	A-131812.1	UCCAAGAGUCCUCUUAUGUAAGA	1677
AD-65768	A-131803.1	UCUJACAUAAAGAGGACUCUUA	1632	A-131804.1	UAAGAGUCCUCUUAUGUAAGACC	1678
AD-61561	A-123523.2	ACUUCAAAAGACUGUUUGUUUA	1633	A-123524.2	UAAACAAACAGUCUUUUGAAGUAU	1679
AD-65764	A-131801.1	UACUUCAAAGACUGUUUGUUU	1634	A-131802.1	AAACAAACAGUCUUUUGAAGUAUG	1680
AD-65753	A-131799.1	AUACUUCAAAGACUGUUUGUU	1635	A-131800.1	AACAAACAGUCUUUUGAAGUAUGC	1681
AD-65765	A-131817.1	UUGUUUAAAGACUGGGAGGAA	1636	A-131818.1	UUCUCCAGUCUUUAAACAAC	1682
AD-65769	A-131819.1	GCAUACUUCAAAGACUGUUUA	1637	A-131820.1	UAAACAGUCUUUUGAAGUAUGCCU	1683
AD-65759	A-131815.1	CAAAGACUGUUUGUUUAAAGA	1638	A-131816.1	UCUUUAAACAACAGUCUUUUGAA	1684
AD-65774	A-131831.1	AGACUGUUUGUUUAAAGACUA	1639	A-131832.1	UAGUCUUUAAACAACAGUCUUU	1685
AD-65778	A-131807.1	GUUUGUUUAAAGACUGGGAGA	1640	A-131808.1	UCUCCAGUCUUUAAACAACAG	1686
AD-65773	A-131805.1	GGGGAGGAGAUUAGAUUAA	1641	A-131806.1	UUUAAUCUAAUCUCCUCCCCCAA	1687
AD-65789	A-131825.1	GGGAGGAGAUUAGAUUAAAG	1642	A-131826.1	CUUUAUCUAAUCUCCUCCCCCA	1688
AD-65783	A-131809.1	GUUGGGGAGGAGAUUAGAUU	1643	A-131810.1	AAUCUAAUCUCCUCCCCCAACUC	1689
AD-65754	A-131813.1	UUGGGGAGGAGAUUAGAUUA	1644	A-131814.1	UAUCUAAUCUCCUCCCCCAACU	1690
AD-65779	A-131821.1	GGGAGGAGAUUAGAUUAAAGA	1645	A-131822.1	UCUUUAAUCUAAUCUCCUCCCC	1691
AD-65791	A-131851.1	UUAGAUUAAAGGUCUUUGUA	1646	A-131852.1	UUACAAAGACCUUUAUUAUCUAUC	1692
AD-65760	A-131829.1	UAGAUUAAAGGUCUUUGUACU	1647	A-131830.1	AGUACAAAGACCUUUAUUAUCUAU	1693
AD-65784	A-131823.1	AUUAGAUUAAAGGUCUUUGUA	1648	A-131824.1	UACAAAGACCUUUAUUAUCUAUCU	1694
AD-65757	A-131853.1	GAGGAGAUUAGAUUAAAGGUA	1649	A-131854.1	UACCUUUAAUCUAAUCUCCUCCC	1695
AD-65775	A-131847.1	GGACUCUUGGACUCUCUGCAA	1650	A-131848.1	UUGCAGAGAGUCCAAAGAGUCCUC	1696
AD-65780	A-131833.1	ACUCUUGGACUCUCUGCAAUA	1651	A-131834.1	UAUUGCAGAGAGUCCAAAGAGUCC	1697

雙鏈 ID	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡 核苷酸	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65756	A-131839.1	AGAUUAAAAGGUCUUUGUACUA	1652	A-131840.1	UAGUACAAAGACCUUUAUUCUAA	1698

表25. HBV dsRNA之經修飾的正義及反義股序列

雙鏈 ID	正義寡核 核苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡 核苷酸	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65776	A-131859.1	UfsgsUfgCfaCfuUfcGfcUfuCfaCfcUfcUfL96	1699	A-131860.1	asGfsaGfgUfgAfaGfcgaAfgUfgCfaCfascsg	1745
AD-65782	A-131877.1	UfsgsCfaCfuUfcGfcUfuCfaCfcUfcUfgAfl96	1700	A-131878.1	usCfsaGfaGfgUfgAfagcGfaAfgUfgCfascsa	1746
AD-65792	A-131865.1	GfsusGfuGfcAfcUfUfcGfcUfcAfcCfuAfl96	1701	A-131866.1	usAfsGfuGfaAfgCf'gaaGfuGfcAfcAfcsgsg	1747
AD-65781	A-131861.1	CfsgsUfgUfgCfaCfuUfcGfcUfuCfaCfcUfL96	1702	A-131862.1	asGfsgUfgAfaGfcGfaagUfgCfaCfaCfsggsu	1748
AD-64304	A-128443.6	GfsusGfcAfcUfuCfGfcCfuUfcAfcCfuCfuAfl96	1703	A-128444.5	usAfsGafgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcasc	1749
AD-65771	A-131857.1	CfscsGfuGfuGfcAfcUfuCfGfcCfuUfcAfcAfl96	1704	A-131858.1	usGfsuGfaAfgCfGafaguGfcAfcAfcGfsgusc	1750
AD-65758	A-131867.1	CfsasCfuUfcGfcUfUfcCfaCfcUfcUfgCfaAfl96	1705	A-131868.1	usUfsgCfaGfaGfgUfgaaGfcGfaAfgUfgscsa	1751
AD-65777	A-131875.1	AfscsUfuCfGfcCfuUfcAfcCfuCfuGfcAfcAfl96	1706	A-131876.1	usGfsuGfcAfgAfgGfugaAfgCfGafafugsgsc	1752
AD-61567	A-123525.2	GfsgsCfuGfuAfgGfcCfaAfaAfuUfgGfuAfl96	1707	A-123526.2	usAfsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgCfcsusc	1753
AD-65772	A-131873.1	UfsusCfGfcUfcAfcCfcCfuGfcAfcGfuAfl96	1708	A-131874.1	usAfsCfuGfcAfgAfgguGfaAfgCfGafasgsu	1754
AD-	A-	UfscsGfcUfuCfaCfcUfcUfgCfaCfuUfcAfl96	1709	A-131872.1	usGfsaCfGUfgCfaGfaggUfgAfaGfcGfasasg	1755

雙鏈 ID	正義寡核苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核苷酸	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
65767	131871.1					
AD-65763	A-131869.1	CfsusUfcGfcUfuCfaCfcUfcUfgCfaCfgUfL96	1710	A-131870.1	asCfsgUfgCfaGfaGfgugAfaGfcGfaAfgsusg	1756
AD-64281	A-128395.3	CfscsCfcGfcCfuGfUfGfcCfuUfcUfcAfuAfl96	1711	A-128396.2	usAfsuGfaGfaAfgGfcacAfgAfcGfgGfgsasg	1757
AD-64311	A-128391.3	CfscsGfcCfuGfuGfcCfuUfcUfcAfuCfuAfl96	1712	A-128392.2	usAfsuGfaGfaAfgGfcacAfgAfcGfgsgsg	1758
AD-65790	A-131837.1	CfscsAfgCfaCfcAfuUfGfcAfaCfuUfuAfl96	1713	A-131838.1	usAfsaAfaAfgUfuGfcuGfgUfgCfuGfgsusg	1759
AD-65761	A-131841.1	CfsasCfcAfgCfaCfcAfuGfcAfaCfuUfuUfL96	1714	A-131842.1	asAfsaAfgUfuGfcAfuUfgUfgCfuGfgUfgsesg	1760
AD-65786	A-131849.1	CfsasCfcAfuGfcAfaCfuUfuUfuCfaCfcUfL96	1715	A-131850.1	asGfsgUfgAfaAfaAfguuGfcAfuGfgUfgscsu	1761
AD-65785	A-131835.1	CfsasAfuGfuCfaAfcCfcUfcGfcGfcCfcUfuAfl96	1716	A-131836.1	usAfsaGfgUfcGfgUfcguUfgAfcAfuUfgscsa	1762
AD-65787	A-131863.1	CfsgsCfuUfcAfcCfuCfuGfcAfcGfcCfcUfuAfl96	1717	A-131864.1	usCfsgAfcGfuGfcAfgagGfuGfaAfgCfsgasa	1763
AD-65770	A-131845.1	AfscsCfuUfgAfgGfcAfuAfcUfuCfaAfaGfl96	1718	A-131846.1	csUfsuUfgAfaGfuAfuGfcCfuCfaAfgGfscsg	1764
AD-65766	A-131843.1	CfscsGfaCfcUfuGfaAfgCfaUfaCfuUfcAfl96	1719	A-131844.1	usGfsaAfgUfaUfgCfcucAfaGfgUfcGfgsusc	1765
AD-61555	A-123521.2	GfsasCfcUfuGfaGfcCfaUfaCfuUfcAfaAfl96	1720	A-123522.2	usUfsuGfaAfgUfaUfgccUfcAfaGfgUfcsosg	1766
AD-65762	A-131855.1	AfscsCfcAfcCfuUfgAfgGfcAfuAfcUfuAfl96	1721	A-131856.1	usAfsaGfuAfuGfcCfucaAfgGfuCfcGfscsg	1767
AD-65755	A-131827.1	UfscsGfcAfuGfgAfgAfcCfaCfcGfuGfaAfl96	1722	A-131828.1	usUfscAfcGfgUfgGfucuCfcAfuGfcGfscsg	1768
AD-65788	A-131811.1	UfsusAfcAfuAfaGfaGfgAfcUfcUfuGfgAfl96	1723	A-131812.1	usCfscAfaGfaGfuCfcucUfuAfuGfuAfasgsa	1769

雙鏈 ID	正義寡核苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核苷酸	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65768	A-131803.1	UfscsUfuAfcAfuAfaAfaGfaGfaGfaAfcUfcUfuAfl96	1724	A-131804.1	usAfsaGfaGfuCfcUfcuuAfuGfuAfaGfascsc	1770
AD-61561	A-123523.2	AfscsUfuCfaAfaGfaAfcUfuGfuUfuAfl96	1725	A-123524.2	usAfsaAfcAfaAfcAfgucUfuUfgAfaGfusasu	1771
AD-65764	A-131801.1	UfsasCfuUfcAfaAfaGfaAfcUfuUfgUfuUfl96	1726	A-131802.1	asAfsaCfaAfaCfaGfucuUfuGfaAfgUfasusg	1772
AD-65753	A-131799.1	AfsusAfcUfuCfaAfaAfaGfaCfuGfuUfuGfuUfl96	1727	A-131800.1	asAfsaAfaAfcAfgUfcuuUfgAfaGfuAfusgsc	1773
AD-65765	A-131817.1	UfsusGfuUfuAfaAfaAfaGfaAfcUfgGfgAfgAfl96	1728	A-131818.1	usUfscCfuCfcCfaGfucuUfuAfaAfcAfasasc	1774
AD-65769	A-131819.1	GfscsAfuAfcUfuCfaAfaAfaGfaCfuGfuUfuAfl96	1729	A-131820.1	usAfsaAfcAfgUfcUfuugAfaGfuAfuGfcscsu	1775
AD-65759	A-131815.1	CfsasAfaGfaCfuGfuUfuGfuUfuAfaAfgAfl96	1730	A-131816.1	usCfsuUfuAfaAfcAfaacAfgUfcUfuUfgsasa	1776
AD-65774	A-131831.1	AfsgsAfcUfgUfuUfgUfuUfaAfaGfaCfuAfl96	1731	A-131832.1	usAfsaUfcUfuUfaAfaAfaCfaGfuCfususu	1777
AD-65778	A-131807.1	GfsusUfuGfuUfuAfaAfaAfaAfcUfgGfgAfgAfl96	1732	A-131808.1	usCfsuCfcCfaGfuCfuuuAfaAfcAfaAfcasag	1778
AD-65773	A-131805.1	GfsgsGfgGfaGfaGfaUfuAfaGfaUfuAfaAfl96	1733	A-131806.1	usUfsuAfaUfcUfaAfuCfcUfcCfcCfcsasa	1779
AD-65789	A-131825.1	GfsgsGfgAfgGfaGfaUfuAfaAfaUfuAfaGfaUfuAfaAfl96	1734	A-131826.1	csUfsuUfaAfuCfuAfaucUfcCfcCfcCfcsasa	1780
AD-65783	A-131809.1	GfsusUfgGfgGfgAfgGfaGfaUfuAfgAfuUfl96	1735	A-131810.1	asAfsuCfuAfaUfcUfcuUfcCfcCfaAfcusc	1781
AD-65754	A-131813.1	UfsusGfgGfgGfaGfaAfuUfaGfaUfuAfaAfl96	1736	A-131814.1	usAfsaUfcUfaAfuCfuUfcCfcCfcAfascsu	1782
AD-65779	A-131821.1	GfsgsGfaGfgAfgAfuUfaGfaUfuAfaAfgAfl96	1737	A-131822.1	usCfsuUfuAfaUfcUfaauCfuCfcUfcCfcsesc	1783
AD-65791	A-131851.1	UfsusAfgAfuUfaAfaAfaGfgUfcUfuUfgUfaAfl96	1738	A-131852.1	usUfsaCfaAfaGfaCfcuuUfaAfuCfuAfasusc	1784

雙鏈 ID	正義寡核苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核苷酸	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-65760	A-131829.1	UfsasGfaUfuAfaAfGfGfuCfuUfuGfuAfcUfL96	1739	A-131830.1	asGfsuAfcAfaAfgAfcuUfuAfaUfcUfasasu	1785
AD-65784	A-131823.1	AfsusUfaGfaUfuAfaAfAfgGfuCfuUfuGfuAfl96	1740	A-131824.1	usApscAfaAfgAfcCfuuuAfaUfcUfaAfuscus	1786
AD-65757	A-131853.1	GfsasGfgAfgAfuUfaAfGfaUfuAfaAfgGfuAfl96	1741	A-131854.1	usApscCfuUfuAfaUfcuaAfuCfcUfcscsc	1787
AD-65775	A-131847.1	GfsgsAfcUfcUfuGfGfAfcUfcUfcUfgCfaAfl96	1742	A-131848.1	usUfsgCfaGfaGfaGfuuccAfaGfaGfuCfcsusc	1788
AD-65780	A-131833.1	AfscsUfcUfuGfgAfcUfcUfcUfgCfaAfuAfl96	1743	A-131834.1	usAfsuUfgCfaGfaGfaguCfcAfaGfaGfuscsc	1789
AD-65756	A-131839.1	AfsgsAfuUfaAfaGfGfUfcUfuUfgUfaCfuAfl96	1744	A-131840.1	usAfsuUfaCfaAfaGfaccUfuUfaAfuCfusasa	1790

【0595】 使用上揭之 Dual-Glo® 螢光素酶試驗於

Cos7 細胞內以 1 nm 及 50 nm 施行此等雙鏈的單劑篩選。
該等試驗之結果係提供於表 26 中。

表 26. 使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗之 HBV 單劑篩選

雙鏈 ID	50 nM	STDEV	1 nM	STDEV
AD-65776	20.11	4.21	40.79	1.89
AD-65782	26.31	3.10	61.07	9.16
AD-65792	43.31	5.24	61.09	6.02
AD-65781	25.77	3.66	39.63	2.87
AD-64304	18.87	1.26	29.72	3.37
AD-65771	17.16	1.78	37.55	2.20
AD-65758	31.74	8.26	65.77	11.05
AD-65777	59.76	11.15	77.63	5.14
AD-61567	17.69	5.29	26.45	5.66
AD-65772	58.07	9.67	75.66	4.92
AD-65767	29.65	1.60	39.64	4.36
AD-65763	25.10	5.77	47.78	9.99
AD-64281	39.07	6.80	51.46	4.19
AD-64311	20.51	1.96	37.80	3.53
AD-65790	50.41	7.00	70.30	1.95
AD-65761	13.30	4.38	21.14	3.49
AD-65786	12.45	3.51	22.62	0.33
AD-65785	36.87	6.04	51.49	4.18
AD-65787	27.97	5.73	48.18	7.65
AD-65770	22.67	5.39	41.48	8.52
AD-65766	31.44	3.35	50.25	0.45
AD-61555	18.43	10.83	22.61	0.57

雙鏈 ID	50 nM	STDEV	1 nM	STDEV
AD-65762	18.87	4.86	34.94	4.81
AD-65755	47.03	9.38	83.19	9.68
AD-65788	35.85	10.13	58.07	4.78
AD-65768	24.02	2.49	28.55	2.53
AD-61561	8.11	1.29	14.26	2.27
AD-65764	16.89	3.99	29.10	1.03
AD-65753	19.10	2.87	29.79	5.26
AD-65765	55.40	10.72	76.93	8.79
AD-65769	19.24	4.47	23.18	2.54
AD-65759	48.86	4.81	87.31	13.75
AD-65774	102.27	12.33	100.79	3.24
AD-65778	64.39	2.60	80.67	2.59
AD-65773	72.64	7.87	80.80	4.83
AD-65789	73.59	4.35	94.72	3.32
AD-65783	54.41	7.15	84.46	4.32
AD-65754	62.51	4.12	102.63	21.42
AD-65779	47.40	7.51	76.20	2.05
AD-65791	12.09	0.70	19.19	3.46
AD-65760	13.50	4.84	25.37	2.09
AD-65784	19.84	1.27	31.04	3.49
AD-65757	22.66	3.97	24.50	5.81
AD-65775	47.78	3.30	58.81	3.05
AD-65780	29.10	2.87	42.85	2.73
AD-65756	10.49	1.62	19.95	2.58

【0596】 基於此等試驗，選擇以 HBV X ORF 之 5 個

位點(GenBank 登錄號 NC_003977.1 之核苷酸 1551、1577、1580、1806 及 1812)為靶向的 RNAi 劑用於引導優化，且設計並合成額外之劑。如上揭者，於體外試驗中評估此等額外之劑。以 HBV X ORF 為靶向之額外未經修飾之正義及反義股序列的詳細列述係顯示於表 27 中。以 HBV X ORF 為靶向之額外經修飾之正義及反義股序列的詳細列述係顯示於表 28 中。

【0597】 亦使用 AAV-HBV 小鼠模型評估此等 iRNA 劑之體內效能(參見，如，Yang, et al. (2014) Cell and Mol Immunol 11:71)。該小鼠模型係在以攜帶可複製 HBV 基因組之重組腺伴隨病毒(AAV)感染後，顯現持續之 HBV 病毒血症。此等小鼠體內之 HBV 基因的肝臟表現係模擬人體內的 HBV 感染，且此等小鼠係顯現藉由 ALT 含量增加、纖維化及脂肪變性證明的顯著之肝臟炎症及肝臟損傷。

【0598】 此等 AAV-HBV 小鼠係經皮下給藥劑量為 3 mg/kg 之單劑 AD-66808、AD-66809、AD-66810、AD-66811、AD-66812、AD-66813、AD-66814、AD-66815、AD-66816、及 AD-66817，且測定給藥前以及給藥 14/15 天後動物血清內之 HBsAg 含量。此等實驗之結果係提供於表 29 中，該結果表明，在單獨給藥此等劑之後，HBsAg 之血清含量下降。表 29 亦提供，使用上揭 Dual-Glo®螢光素酶試驗在以指定之 HBV iRNA 轉染之 Cos7 細胞內進行相同 RNAi 劑的單劑篩選結果。資料係表現為 24 小時 mRNA 剩餘相對於負對照的百分比。

表27. 未經修飾之HBV X ORF正義及反義序列

雙鏈ID	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-66808	GUCUGUGCCUUCUCAUCUA	1791	UAGAUGAGAAAGGCACAGACUU	1801
AD-66809	GUCUGUGCCUUCUCAUCUA	1792	UAGAUGAGAAAGGCACAGACUU	1802
AD-66810	GUGUGCACUUCGCUUCACA	1793	UGUGAAGCGAAGUGCACACUU	1803
AD-66811	GUGUGCACUUCGCUUCACA	1794	UGUGAAGCGAAGUGCACACUU	1804
AD-66812	UGUGCACUUCGCUUCACCCUCU	1795	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACACUU	1805
AD-66813	UGUGCACUUCGCUUCACCCUCU	1796	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACACUU	1806
AD-66814	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1797	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGUU	1807
AD-66815	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1798	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGUU	1808
AD-66816	CACCAUGCAACUUUUUCACCU	1799	AGGUGAAAAGUUUGCAUGGUGUU	1809
AD-66817	CACCAUGCAACUUUUUCACCU	1800	AGGUGAAAAGUUUGCAUGGUGUU	1810

表28. 經修飾之HBV X ORF正義及反義序列

雙鏈ID	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-66808	gsuscuGfuGfCfCfuucucaucuaL96	1811	usAfsgauGfaGfAfaggcAfcAfgacsusu	1821
AD-66809	gsuscuGfuGfCfCfuucucaucuaL96	1812	UfsAfsgauGfaGfAfaggcAfcAfgacsusu	1822
AD-66810	gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96	1813	usGfsugaAfgCfGfaguGfcAfcacsusu	1823

AD-66811	gsusguGfcAfCfUfucguucacaL96	1814	UfsGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	1824
AD-66812	usgsugcaCfuUfCfGfcuucaccucuL96	1815	asGfsaggUfgAfAfgcgaAfgUfgcacasusu	1825
AD-66813	usgsugcaCfuUfCfGfcuucaccucuL96	1816	AfsGfsaggUfgAfAfgcgaAfgUfgcacasusu	1826
AD-66814	csasccagCfaCfCfAfugcaacuL96	1817	asAfsaagUfuGfCfauggUfgCfuggugsusu	1827
AD-66815	csasccagCfaCfCfAfugcaacuL96	1818	AfsAfsaagUfuGfCfauggUfgCfuggugsusu	1828
AD-66816	csasccauGfcAfAfCfuuuuucaccuL96	1819	asGfsgugAfaAfAfaguuGfcAfuggugsusu	1829
AD-66817	csasccauGfcAfAfCfuuuuucaccuL96	1820	AfsGfsgugAfaAfAfaguuGfcAfuggugsusu	1830

表 29.

位 點 (# vRNA ¹)	雙 鏈 ID	體 外 IC50 Luc HBV (nM)	Log10 HBsAg KD 體 內 @3 mg/kg
1551	AD-66808	0.187	2.4
(4)	AD-66809	0.014	1.46
1577	AD-66810	0.290	1.7
(4)	AD-66811	0.029	1.3
1580	AD-66812	0.795	2.19
(4)	AD-66813	0.074	>>1.14
1806	AD-66814	0.0002	1.5
(4)	AD-66815	0.0001	>>1.56
1812	AD-66816	0.047	1.61
(4)	AD-66817	0.0001	1.60

¹ 被沉默之病毒 RNA 的數目

【0599】

實施例 6. iRNA 雙鏈之體內篩選

使用上揭之 AAV-HBV 小鼠模型評估引導 iRNA 劑子集的體內效能。對 AAV-HBV 小鼠給藥 3 mg/kg 之單劑 AD-66019、AD-65375、AD-65047、AD-65377、AD-66111、AD-65421、或 AD-66110，且於給藥前及給藥 5 天後及 10 天後，測定該等動物血清內之 HBsAg 含量。作為對照，對 AAV-HBV 小鼠給藥 3 mg/kg 之以小鼠/大鼠轉甲狀腺素蛋白

(mrTTR)為靶向的單劑 dsRNA。此等實驗之結果表明，在單獨給藥此等劑之後，HBsAg 之血清含量下降。

【0600】 在給藥 3 mg/kg 之單劑 5 天及 10 天後，測定給藥前 HBsAg 剩餘的百分比。在給藥 5 天及 10 天後，皆觀察到 HBsA 之顯著下降，下降值為至少 AD-65375、AD-65403、AD-65407、AD-65421、AD-66019、及 AD-66111。

【0601】 至少部分地基於上揭體外及體內試驗結果，係選擇令 3 HBV RNA 沉默之 AD-65403 以及令 X 基因沉默之 AD-66810，進一步分析其在 HBV 單一療法或組合療法中的用途。

【0602】 於 HBV 感染之 AAV-HBV 小鼠模型中，3 mg/kg 之單劑 AD-65403 係達成潛力及對 HBsAg 之具體減量。特別地，3 mg/kg 之皮下單劑 AD-65403 係對 HBsAg 含量達成高達 3.9 log10 之降低，且在給藥單劑 5 至 10 天後，HBsAg 平均降低 1.8 log10。

【0603】 於 HBV 感染之 AAV-HBV 小鼠模型中，0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、或 9 mg/kg 單劑之 AD-66810 係達成潛力及對 HBsAg 之具體減量，尤其是較高劑量之 AD-66810。

【0604】 於 HBV 感染之 AAV-HBV 小鼠模型中，每週以 3 mg/kg 給藥三次 AD-66810，係於超過 4 個月之期間內達成潛力及對 HBsAg 之具體減量。

【0605】

實施例 7. 以 HDV 為靶向之額外 iRNA 雙鏈的體外篩選

體外篩選：

細胞培養及轉染：

Cos7 細胞(ATCC, Manassas, VA)係於 37°C、5% CO₂ 氣氛下、以 10% FBS 補充之 DMEM (ATCC)中生長至接近合流，再藉由胰蛋白酶化作用自該板釋放。使用 Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 11668-019)，將在含有 HDV AY633627 衍生序列(表 30)之 psiCHECK2 質體中生成的 Dual-Glo®螢光素酶建構物轉染至 4 x 10³ 細胞內。對於 384 孔板之每孔，0.15 μl 之 Lipofectamine、4 ng 之載體、及適宜量之表 32 中提供之一種經修飾之 siRNA 劑混合於 15 μl 最終體積的 Opti-MEM 中，並令該複合物於室溫放置 15 分鐘。接著，該混合物係隨後以細胞之懸浮液補充 (35 μl，於完全介質中)。於進行螢光素酶量測之前，細胞係經培育 48 小時。

【0606】 提供於表 32 中的該等劑之未經修飾序列係提供於表 3 中，該等序列係如上揭者合成。

【0607】

Dual-Glo®螢光素酶試驗

使用 Dual-Glo®螢光素酶試驗 (Promega, Madison, Wisconsin, #E2980)量測螢火蟲(轉染對照)及 Renilla(融合至 HBV 靶標序列)螢光素酶。首先，自細胞移除培養基。隨後，藉由每孔加入 10 μl 之完全培養基與 10 μl 之 Dual-Glo®螢光素酶試劑的混合物而量測螢火蟲螢光素酶活性。該混合物於室溫培育 10 至 15 分鐘，再於 Spectramax

(Molecular Devices)上量測發光(500 nm)以偵檢螢火蟲螢光素酶訊號。藉由下述者量測 Renilla 螢光素酶活性：將 10 μ l 之室溫 Dual-Glo® Stop & Glo®試劑加入每一孔中，並將該板培育 10 至 15 分鐘，再次量測發光以測定 Renilla 螢光素酶訊號。該 Dual-Glo® Stop & Glo®試劑係淬滅螢火蟲螢光素酶訊號並維持 Renilla 螢光素酶反應之發光。藉由將每孔之 Renilla (HDV)訊號與每孔之標準化螢火蟲(對照)訊號比較而測定 siRNA 活性。隨後，相對於以相同載體轉染但未經 siRNA 處理之細胞(假)而評估 siRNA 活性之規模。全部轉染係以 n 為 2 或更大者進行。藉由上揭方法測定，足以將相關 Renilla 螢光素酶表現抑制 50% (IC50)之 siRNA 濃度係一定範圍之濃度(40 fM 至 10 nM)。

【0608】 單劑量篩選之結果係提供於表 33 中，且劑量響應篩選之結果係提供於表 34 中。

表30. 用於螢光素酶質體中之HDV序列

載體名	HDV 序列
psiCHECK2- HDV- 反基因組	GCGATCGCCTCGAACTTGGGCGGCGAGTCCAGCAGTCTCCTCTTTATCAGAAAAGAGTAAGA GCACTGAGGACTGCCGCCTCTTGTCGAGATGAGCCGGTCCGAGTTGAAGAAGAAGCGCGATG GAAGAGAAGATATTCTCGAGAAGTGGGTGAGTGGAAGAAAGAAAGCGGAGGAACTCGAGAGG GATCTCCGGAAGACAAAGAAGAAGATCAAGAACTTGAGGTCGAAAATCCCTGGCTGGGAAA CATCAAAGGAATTCTCGAAAAGAAGGACAGGGATGGAGAGGGGGCTCCCCCGGCGAAGAGGG CCCCGACGGACCAGATGGAGATAGACTCCGGGCCTAGGAAGAGGCCTCTCAGGGGAGGATTC ACCGACAGGGAGAGGCAGGATCACCGACGAAGGAAGGCCCTCGAGAACAAGAAGAAGCAGCT AGCCGCGGGAGGGAAGAGCCTGAGCAAGGAGGAGGAAGAGGAACTCGGAAGGTTGACCCGGG AAGACGAGGAAAGGAAAAGAAGAGTAGCCGCGCCGCGGGTTGGGGGTGTGAACCCCTCGAA GGCGGATCGAGGGGAGCGCCCGGGGGCGGCTTCGTCCCCAGCATGCAAGGAGTCCCGGAGTC CCCCCTTCGCTCGGACGGGGGAGGGGCTGGACATAAGAGGAACCCGGGGATTCCCATAGGATA TACTCTTCCCATCCGATCCACCCTTCTCTCCCAGAGTTGTCGTCCCCAGTGAATAAAGCGG GTTTCCACTCACAGGTTACCGTCTCGCGTCCTTCTTTCCCTCTTCGGGTCCGCATGGCATCT CCACCTCCTCGCGGTCCGACCTGGGCATCCGAAGGAGGACGCACGTCCACTCGGATGGCTAA GGGAGAGCCACTTTTCTCTCGATTCTCTATCGGAATCTAGAGAGATTTGTGGGTCCCATTCTG CCATTACCGAGGGGACGGTCCCCCTCGGAATGTTGCCAGCCGGCGCCAGCGAGGAGGCTGGG ACCATGCCGGCCATCAGGTAAGAAAGGATGGAACGCGGACCTGCAGAGTGGGGTCCCGCCA TTCCTGGGCGACCCCTTGGGGGGGAGTCGGAATCGAGCATCGGGAAGGGCATCCCATGGCTC CACTGGTCCCCGGTGTTCACAGCACCCCTCCGGTCACTTTCGAAGGGGTCCGGGGTCCCG CTAGATGGGGACGATAAGTCGAGTTCCCCGGGATAAGCCTCACTCGTCCCCTCTCGGGGGG GGAACACCCACCGGCTAGCCCCGTTGCTTCTTTGCTTTCCTCCTCGCTTCGGTCTCCCCCT ACTCCTAGCATCTCCTCCTATCGCTATGGCCTTACTCCTACCGCTCGAAGCGCCTCTGTTCG CTGAAGGGGTCTCTGGAGGTGATTTCTCTGCTCATCTCCGAGTGTGTTCTCCCTCTGGTG TTCTCAACCCTTCGGCCGGAGTGCTCTCCAACTTGGGCGTCGGGCCTTTCGGATCGGGGG GCCCCCCTTCTCTTCCATCTGTCTCTTTCCTTCCGAGATGTCTCCAGCGTTATGGGGA AAGCTTCGACTCTTGTAATTCTCTTTGGCCTTCTTGGGAGACATCTCCTCGGCGTTCCAAT ACTCTTTACCACTTTACCCTCTCGGGCACTGATCCTTCCCCCGGACTCTTCGCTCGGAA TTGGCCCATGGCGGCCGC (SEQ ID NO: 1835)

psiCHECK2- HDV- 基因組	GCGATCGCCATGGGCCAATTCCGAGCGAAGAGTCCGCGGGGAAGGATCAGTGCCCGAGAGG GGTAAAGTGGTAAAGAGTATTGGAACGCCGAGGAGATGTCTCCCAAGAAGGCCAAAAGAGAA TACAAGAGTCGGAAGCTTTCCCCATAACGCTGGAGACATCTCGGAAGGGGAAAGAGGACAGA TGGAAGAGAAGGGGGGGCCCCCGATCCGAAAGGCCCGACGCCAAGTTTGAGAGCACTC CGGCCGAAGGGTTGAGAACACCAGAGGGAGGAACACACTCGGAGATGAGCAGAGAAATCACC TCCAGAGGACCCCTTCAGCGAACAGAGGCGCTTCGAGCGGTAGGAGTAAGGCCATAGCGATA GGAGGAGATGCTAGGAGTAGGGGGAGACCGAAGCGAGGAGGAAAGCAAAGAAAGCAACGGGG CTAGCCGGTGGGTGTTCCGCCCCCGAGAGGGGACGAGTGAGGCTTATCCCGGGAACTCGA CTTATCGTCCCCATCTAGCGGGACCCCGACCCCTTCGAAAGTGACCGGAGGGGGTGCTGG GAACACCGGGGACCAGTGGAGCCATGGGATGCCCTTCCCGATGCTCGATTCCGACTCCCCC CCAAGGGTCGCCCAGGAATGGCGGGACCCCACTCTGCAGGGTCCGCGTTCATCCTTTCTTA CCTGATGGCCGGCATGGTCCCAGCCTCCTCGCTGGCGCCGGCTGGGCAACATTCCGAGGGGA CCGTCCCCCTCGGTAATGGCGAATGGGACCCACAAATCTCTCTAGATTCCGATAGAGAACTCGA GAGAAAAGTGGCTCTCCCTTAGCCATCCGAGTGGACGTGCGTCCTCCTTCGGATGCCAAGGT CGGACCGCGAGGAGGTGGAGATGCCATGCCGACCCGAAGAGGAAAGAAGGACGCGAGACGGT GAACCTGTGAGTGGAAACCCGCTTTATTCACTGGGGACGACAACTCTGGGGAGAGAAGGGTG GATCGGATGGGAAGAGTATATCCTATGGGAATCCCCGGGTTCCTCTTATGTCCAGCCCCCTCC CCCGTCCGAGCGAAGGGGGACTCCGGGACTCCTTGATGCTGGGGACGAAGCCGCCCCCGGG CGCTCCCCCTCGATCCGCCTTCGAGGGGGTTACACCCCCAACC CGCGGGCCGGCTACTCTTC TTTTCTTTCTCGTCTTCCCGGTCAACCTTCCGAGTTCCTCTTCTCCTCCTTGCTCAGG CTCTTCCCTCCCGCGCTAGCTGCTTCTTCTGTTCTCGAGGGCCTTCCTTCGTCGGTGATC CTGCCTCTCCCTGTGCGTGAATCCTCCCTGAGAGGCCTCTTCTAGGCCCGAGTCTATCT CCATCTGGTCCGTCCGGGCCCTCTTCGCCGGGGAGCCCCCTCTCCATCCCTGTCCTTCTTT CCGAGAATTCTTTGATGTTTCCAGCCAGGGATTTTCGACCTCAAGTTTCTTGATCTTCTT CTTTGCTTCCGGAGATCCCTCTCGAGTTCCTCCGCTTTCTTCTTCCACTCACCCTTCT CGAGAATATCTTCTTCCATCGCGCTTCTTCTTCAACTCGGACCGGCTCATCTCGACAAGA GGCGGCAGTCTCAGTGCTCTTACTCTTTTCTGATAAAGAGGAGACTGCTGGACTCGCCGCG CAAGTTCGAGGCGGCCGC (SEQ ID NO: 1836)
psiCHECK2- HDV- 反基因組熱點	GCGATCGCGAAGACAAAGAAGAAGATCAAGAACTTGAGGTCGAAAATCCCTGGCTGGGAAA CATCAAAGGAATTCTCGGAAAGAAGGACAGGGATGGCGGCCGC (SEQ ID NO: 1837)
psiCHECK2- HDV- 基因組熱點	GCGATCGCCATCCCTGTCCTTCTTTCCGAGAATTCTTTGATGTTTCCAGCCAGGGATTTT CGACCTCAAGTTTCTTGATCTTCTTCTTGTCTTCGCGGCCGC (SEQ ID NO: 1838)

表31. HDV dsRNAs之未修飾的正義股及反義股

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-67176.1	A-134242.1	UCCCAAGAAAGGCCAAAAGAGA	1839	A-134243.1	UCUCUUUUGGCCUUUCUUGGGAGA	2017
AD-67177.1	A-134244.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUU	1840	A-134245.1	AAAGAAGAAGAUAUCAAGAAACUUG	2018
AD-67178.1	A-134246.1	UCUUUUCUGAUAAAGAGGAGA	1841	A-134247.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAAGAGU	2019
AD-67179.1	A-134248.1	AGUGGUAAAAGAGUAUUUGGAAA	1842	A-134249.1	UUUCCAAUACUCUUUUACCAUUU	2020
AD-67180.1	A-134250.1	CUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	1843	A-134251.1	AAGAAGAUCAAGAAACUUGAGGU	2021
AD-67181.1	A-134252.1	AAGGCCAAAAGAGAAUACAAA	1844	A-134253.1	UUUGUAUUUCUCUUUUUGGCCUUUCU	2022
AD-67182.1	A-134254.1	GACCUCAAAGUUUCUUGAUCUU	1845	A-134255.1	AAGAUAAGAAACUUGAGGUCGA	2023
AD-67183.1	A-134256.1	AGGCCAAAAGAGAAUACAAGA	1846	A-134257.1	UCUUGUAUUCUCUUUUUGGCCUUUC	2024
AD-67184.1	A-134258.1	CGAUAGAGAAUCGAGAGAAAA	1847	A-134259.1	UUUUCUCUCGAUUCUCUAUCGGA	2025
AD-67185.1	A-134260.1	GAUAGAGAAUCGAGAGAAAAAG	1848	A-134261.1	CUUUUCUCUCGAUUCUCUAUCGG	2026
AD-67186.1	A-134262.1	ACCCACAAAUCUCUCUAGAUU	1849	A-134263.1	AAUCUAGAGAGAUUUUGGGUCC	2027
AD-67187.1	A-134264.1	GGAUGGGAAGAGUAUAUCCUA	1850	A-134265.1	UAGGAUAUACUCUUUCCCAUCCGA	2028
AD-67188.1	A-134266.1	CCGAUAGAGAAUCGAGAGAAA	1851	A-134267.1	UUUCUCUCGAUUUCUCUAUCCGGA	2029
AD-67189.1	A-134268.1	UCCGAUAGAGAAUCGAGAGAA	1852	A-134269.1	UUCUCUCGAUUCUCUAUCGGAAU	2030
AD-67190.1	A-134270.1	UGAGUGGAAACCCGCUUUAUU	1853	A-134271.1	AAUAAAAGCGGGUUUCCACUCACA	2031
AD-67191.1	A-134272.1	CCUUCUUUCCGAGAAUUCCUU	1854	A-134273.1	AAGGAAUUUCUCGGGAAAGAGGAC	2032
AD-67192.1	A-134274.1	CUGUGAGUGGAAACCCGCUUU	1855	A-134275.1	AAAGCGGGUUUCCACUCACAGGU	2033
AD-67193.1	A-134276.1	GACCCACAAAUCUCUCUAGAU	1856	A-134277.1	AUCUAGAGAGAUUUUGGGUCCC	2034
AD-67194.1	A-134278.1	GCUGGGAAACAUCAAAGGAU	1857	A-134279.1	AUUCCUUUGAUGUUUUCCCAGCCA	2035
AD-67195.1	A-134280.1	ACAGUUGGAAGGCCUCAAGGAG	1858	A-134281.1	UGUCAACCUUCCGAGUUCUUCUU	2036

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-67196.1	A-134282.1	AAGGAGGAGGAACGAGUCCGA	1859	A-134283.1	UUCUCCUCCUUGCUCAGGCUCU	2037
AD-67197.1	A-134284.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAGA	1860	A-134285.1	UCUUUUCUGAUAAAAGAGGAGACU	2038
AD-67198.1	A-134286.1	UCCAGCAGUCUCCUCUUUAUA	1861	A-134287.1	UAUAAAGAGGAGACUGCUGGACU	2039
AD-67199.1	A-134288.1	AAAGAAGAAGAUCAAGAAACU	1862	A-134289.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUGU	2040
AD-67200.1	A-134290.1	AAGAAAGAAUCAAAGAAACUU	1863	A-134291.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUG	2041
AD-67201.1	A-134292.1	GAGGUCCGAAAUCCUUGGCUA	1864	A-134293.1	UAGCCAGGGAUUUUCGACCCUCAA	2042
AD-67202.1	A-134294.1	CCUUGGCUGGAAACAUCAAA	1865	A-134295.1	UUUGAUGUUUCCAGCCAGGGAU	2043
AD-67203.1	A-134296.1	CUGGCUGGGAAACAUCAAAAGA	1866	A-134297.1	UCUUUGAUGUUUCCAGCCAGGG	2044
AD-67204.1	A-134298.1	UGGCUGGGAAACAUCAAAAGGA	1867	A-134299.1	UCCUUUGAUGUUUCCAGCCAGG	2045
AD-67205.1	A-134300.1	GGCUGGGAACAUCAAAAGGAA	1868	A-134301.1	UUCCUUUGAUGUUUCCAGCCAG	2046
AD-67206.1	A-134302.1	UCAAAGGAUUUCUCGGAAAGA	1869	A-134303.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUGAUG	2047
AD-67207.1	A-134304.1	UGGGAACAUCAAAAGGAAUUA	1870	A-134305.1	UAAUCCUUUGAUGUUUCCAGC	2048
AD-67208.1	A-134306.1	GGAAACAUCAAAAGGAUUUCUA	1871	A-134307.1	UAGAAUCCUUUGAUGUUUCCCA	2049
AD-67209.1	A-134308.1	GAAACAUCAAAAGGAUUUCUCA	1872	A-134309.1	UGAGAAUCCUUUGAUGUUUCCC	2050
AD-67210.1	A-134310.1	AAACAUCAAAAGGAUUUCUCGA	1873	A-134311.1	UCGAGAAUCCUUUGAUGUUUCC	2051
AD-67211.1	A-134312.1	CAUCAAGGAUUUCUCGGAAA	1874	A-134313.1	UUUCCGAGAAUCCUUUGAUGUU	2052
AD-67212.1	A-134314.1	AAAGGAUUUCUCGGAAAAGAAA	1875	A-134315.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUUGA	2053
AD-67213.1	A-134316.1	AAGGAUUUCUCGGAAAAGAAA	1876	A-134317.1	UCUUUCUUUCCGAGAAUCCUUUG	2054
AD-67214.1	A-134320.1	GGCCUUCGAGAAACAAGAAAGAA	1877	A-134321.1	UUUCUUUCUUUCUGGAGGCCUU	2055
AD-67215.1	A-134322.1	GCCUUCGAGAAACAAGAAAGAAA	1878	A-134323.1	UUUCUUUCUUUCUGCAGGGCCU	2056
AD-67216.1	A-134324.1	CCUUCGAGAAACAAGAAAGAAA	1879	A-134325.1	UCUUUCUUUCUUUCUGAGGGCC	2057

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-67217.1	A-134326.1	GGAAAGGAAAAGAGAGAGA	1880	A-134327.1	UCUACUCUUCUUUCCUUCCUC	2058
AD-67218.1	A-134328.1	AAGGAAAAGAGAGUAGCCGA	1881	A-134329.1	UCGGCUACUCUUCUUUCCUUUC	2059
AD-67219.1	A-134330.1	GGGGUGUGAACCCCCUCGAA	1882	A-134331.1	UUCGAGGGGUUCACACCCCCAA	2060
AD-67220.1	A-134332.1	GGGUGUGAACCCCCUCGAA	1883	A-134333.1	UCUUCGAGGGGUUCACACCCCC	2061
AD-67250.1	A-134346.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	1884	A-134347.1	AAAGAAAGAUAUCAAGAAACUUG	2062
AD-67251.1	A-134348.1	UCUUUUUCUGAUAAGAGGAGA	1885	A-134349.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAAGAGU	2063
AD-67252.1	A-134350.1	AGUGGUAAAAGAGUAUUGGAAA	1886	A-134351.1	UUUCCAAUACUCUUUACACAUUU	2064
AD-67253.1	A-134352.1	CUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	1887	A-134353.1	AAGAAGAUCAAGAAACUUGAGGU	2065
AD-67254.1	A-134354.1	AAGGCCAAAAGAGAAUACAAA	1888	A-134355.1	UUUGUAUUCUCUUUUGGCCUUCU	2066
AD-67255.1	A-134358.1	AGGCCAAAAGAGAAUACAAA	1889	A-134359.1	UCUUUGUAUUCUCUUUUGGCCUUC	2067
AD-67256.1	A-134360.1	CGAUAGAGAAUUCGAGAGAAA	1890	A-134361.1	UUUUUCUCUCGAUUCUCUAUCGGA	2068
AD-67257.1	A-134362.1	GAUAGAGAAUUCGAGAGAAAAG	1891	A-134363.1	CUUUUCUCUCGAUUCUCUAUCGG	2069
AD-67258.1	A-134364.1	ACCCACAAUUCUCUCUAGAUU	1892	A-134365.1	AAUCUAGAGAGAUUUGUGGGUCC	2070
AD-67259.1	A-134366.1	GGAUGGGAAGAGUAUAUCCUA	1893	A-134367.1	UAGGAUAUACUCUUCUCCAUCCGA	2071
AD-67260.1	A-134368.1	CCGAUAGAGAAUUCGAGAGAAA	1894	A-134369.1	UUUCUCUCGAUUCUCUAUCGGAA	2072
AD-67261.1	A-134370.1	UCCGAUAAGAGAAUUCGAGAGAA	1895	A-134371.1	UUUCUCUCGAUUCUCUAUCGGAAU	2073
AD-67262.1	A-134372.1	UGAGUGGAAACCCGCUUAUU	1896	A-134373.1	AAUAAAGCGGGUUUCCACUCACA	2074
AD-67263.1	A-134374.1	CCUUCUUUCCGAGAAUUCUUU	1897	A-134375.1	AAGGAAUUCUCGGAAAGAAAGGAC	2075
AD-67264.1	A-134376.1	CUGUGAGUGGAAACCCGCUUU	1898	A-134377.1	AAAGCGGGUUUCCACUCACAGGU	2076
AD-67265.1	A-134378.1	GACCCACAAAUUCUCUCUAGAU	1899	A-134379.1	AUCUAGAGAGAUUUGUGGGUCCC	2077
AD-67266.1	A-134380.1	GCUGGGAAACAUCAAAAGGAAU	1900	A-134381.1	AUUCUUUUGAUGUUUCCAGCCA	2078

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-67267.1	A-134382.1	ACAGUUGGAAGGCCUCAAGGAG	1901	A-134383.1	UGUCAACCUUCCGAGUUCUCCUU	2079
AD-67268.1	A-134384.1	AAGGAGGAGGAACGAGUCCGA	1902	A-134385.1	UUCCUCCUCCUUGCUCAGGCUCU	2080
AD-67269.1	A-134386.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAGA	1903	A-134387.1	UCUUUUCUGAUAAAGAGGAGACU	2081
AD-67270.1	A-134388.1	UCCAGCAGUCUCCUCUUUAUA	1904	A-134389.1	UAUAAAAGAGGAGACUCUGGACU	2082
AD-67271.1	A-134390.1	AAAGAAGAAAGAUCAAGAAACU	1905	A-134391.1	AGUUUUCUUGAUCUUCUUCUUUGU	2083
AD-67272.1	A-134392.1	AAGAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1906	A-134393.1	AAGUUUUCUUGAUCUUCUUCUUUG	2084
AD-67273.1	A-134394.1	GAGGUCCGAAAUCCUGGCUA	1907	A-134395.1	UAGCCAGGGAUUUUCGACCUCAA	2085
AD-67274.1	A-134396.1	CCUGGCUGGGAAACAUCAAA	1908	A-134397.1	UUUGAUGUUUCCAGCCAGGGAU	2086
AD-67275.1	A-134398.1	CUGGCUGGGAACAUCAAAGA	1909	A-134399.1	UCUUUGAUGUUUCCAGCCAGG	2087
AD-67276.1	A-134400.1	UGGCUGGGAACAUCAAAGGA	1910	A-134401.1	UCCUUUGAUGUUUCCAGCCAGG	2088
AD-67277.1	A-134402.1	GGCUGGGAACAUCAAAGGAA	1911	A-134403.1	UUCCUUUGAUGUUUCCAGCCAG	2089
AD-67278.1	A-134404.1	UCAAGGAUUUCUCGGAAAGA	1912	A-134405.1	UCUUCCGAGAAUUCUUUGAUG	2090
AD-67279.1	A-134406.1	UGGGAACAUCAAAGGAUUUA	1913	A-134407.1	UAAUCCUUUGAUGUUUCCAGC	2091
AD-67280.1	A-134408.1	GGAAACAUCAAAGGAUUUCUA	1914	A-134409.1	UAGAAUCCUUUGAUGUUUCCCA	2092
AD-67281.1	A-134410.1	GAAACAUCAAAGGAUUUCUA	1915	A-134411.1	UGAGAAUCCUUUGAUGUUUCCC	2093
AD-67282.1	A-134414.1	CAUCAAGGAUUUCUCGGAAA	1916	A-134415.1	UUUCCGAGAAUUCUUUGAUGUU	2094
AD-67283.1	A-134416.1	AAAGGAUUUCUCGGAAAAGAA	1917	A-134417.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUGA	2095
AD-67284.1	A-134418.1	AAGGAUUUCUCGGAAAAGAA	1918	A-134419.1	UCUUCUUUCCGAGAAUUCUUUG	2096
AD-67285.1	A-134420.1	ACGAAGGAAGGCCUUCGAGAA	1919	A-134421.1	UUUCUCGAGGCCUUCUUUCGUCG	2097
AD-67286.1	A-134422.1	GGCCUUCGAGAACAAAGAA	1920	A-134423.1	UUUUUUUUUGUUCUCGAGGCCUU	2098
AD-67287.1	A-134424.1	GCCUUCGAGAACAAAGAA	1921	A-134425.1	UUUUUUUUUGUUCUCGAGGCCUU	2099

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-67288.1	A-134426.1	CCCUCGAGAACAAAGAAAGA	1922	A-134427.1	UCUUCUUCUUGUUCUCGAGGGCC	2100
AD-67289.1	A-134428.1	GGAAAGGAAAAGAAAGAGUAGA	1923	A-134429.1	UCUACUCUUCUUCUUCUUCUUCUC	2101
AD-67290.1	A-134430.1	AAGGAAAAGAAAGAGUAGCCGA	1924	A-134431.1	UCGGCUACUCUUCUUCUUCUUCUUC	2102
AD-67291.1	A-134432.1	GGGGUGUGAACCCCCUCGAA	1925	A-134433.1	UUCGAGGGGUUCACACCCCCAA	2103
AD-67292.1	A-134434.1	GGGUGUGAACCCCCUCGAAAGA	1926	A-134435.1	UCUUCGAGGGGUUCACACCCCC	2104
AD-70224.1	A-141079.1	AAACUUGAGGUCGAAAUA	1927	A-141080.1	UAUUUUCGACCCUCAAGUUUU	2105
AD-70225.1	A-141081.1	AAACUUGAGGUCGAAAUA	1928	A-141082.1	UAUUUUCGACCCUCAAGUUUU	2106
AD-70226.1	A-141083.1	AAACUUGAGGUCGAAAUA	1929	A-141084.1	UAUUUUCGACCTCAAGUUUU	2107
AD-70227.1	A-141085.1	AAACUUGAGGUCGAAAUA	1930	A-141084.1	UAUUUUCGACCTCAAGUUUU	2108
AD-70228.1	A-141086.1	AGAAACUUGAGGUCGAAAUA	1931	A-141087.1	UAUUUUCGACCCUCAAGUUUCU	2109
AD-70229.1	A-141090.1	GAUCAAGAAACUUGAGGUA	1932	A-141091.1	UACCUCAAAGUUUCUUGAUCUU	2110
AD-70230.1	A-141092.1	GAUCAAGAAACUUGAGGUA	1933	A-141093.1	UACCUCAAAGUUTCUUGAUCUU	2111
AD-70231.1	A-141094.1	GAUCAAGAAACUUGAGGUA	1934	A-141093.1	UACCUCAAAGUUTCUUGAUCUU	2112
AD-70232.1	A-141095.1	AAGAUCAGAAACUUGAGGUA	1935	A-141096.1	UACCUCAAAGUUUCUUGAUCUU	2113
AD-70233.1	A-141097.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1936	A-141098.1	UCGACCCUCAAGUUCUUGAUU	2114
AD-70234.1	A-141097.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1937	A-141099.1	UCGACCCUCAAGUUCUUGAUU	2115
AD-70235.1	A-141100.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1938	A-141101.1	UCGACCCUCAAGUUCUUGAUU	2116
AD-70236.1	A-141102.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1939	A-141103.1	UCGACCCUCAAGTUUCUUGAUU	2117
AD-70237.1	A-141104.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1940	A-141103.1	UCGACCCUCAAGTUUCUUGAUU	2118
AD-70238.1	A-141105.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1941	A-141106.1	UCGACCCUCAAGUUCUUGA	2119
AD-70239.1	A-141107.1	AAGAUCAGAAACUUGAGA	1942	A-141108.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2120

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-70240.1	A-141107.1	AAGAUC AAGAAACUUGAGA	1943	A-141109.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2121
AD-70241.1	A-141110.1	AAGAUC AAGAAACUUGAGA	1944	A-141111.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2122
AD-70242.1	A-141112.1	AAGAUC AAGAAACUUGAGA	1945	A-141113.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2123
AD-70243.1	A-141114.1	AAGAUC AAGAAACUAGAGA	1946	A-141113.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2124
AD-70244.1	A-141115.1	AGAAUC AAGAAACUUGAGA	1947	A-141116.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2125
AD-70245.1	A-141117.1	CAUCAAGGAAUUCUCGGA	1948	A-141118.1	UCCGAGAAUCCUUGAUGUU	2126
AD-70246.1	A-141119.1	CAUCAAGGAAUUCUCGGA	1949	A-141120.1	UCCGAGAAUCCUUGAUGUU	2127
AD-70247.1	A-141121.1	CAUCAAGGAAUUCUCGGA	1950	A-141122.1	UCCGAGAAUCCUUGAUGUU	2128
AD-70248.1	A-141123.1	CAUCAAGGAAUUCUCGGA	1951	A-141122.1	UCCGAGAAUCCUUGAUGUU	2129
AD-70249.1	A-141124.1	AACAUC AAGGAAUUCUCGGA	1952	A-141125.1	UCCGAGAAUCCUUGAUGUU	2130
AD-70250.1	A-141126.1	AUCAAG AACUUGAGGUCA	1953	A-141127.1	UGACCUC AAGUUUCUUGAUUU	2131
AD-70251.1	A-141126.1	AUCAAG AACUUGAGGUCA	1954	A-141128.1	UGACCUC AAGUUUCUUGAUUU	2132
AD-70252.1	A-141129.1	AUCAAG AACUUGAGGUCA	1955	A-141130.1	UGACCUC AAGUUUCUUGAUUU	2133
AD-70253.1	A-141131.1	AUCAAG AACUUGAGGUCA	1956	A-141132.1	UGACCUC AAGUTUCUUGAUUU	2134
AD-70254.1	A-141133.1	AUCAAG AACUUGACGUCA	1957	A-141132.1	UGACCUC AAGUTUCUUGAUUU	2135
AD-70255.1	A-141134.1	AGAUC AAGAAACUUGAGGUCA	1958	A-141135.1	UGACCUC AAGUUUCUUGAUCU	2136
AD-70256.1	A-141136.1	GAGAUC AAGAAACUUGAA	1959	A-141137.1	UUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	2137
AD-70257.1	A-141138.1	GAGAUC AAGAAACUUGAA	1960	A-141139.1	UUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	2138
AD-70258.1	A-141140.1	GAGAUC AAGAAACUUGAA	1961	A-141141.1	UUCAAGUUUCUTGAUCUUCUU	2139
AD-70259.1	A-141142.1	GAGAUC AAGAAACTUGAA	1962	A-141141.1	UUCAAGUUUCUTGAUCUUCUU	2140
AD-70260.1	A-141143.1	AAGAUC AAGAAACUUGAA	1963	A-141144.1	UUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	2141

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-70261.1	A-141145.1	CAAAGGAAUUCUCGGAAG	1964	A-141146.1	CUUUCGAGAAUCCUUUGAU	2142
AD-70262.1	A-141145.1	CAAAGGAAUUCUCGGAAG	1965	A-141147.1	CUUUCGAGAAUCCUUUGAU	2143
AD-70263.1	A-141148.1	CAAAGGAAUUCUCGGAAG	1966	A-141149.1	CUUUCGAGAAUCCUUUGAU	2144
AD-70264.1	A-141150.1	CAAAGGAAUUCUCGGAAG	1967	A-141151.1	CUUUCGAGAAUCCUUUGAU	2145
AD-70265.1	A-141152.1	CAAAGGAAUUCUCGGAAG	1968	A-141151.1	CUUUCGAGAAUCCUUUGAU	2146
AD-70266.1	A-141153.1	AUCAAAGGAAUUCUCGGAAG	1969	A-141154.1	CUUUCGAGAAUCCUUUGAU	2147
AD-70267.1	A-141155.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1970	A-141156.1	UUCGACCUCAAGUUUCUUGAU	2148
AD-70268.1	A-141155.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1971	A-141157.1	UUCGACCUCAAGUUUCUUGAU	2149
AD-70269.1	A-141158.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1972	A-141159.1	UUCGACCUCAAGUUUCUUGAU	2150
AD-70270.1	A-141160.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1973	A-141161.1	UUCGACCUCAAGUUUCUUGAU	2151
AD-70271.1	A-141162.1	CAAGAAACUUGAGGTCGAA	1974	A-141161.1	UUCGACCUCAAGUUUCUUGAU	2152
AD-70272.1	A-141163.1	AUCAAGAAACUUGAGGUCGAA	1975	A-141164.1	UUCGACCUCAAGUUUCUUGAU	2153
AD-70273.1	A-141165.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1976	A-141166.1	AAGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	2154
AD-70274.1	A-141165.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1977	A-141167.1	AAGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	2155
AD-70275.1	A-141168.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1978	A-141169.1	AAGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	2156
AD-70276.1	A-141170.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1979	A-141171.1	AAGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	2157
AD-70277.1	A-141172.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1980	A-141171.1	AAGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	2158
AD-70278.1	A-141173.1	AAGAAAGAAUCAAAGAAACUU	1981	A-141174.1	AAGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	2159
AD-70279.1	A-141175.1	GGAAACAUCAAAGGAUUUA	1982	A-141176.1	UAAUCCUUUUGAUGUUUCCUU	2160
AD-70280.1	A-141175.1	GGAAACAUCAAAGGAUUUA	1983	A-141177.1	UAAUCCUUUUGAUGUUUCCUU	2161
AD-70281.1	A-141178.1	GGAAACAUCAAAGGAUUUA	1984	A-141179.1	UAAUCCUUUUGAUGUUUCCUU	2162

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-70282.1	A-141180.1	GGAAACAUCAAAAGGAUUA	1985	A-141181.1	UAAUCCUUUGAUGUUUCUU	2163
AD-70283.1	A-141182.1	GGAAACAUCAAAAGGAUUA	1986	A-141183.1	UAAUCCUUUGAUGUUUCUU	2164
AD-70284.1	A-141184.1	UGGGAACAUCAAAGGAUUUA	1987	A-141185.1	UAAUCCUUUGAUGUUUCCCA	2165
AD-70285.1	A-134288.1	AAAGAAGAAGAUCAAGAAACU	1988	A-141186.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUGU	2166
AD-70286.1	A-141187.1	AAAGAAGAAGAUCAAGAAACU	1989	A-141188.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUGU	2167
AD-70287.1	A-141189.1	AAAGAAGAAGAUCAAGAAACU	1990	A-141190.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUGU	2168
AD-70288.1	A-141191.1	AAAGAAGAAGAUCAAGAAACU	1991	A-141190.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUGU	2169
AD-70289.1	A-141192.1	AAAGAAGAAGAUCAAGAAACU	1992	A-141193.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUU	2170
AD-70290.1	A-141194.1	AGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1993	A-141195.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUU	2171
AD-70291.1	A-141194.1	AGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1994	A-141196.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUU	2172
AD-70292.1	A-141197.1	AGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1995	A-141198.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUU	2173
AD-70293.1	A-141199.1	AGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1996	A-141200.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUU	2174
AD-70294.1	A-141201.1	AGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1997	A-141200.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUU	2175
AD-70295.1	A-141202.1	AGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1998	A-141203.1	AGUUUCUUUGAUCUCUUCUUUU	2176
AD-70296.1	A-141204.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	1999	A-141205.1	UGAGAAUCCUUUUGAUGUUUU	2177
AD-70297.1	A-141204.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2000	A-141206.1	UGAGAAUCCUUUUGAUGUUUU	2178
AD-70298.1	A-141207.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2001	A-141208.1	UGAGAAUCCUUUUGAUGUUUU	2179
AD-70299.1	A-141209.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2002	A-141210.1	UGAGAAUCCUTUGAUGUUUU	2180
AD-70300.1	A-141211.1	AACAUCAAAAGGAUUTCUCA	2003	A-141210.1	UGAGAAUCCUTUGAUGUUUU	2181
AD-70301.1	A-141212.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2004	A-141213.1	UGAGAAUCCUUUUGAUGUU	2182
AD-70302.1	A-141214.1	AGGAAUUCUCGGAAGAA	2005	A-141215.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUU	2183

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5' to 3')	SEQ ID NO:
AD-70303.1	A-141214.1	AGGAAUUCUCGGAAGAAA	2006	A-141216.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUU	2184
AD-70304.1	A-141217.1	AGGAAUUCUCGGAAGAAA	2007	A-141218.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUU	2185
AD-70305.1	A-141219.1	AGGAAUUCUCGGAAGAAA	2008	A-141220.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUU	2186
AD-70306.1	A-141221.1	AGGAAUUCUCGGAAGAAA	2009	A-141220.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUU	2187
AD-70307.1	A-141222.1	AAAGGAAUUCUCGGAAGAAA	2010	A-141223.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUU	2188
AD-70308.1	A-141224.1	AAAGGAAUUCUCGGAAGAAA	2011	A-141225.1	UCUUUCCGAGAAUCCUUUUU	2189
AD-70309.1	A-141224.1	AAAGGAAUUCUCGGAAGAAA	2012	A-141226.1	UCUUUCCGAGAAUCCUUUUU	2190
AD-70310.1	A-141227.1	AAAGGAAUUCUCGGAAGAAA	2013	A-141228.1	UCUUUCCGAGAAUCCUUUUU	2191
AD-70311.1	A-141229.1	AAAGGAAUUCUCGGAAGAAA	2014	A-141230.1	UCUUUCCGAGAAUCCUUUUU	2192
AD-70312.1	A-141231.1	AAAGGAAUUCUCGGAAGAAA	2015	A-141230.1	UCUUUCCGAGAAUCCUUUUU	2193
AD-70313.1	A-141232.1	UCAAGGAAUUCUCGGAAGAAA	2016	A-141233.1	UCUUUCCGAGAAUCCUUUUGA	2194

表32. HDV dsRNAs之經修飾的正義股及反義股

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5'3')	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5'3')	SEQ ID NO:
AD-67176.1	A-134242.1	uscsccaaGfaAfGfGfccaaagagaL96	2195	A-134243.1	usCfsucuUfuuggccuUfcUfugggagsga	2373
AD-67177.1	A-134244.1	asgsuuucUfuGfAfUfcuucuuuuL96	2196	A-134245.1	asAfsagaAfgaagaucAfaGfaaacusug	2374
AD-67178.1	A-134246.1	uscuuuuuUfuGfAfUfaaagaggagaL96	2197	A-134247.1	usCfsuccUfcuuuuuAfaGfaaagagsgu	2375
AD-67179.1	A-134248.1	asgsugguAfaAfGfAfguauggaaaL96	2198	A-134249.1	usUfsuccAfaauacucuUfuAfccacususu	2376

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5'3'	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5'3'	SEQ ID NO:
AD-67180.1	A-134250.1	csuscaagUfuUfCUfugaucuuuL96	2199	A-134251.1	asAfsгааGfaucaagaAfaCfuugagsgsu	2377
AD-67181.1	A-134252.1	asasggccAfaAfaGfagaauacaaL96	2200	A-134253.1	usUfsuguAfuucucuUfuGfgccuusc	2378
AD-67182.1	A-134254.1	gsasccucAfaGfUfUfucungauuuL96	2201	A-134255.1	asAfsгаuCfaаааааCfuGfaggucsgsa	2379
AD-67183.1	A-134256.1	aspgccaAfaAfaGfAfgaaacaagaL96	2202	A-134257.1	usCfsuugUfauucucuUfuUfggccusuc	2380
AD-67184.1	A-134258.1	csgsauagAfgAfaUfUfcgagagaaaL96	2203	A-134259.1	usUfsuucUfcucgauuCfuCfuauucsgsa	2381
AD-67185.1	A-134260.1	gsasuagaGfaAfaUfUfcgagagaaaL96	2204	A-134261.1	csUfsuuuUfcucgauUfcUfcuauucsgsg	2382
AD-67186.1	A-134262.1	ascscacAfaAfaUfUfcfucucuaauL96	2205	A-134263.1	asAfsucuAfgagagauUfuGfuggguscsc	2383
AD-67187.1	A-134264.1	gsgsauggGfaAfaGfAfguaauccuaL96	2206	A-134265.1	usAfsггаUfauacucuUfcCfauucsgsa	2384
AD-67188.1	A-134266.1	cscsgauaGfaGfaAfaGfagagagaaaL96	2207	A-134267.1	usUfsucuUfcugauucUfcUfaucggasasa	2385
AD-67189.1	A-134268.1	uscscgauAfgAfaGfAfaucgagagaaL96	2208	A-134269.1	usUfscucUfcgaauucUfuAfcugggasasu	2386
AD-67190.1	A-134270.1	usgsagugGfaAfaAfaCfcgcuuuuuL96	2209	A-134271.1	asAfsuaaAfgcggguuUfcCfacucascsa	2387
AD-67191.1	A-134272.1	cscsuucuUfuCfcGfagaaauccuuL96	2210	A-134273.1	asAfsггаAfuucucggAfaAfgaaggasasc	2388
AD-67192.1	A-134274.1	csusgugaGfuGfGfAfaaccgcuuuL96	2211	A-134275.1	asAfsagcGfgguuuuUfcUfcacagsgsu	2389
AD-67193.1	A-134276.1	gsascccaCfaAfaUfucucuaauL96	2212	A-134277.1	asUfscuaGfagagauUfgUfgggucscsc	2390
AD-67194.1	A-134278.1	gscsugggAfaAfaAfaCfAfucaaaagaaL96	2213	A-134279.1	asUfsuccUfuugauguUfuCfccagcscsa	2391
AD-67195.1	A-134280.1	ascsgauuGfgAfaGfAfgcuaagagL96	2214	A-134281.1	usGfsucaAfcuucugAfgUfuccucusu	2392
AD-67196.1	A-134282.1	asasggagGfaGfGfAfacgaguccgaL96	2215	A-134283.1	usUfscuUfcuccuugCfuCfaggucscsu	2393
AD-67197.1	A-134284.1	uscsuccuUfuUfUfAfucaaaagaaL96	2216	A-134285.1	usCfsuuuUfcugauaaAfgAfggagascsu	2394
AD-67198.1	A-134286.1	uscscagcAfgUfUfUfUfcuucuuuaL96	2217	A-134287.1	usAfsuaaAfgaggagaCfuGfcuggascsu	2395
AD-67199.1	A-134288.1	asasagaaGfaAfaGfAfucaaaagaaL96	2218	A-134289.1	asGfsuuuUfuugauguUfcUfucuuuugsu	2396
AD-67200.1	A-134290.1	asasgaagAfaGfaAfaUfcaagaauuL96	2219	A-134291.1	asAfsггуUfcuugaucUfuCfuucuuusg	2397

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5'3'	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5'3'	SEQ ID NO:
AD-67201.1	A-134292.1	gsasggucGfaAfAfAfucccuggcuaL96	2220	A-134293.1	usAfsgccAfgggauuuUfcGfaccucsasa	2398
AD-67202.1	A-134294.1	cscscuggCfuGfGfGfaaacucaaaL96	2221	A-134295.1	usUfsugaUfguuucccAfgCfcaggggsasu	2399
AD-67203.1	A-134296.1	csusggcuGfgGfAfAfacaucaaagaL96	2222	A-134297.1	usCfsnuuGfauuguuucCfcAfgccagsgsg	2400
AD-67204.1	A-134298.1	usgsccugGfgAfAfAfcaucaaaaggaL96	2223	A-134299.1	usCfscuuUfgauguuuUfcCfagccasgsg	2401
AD-67205.1	A-134300.1	gsjscuggGfaAfAfCfcaucaaaaggaL96	2224	A-134301.1	usUfscuuUfugauguuUfcCfagcccsasg	2402
AD-67206.1	A-134302.1	uscsaaagGfaAfUfUfucugggaagaL96	2225	A-134303.1	usCfsnuuUfcgagaauUfcCfuugagasug	2403
AD-67207.1	A-134304.1	usgsaggaaAfcAfUfCfaaggaauuaL96	2226	A-134305.1	usAfsauuUfcuuugauGfuUfucccagsgc	2404
AD-67208.1	A-134306.1	gsgsaaacAfucCfAfAfaggaauucuaL96	2227	A-134307.1	usAfsгааUfuccuuugAfuGfuuuuccesa	2405
AD-67209.1	A-134308.1	gsasaacaUfcAfAfAfaggaauucuaL96	2228	A-134309.1	usGfsagaAfuuccuuuGfaUfguuuucsc	2406
AD-67210.1	A-134310.1	asasacauCfaAfAfGfgaaauucugaL96	2229	A-134311.1	usCfsgagAfauccuuUfgAfuguuuucsc	2407
AD-67211.1	A-134312.1	csasucuaAfgGfAfAfucucggaaalL96	2230	A-134313.1	usUfsuccGfagaauucCfuUfugaugsusu	2408
AD-67212.1	A-134314.1	asasaggaAfuUfCfUfcggaagaaalL96	2231	A-134315.1	usUfsucuUfuccggagaAfuUfccuuusgsa	2409
AD-67213.1	A-134316.1	asasggaaUfuCfUfCfUfcggaagaagaL96	2232	A-134317.1	usCfsuucUfucccgagAfaUfuccuuusug	2410
AD-67214.1	A-134320.1	gsjsgcccuCfGfAfGfAfacaagaagaalL96	2233	A-134321.1	usUfscuuUfuuguucuCfGfagggccusu	2411
AD-67215.1	A-134322.1	gsjsgccuGfGfAfAfcaagaagaagaalL96	2234	A-134323.1	usUfsucuUfcuuguucUfcGfagggccsu	2412
AD-67216.1	A-134324.1	cscscucGfGfAfAfCfaagaagaagaalL96	2235	A-134325.1	usCfsuucUfucunguuCfuCfagggggsc	2413
AD-67217.1	A-134326.1	gsjsaaagGfaAfAfAfgaagaguagaL96	2236	A-134327.1	usCfsuacUfcuucuuUfcCfuuuccsuc	2414
AD-67218.1	A-134328.1	asasggaaAfaGfAfAfagauagccgaL96	2237	A-134329.1	usCfsggcUfacuucUfuUfuccuuusc	2415
AD-67219.1	A-134330.1	gsjsggguGfuGfAfAfccccccgaalL96	2238	A-134331.1	usUfscgaGfgggguucAfcAfcccccsasa	2416
AD-67220.1	A-134332.1	gsjsgguguGfaAfCfCfccccgaagaL96	2239	A-134333.1	usCfsuucGfagggguUfcAfccccsc	2417
AD-67250.1	A-134346.1	Y44AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUu	2240	A-134347.1	AAAGAAAGAAUGAUCAAAGAAACUUG	2418

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5'3'	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5'3'	SEQ ID NO:
AD-67251.1	A-134348.1	Y44UCUUUUCUGAUAAAGAGGAGa	2241	A-134349.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAGAGGu	2419
AD-67252.1	A-134350.1	Y44AGUGGUAAAGAGUAUUGGAAa	2242	A-134351.1	UUUCCAAUACUCUUUACCCACUu	2420
AD-67253.1	A-134352.1	Y44CUCAAGUUUUCUUGAUUCUu	2243	A-134353.1	AAGAAGAUCAAGAAACUUGAGGu	2421
AD-67254.1	A-134354.1	Y44AAGGCCAAAGAGAAUACAAa	2244	A-134355.1	UUUGUAUUCUCUUUUGGCCUu	2422
AD-67255.1	A-134358.1	Y44AGGCCAAAGAGAAUACAAg	2245	A-134359.1	UCUUUGUAUUCUCUUUUGGCCUc	2423
AD-67256.1	A-134360.1	Y44CGAUAGAGAAUUCGAGAGAAa	2246	A-134361.1	UUUUUCUCUCGAUUUCUCUAUCGga	2424
AD-67257.1	A-134362.1	Y44GAUAGAGAAUUCGAGAGAAg	2247	A-134363.1	CUUUUCUCUCGAUUUCUCUAUCGg	2425
AD-67258.1	A-134364.1	Y44ACCCACAAUUCUCUAGAUu	2248	A-134365.1	AAUCUAGAGAGAUUUGUGGGUc	2426
AD-67259.1	A-134366.1	Y44GGAUGGGAAGAGUAUAUCCUa	2249	A-134367.1	UAGGAUAUACUCUUUCCCCAUCCGa	2427
AD-67260.1	A-134368.1	Y44CCGAUAGAGAAUUCGAGAGAAa	2250	A-134369.1	UUUCUCUCGAUUUCUCUAUCGGaa	2428
AD-67261.1	A-134370.1	Y44UCCGAUAGAGAAUUCGAGAGAA	2251	A-134371.1	UUCUCUCGAUUUCUCUAUCGGAAu	2429
AD-67262.1	A-134372.1	Y44UGAGUGGAAACCCGCUUUAUu	2252	A-134373.1	AAUAAAGCGGUUUCACUCACa	2430
AD-67263.1	A-134374.1	Y44CCUUCUUUCCGAGAAUUCUu	2253	A-134375.1	AAGGAAUUCUCGGAAGAAAGGAc	2431
AD-67264.1	A-134376.1	Y44CUGUGAGUGGAAACCCGCUUu	2254	A-134377.1	AAAGCGGUUUCACUCACAGGu	2432
AD-67265.1	A-134378.1	Y44GACCCACAAUUCUCUAGAU	2255	A-134379.1	AUCUAGAGAGAUUUGUGGGUCCc	2433
AD-67266.1	A-134380.1	Y44GCUUGGAAACAUCAAAGGAAu	2256	A-134381.1	AUUCUUUUGAUUJUCCCCAGCCa	2434
AD-67267.1	A-134382.1	Y44ACAGUUGGAAGGCUCAAGGAg	2257	A-134383.1	UGUCAACCUUCCGAGUUCCUcUu	2435
AD-67268.1	A-134384.1	Y44AAGGAGGAGGAACGAGUCCGa	2258	A-134385.1	UUCUCCUCCUUGCUCAGGCUCu	2436
AD-67269.1	A-134386.1	Y44UCUCCUCUUUAUCAGAAAGa	2259	A-134387.1	UCUUUUCUGAUAAAGAGGAGACu	2437
AD-67270.1	A-134388.1	Y44UCCAGCAGUCUCCUCUUUAUa	2260	A-134389.1	UAUAAAGAGGAGACUGCUGGACu	2438
AD-67271.1	A-134390.1	Y44AAAAGAGAGAUCAAGAAACu	2261	A-134391.1	AGUUUCUUUGAUUCUUUCUUUGu	2439

雙鏈名	正義寡核 苷酸名	正義序列 (5'3'	SEQ ID NO:	反義寡核 苷酸名	反義序列 (5'3'	SEQ ID NO:
AD-67272.1	A-134392.1	Y44AAGAAGAAGAUCAAGAAACUu	2262	A-134393.1	AAGUUCUUGAUCUUCUUCUUG	2440
AD-67273.1	A-134394.1	Y44GAGUGCGAAAUUCCUGGCUa	2263	A-134395.1	UAGCCAGGAUUUUCGACCUCaA	2441
AD-67274.1	A-134396.1	Y44CCCUGGCCUGGGAACAUCAAa	2264	A-134397.1	UUUGAUGUUUCCCCAGCCAGGGAu	2442
AD-67275.1	A-134398.1	Y44CUGGCGUGGGAACAUCAAAGa	2265	A-134399.1	UCUUUGAUGUUUCCCCAGCCAGGg	2443
AD-67276.1	A-134400.1	Y44UGGCGUGGGAACAUCAAAGGa	2266	A-134401.1	UCCUUUGAUGUUUCCCCAGCCAGg	2444
AD-67277.1	A-134402.1	Y44GGCUGGGAACAUCAAAGGAa	2267	A-134403.1	UUCCUUUGAUGUUUCCCCAGCCAg	2445
AD-67278.1	A-134404.1	Y44UCAAGGAUUUCUGGAAAGa	2268	A-134405.1	UCUUUCCGAGAAUUCCUUUGAUg	2446
AD-67279.1	A-134406.1	Y44UGGGAACAUCAAAGGAUUUa	2269	A-134407.1	UAUUCCUUUGAUGUUUCCCCAGc	2447
AD-67280.1	A-134408.1	Y44GGAAACAUCAAAGGAUUUCUa	2270	A-134409.1	UAGAAUUCUUUGAUGUUUCCCCa	2448
AD-67281.1	A-134410.1	Y44GAAACAUCAAAGGAUUUCUcA	2271	A-134411.1	UGAGAAUCCUUUGAUGUUUCCc	2449
AD-67282.1	A-134414.1	Y44CAUCAAAAGGAUUUCUGGAaA	2272	A-134415.1	UUUCCGAGAAUUCUUUGAUGUu	2450
AD-67283.1	A-134416.1	Y44AAAGGAUUUCUGGAAAGAAa	2273	A-134417.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUUGa	2451
AD-67284.1	A-134418.1	Y44AAGGAUUUCUGGAAAGAAGa	2274	A-134419.1	UCUUCUUUCCGAGAAUCCUUUg	2452
AD-67285.1	A-134420.1	Y44ACGAAGGAAGGCCUCCGAGaA	2275	A-134421.1	UUCUCGAGGCCUUCUUUCCGUCg	2453
AD-67286.1	A-134422.1	Y44GGCCUCCGAGAACAAAGAAGa	2276	A-134423.1	UUCUUCUUUGUUUCGAGGCCUu	2454
AD-67287.1	A-134424.1	Y44GCCCCUCCGAGAACAAAGAAaA	2277	A-134425.1	UUUCUUUCUUUGUUUCGAGGCCCu	2455
AD-67288.1	A-134426.1	Y44CCUCCGAGAACAAAGAAAGa	2278	A-134427.1	UCUUCUUUCUUUGUUUCGAGGCCc	2456
AD-67289.1	A-134428.1	Y44GGAAAGGAAAGAAAGAGUAGa	2279	A-134429.1	UCUACUUCUUUUUCCUUUCCUc	2457
AD-67290.1	A-134430.1	Y44AAGGAAAGAAAGAGUAGCCGa	2280	A-134431.1	UCGGCUACUUCUUUCUUUCCUUUc	2458
AD-67291.1	A-134432.1	Y44GGGGUGUGAACCCCUCCGAAa	2281	A-134433.1	UUCGAGGGGUUCACACCCCAa	2459
AD-67292.1	A-134434.1	Y44GGGUGUGAACCCCUCCGAAGa	2282	A-134435.1	UCUUCGAGGGGUUCACACCCCc	2460

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5'3'	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5'3'	SEQ ID NO:
AD-70224.1	A-141079.1	asasacUfuGfAfGfugcgaauaL96	2283	A-141080.1	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuususu	2461
AD-70225.1	A-141081.1	asasacuuGfAfGfugcgaauaL96	2284	A-141082.1	usAfsuuucgaccucAfaGfuususu	2462
AD-70226.1	A-141083.1	asasacuuGfAfGfugcgaauaL96	2285	A-141084.1	usAfsuuucgaccdTcAfaguuuusu	2463
AD-70227.1	A-141085.1	asasacuuGfAfGfugcga (Agn)aaual96	2286	A-141084.1	usAfsuuucgaccdTcAfaguuuusu	2464
AD-70228.1	A-141086.1	asGfsaaacuuGfAfGfugcGfGfAfaaasa	2287	A-141087.1	usAfsuuucgAfcCfucAfaGfuucsu	2465
AD-70229.1	A-141090.1	gsasucuaGfAfAfacuugagguaL96	2288	A-141091.1	usAfsuccucaaaguucUfuGfaucsu	2466
AD-70230.1	A-141092.1	gsasucuaGfAfAfacuugagguaL96	2289	A-141093.1	usAfsuccucaaaguudTcUfugaucsu	2467
AD-70231.1	A-141094.1	gsasucuaGfAfAfacuug (Agn)gguaL96	2290	A-141093.1	usAfsuccucaaaguudTcUfugaucsu	2468
AD-70232.1	A-141095.1	asAfsgaucaaGfAfAfCfuugaggucga	2291	A-141096.1	usAfsuccucaaGfuUfucUfuGfaucsu	2469
AD-70233.1	A-141097.1	uscsaaGfAfAfCfuugaggucgaL96	2292	A-141098.1	usCfsgacCfuCfAfaguuUfcUfugasu	2470
AD-70234.1	A-141097.1	uscsaaGfAfAfCfuugaggucgaL96	2293	A-141099.1	usCfsgacCfuaaguuUfcUfugasu	2471
AD-70235.1	A-141100.1	uscsaagaAfAfCfuugaggucgaL96	2294	A-141101.1	usCfsgaccucaaguuUfcUfugasu	2472
AD-70236.1	A-141102.1	uscsaagaAfAfCfuugaggucgaL96	2295	A-141103.1	usCfsgaccucaagdTuUfcuugasu	2473
AD-70237.1	A-141104.1	uscsaagaAfAfCfuugagdCucgaL96	2296	A-141103.1	usCfsgaccucaagdTuUfcuugasu	2474
AD-70238.1	A-141105.1	usCfsaagaAfAfCfuugaGfgUfcgsa	2297	A-141106.1	usCfsgaccucAfaGfuUfcUfgsa	2475
AD-70239.1	A-141107.1	asasgaUfcAfAfGfaaacuugagaL96	2298	A-141108.1	usCfsucaAfgUfUfucuuGfaUfcuusu	2476
AD-70240.1	A-141107.1	asasgaUfcAfAfGfaaacuugagaL96	2299	A-141109.1	usCfsucaAfguuucuuGfaUfcuusu	2477
AD-70241.1	A-141110.1	asasgaucAfAfGfaaacuugagaL96	2300	A-141111.1	usCfsucaaguuucuuGfaUfcuusu	2478
AD-70242.1	A-141112.1	asasgaucAfAfGfaaacuugagaL96	2301	A-141113.1	usCfsucaaguuucdTcUfugaucsu	2479
AD-70243.1	A-141114.1	asasgaucAfAfGfaaacu (Agn)gagaL96	2302	A-141113.1	usCfsucaaguuucdTcUfugaucsu	2480
AD-70244.1	A-141115.1	asGfsaagaucAfaGfaaAfcUfugagsa	2303	A-141116.1	usCfsucaagaUfuCfuUfugaucsu	2481

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5'3'	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5'3'	SEQ ID NO:
AD-70266.1	A-141153.1	asUfscagaAfaUfcuCfGfaaag	2325	A-141154.1	csUfuuccgaGfaAfuuCfcUfuugasu	2503
AD-70267.1	A-141155.1	csasagAfaAfcUfugaggucgaaL96	2326	A-141156.1	usUfscgaCfcUfCfaaguUfuCfuugsasu	2504
AD-70268.1	A-141155.1	csasagAfaAfcUfugaggucgaaL96	2327	A-141157.1	usUfscgaCfcucaaGuUfuCfuugsasu	2505
AD-70269.1	A-141158.1	csasagaaAfcUfugaggucgaaL96	2328	A-141159.1	usUfscgaccucaaguUfuCfuugsasu	2506
AD-70270.1	A-141160.1	csasagaaAfcUfugaggucgaaL96	2329	A-141161.1	usUfscgaccucaadGuUfuucugsasu	2507
AD-70271.1	A-141162.1	csasagaaAfcUfugagg(Tgn)cgaaL96	2330	A-141161.1	usUfscgaccucaadGuUfuucugsasu	2508
AD-70272.1	A-141163.1	asUfscagaAfaUfugagg(Tgn)cgaaL96	2331	A-141164.1	usUfscgaccuAfaAfguUfuCfuugasu	2509
AD-70273.1	A-141165.1	gsasagAfaGfaAfcUfcaagaaacuL96	2332	A-141166.1	asAfsuuUfcUfUfgaucUfuCfuucsusu	2510
AD-70274.1	A-141165.1	gsasagAfaGfaAfcUfcaagaaacuL96	2333	A-141167.1	asAfsuuUfcuugaucUfuCfuucsusu	2511
AD-70275.1	A-141168.1	gsasagaaGfaAfcUfcaagaaacuL96	2334	A-141169.1	asAfsuuucungaucUfuCfuucsusu	2512
AD-70276.1	A-141170.1	gsasagaaGfaUfcaagaaacuL96	2335	A-141171.1	asAfsuuucungadTcUfuucucsusu	2513
AD-70277.1	A-141172.1	gsasagaaGfaUfcaaga(Agn)acuL96	2336	A-141171.1	asAfsuuucungadTcUfuucucsusu	2514
AD-70278.1	A-141173.1	asAfsagaAfaUfcaAfgAfaacusu	2337	A-141174.1	asAfsuuucUfgAfuCfuCfuucsusu	2515
AD-70279.1	A-141175.1	gsgsaaAfcAfcUfCfaaaggaaauaL96	2338	A-141176.1	usAfsauuCfcUfUfugauGfuUfuccsusu	2516
AD-70280.1	A-141175.1	gsgsaaAfcAfcUfCfaaaggaaauaL96	2339	A-141177.1	usAfsauuCfcuugaGfuUfuccsusu	2517
AD-70281.1	A-141178.1	gsgsaaacAfcUfCfaaaggaaauaL96	2340	A-141179.1	usAfsauuccuugaGfuUfuccsusu	2518
AD-70282.1	A-141180.1	gsgsaaacAfcUfCfaaaggaaauaL96	2341	A-141181.1	usAfsauuccuugaAuGfuucucsusu	2519
AD-70283.1	A-141182.1	gsgsaaacAfcUfCfaaagg(Agn)auaL96	2342	A-141183.1	usAfsauuccuugaAuGfuucucsusu	2520
AD-70284.1	A-141184.1	usGfsggaacAfcUfCfaaAfgGfaaua	2343	A-141185.1	usAfsauuccuUfuGfauGfuUfuccesa	2521
AD-70285.1	A-134288.1	asasagaaGfaAfcGfAfucaagaaacuL96	2344	A-141186.1	asGfsuuuCfuUfGfauUfcUfuucugsu	2522
AD-70286.1	A-141187.1	asasagaaGfAfcGfAfucaagaaacuL96	2345	A-141188.1	asGfsuuucungaucUfcUfuucugsu	2523



雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5'3'	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5'3'	SEQ ID NO:
AD-70287.1	A-141189.1	asasagaagaAfgAfucaagaacuuL96	2346	A-141190.1	asGfsuucuuugaudCuUfcuucuuusgu	2524
AD-70288.1	A-141191.1	asasagaagaAfgAfucaag(Agn)aacuL96	2347	A-141190.1	asGfsuucuuugaudCuUfcuucuuusgu	2525
AD-70289.1	A-141192.1	asAfsagaagaAfgAfucaAfaGfaaacsu	2348	A-141193.1	asGfsuucuuuGfaUfcuUfcUfucuuu	2526
AD-70290.1	A-141194.1	asgsaaGfaAfgAfucaagaacuuL96	2349	A-141195.1	asGfsuuuCfuUfGfaucuUfcUfucususu	2527
AD-70291.1	A-141194.1	asgsaaGfaAfgAfucaagaacuuL96	2350	A-141196.1	asGfsuuuCfuugaucuUfcUfucususu	2528
AD-70292.1	A-141197.1	asgsaagaAfgAfucaagaacuuL96	2351	A-141198.1	asGfsuucuuugaudCuUfcUfucususu	2529
AD-70293.1	A-141199.1	asgsaagaAfgAfucaagaacuuL96	2352	A-141200.1	asGfsuucuuugaudCuUfcuucususu	2530
AD-70294.1	A-141201.1	asgsaagaAfgAfucaag(Agn)aacuL96	2353	A-141200.1	asGfsuucuuugaudCuUfcuucususu	2531
AD-70295.1	A-141202.1	asGfsaagaAfgAfucaAfaAfacsu	2354	A-141203.1	asGfsuucuuuGfaUfcuUfcUfucsu	2532
AD-70296.1	A-141204.1	asascaUfcAfaAfggaauucucuL96	2355	A-141205.1	usGfsagaAfuUfCfcuuuGfaUfguususu	2533
AD-70297.1	A-141204.1	asascaUfcAfaAfggaauucucuL96	2356	A-141206.1	usGfsagaAfuucuuuGfaUfguususu	2534
AD-70298.1	A-141207.1	asascauAfaAfggaauucucuL96	2357	A-141208.1	usGfsagaauucuuuGfaUfguususu	2535
AD-70299.1	A-141209.1	asascauAfaAfggaauucucuL96	2358	A-141210.1	usGfsagaauuccudTuGfauguususu	2536
AD-70300.1	A-141211.1	asascauAfaAfggaauucucuL96	2359	A-141210.1	usGfsagaauuccudTuGfauguususu	2537
AD-70301.1	A-141212.1	asAfscauAfaAfggaUfuCfucsa	2360	A-141213.1	usGfsagaauuCfcUfuGfaUfgusu	2538
AD-70302.1	A-141214.1	asgsaAfuUfCfUfcggaagaaaL96	2361	A-141215.1	usUfsucuUfuCfCfagaAfuUfccususu	2539
AD-70303.1	A-141214.1	asgsaAfuUfCfUfcggaagaaaL96	2362	A-141216.1	usUfsucuUfuccgagaAfuUfccususu	2540
AD-70304.1	A-141217.1	asgsaauUfCfUfcggaagaaaL96	2363	A-141218.1	usUfsucuuccgagaAfuUfccususu	2541
AD-70305.1	A-141219.1	asgsaauUfcUfcggaagaaaL96	2364	A-141220.1	usUfsucuuccgadGaAfuuccususu	2542
AD-70306.1	A-141221.1	asgsaauUfcUfcggaag(Agn)gaalL96	2365	A-141220.1	usUfsucuuccgadGaAfuuccususu	2543
AD-70307.1	A-141222.1	asAfsaggaauUfcUfcgGfaAfaaasa	2366	A-141223.1	usUfsucuuccCfGfGaAfuUfccuuu	2544

雙鏈名	正義寡核 甘酸名	正義序列 (5'3')	SEQ ID NO:	反義寡核 甘酸名	反義序列 (5'3')	SEQ ID NO:
AD-70308.1	A-141224.1	asasagGfaAfuUfcucggaagaL96	2367	A-141225.1	usCfsuuuCfcGfAfgaauUfcCfuususu	2545
AD-70309.1	A-141224.1	asasagGfaAfuUfcucggaagaL96	2368	A-141226.1	usCfsuuuCfcgagaauUfcCfuususu	2546
AD-70310.1	A-141227.1	asasaggaAfuUfcucggaagaL96	2369	A-141228.1	usCfsuuuuccgagaauUfcCfuususu	2547
AD-70311.1	A-141229.1	asasaggaAfuUfcucggaagaL96	2370	A-141230.1	usCfsuuuuccgagadAuUfcuuususu	2548
AD-70312.1	A-141231.1	asasaggaAfuUfcucgg(Agn)aagaL96	2371	A-141230.1	usCfsuuuuccgagadAuUfcuuususu	2549
AD-70313.1	A-141232.1	usCfsaaaggaAfuUfcuCfgGfaaagsa	2372	A-141233.1	usCfsuuuuccgAfgAfauUfcCfuungsa	2550

表33.於Cos7細胞內之相對於反基因組及基因組建構物的HDV單劑篩選

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-67176.1	79.3		89.6	59.9		77.2	22.9		3.4	9.10		20.6
AD-67177.1	101.5		99.1	39.3		83.6	39.7		14.9	10.76		28.7
AD-67178.1	99.6		97.4	90.5		86.7	12.0		20.1	40.51		41.6
AD-67179.1	84.8		88.6	63.2		81.3	12.1		15.2	19.52		28.2
AD-67180.1	77.7		108.6	41.0		93.2	15.1		26.8	13.25		33.6
AD-67181.1	169.3		92.9	47.9		92.3	6.2		8.9	8.51		25.0
AD-67182.1	62.1		102.6	43.6		86.3	11.4		22.0	12.92		28.7
AD-67183.1	89.3		105.0	65.4		99.2	13.9		14.7	4.65		34.1

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-67184.1	49.9		102.4	96.4		102.7	10.6		16.4	25.05		20.7
AD-67185.1	87.1		87.7	80.9		81.0	23.9		4.5	18.19		19.7
AD-67186.1	102.4		109.4	81.7		82.6	20.2		12.7	12.49		4.9
AD-67187.1	72.0		93.2	87.7		95.4	7.4		11.1	13.69		23.2
AD-67188.1	68.1		110.5	127.7		97.3	12.8		14.9	18.70		26.5
AD-67189.1	84.3		95.9	104.7		98.9	16.9		15.0	23.72		26.2
AD-67190.1	104.5		115.3	110.5		101.5	2.7		7.2	24.53		5.1
AD-67191.1	72.9		99.8	72.8		92.2	8.4		8.1	21.61		14.0
AD-67192.1	124.2		106.4	96.4		113.5	25.6		18.2	22.27		36.9
AD-67193.1	91.3		105.3	105.2		121.4	12.8		21.7	25.63		41.9
AD-67194.1	39.4		84.8	97.5		105.9	9.0		3.1	12.31		32.6
AD-67195.1	90.1		110.7	87.5		98.7	11.7		10.4	20.22		11.7
AD-67196.1	75.5		107.9	102.1		85.5	3.6		5.5	2.71		14.3
AD-67197.1	68.8		98.6	80.2		96.0	5.3		13.5	15.68		23.1
AD-67198.1	49.5		101.2	106.2		111.0	2.7		12.7	20.42		15.9
AD-67199.1	27.1		72.4	162.7		87.3	4.9		11.4	23.09		21.3
AD-67200.1	24.1		76.7	128.5		114.2	4.0		4.2	13.53		24.3
AD-67201.1	58.1		88.6	100.1		86.0	9.9		17.3	26.61		24.4
AD-67202.1	30.3		92.1	107.3		110.5	4.1		13.6	27.71		17.9
AD-67203.1	55.3		99.6	109.7		99.8	4.0		8.0	28.27		26.2
AD-67204.1	71.6		101.4	111.1		107.5	7.7		12.0	49.72		29.2

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-67205.1	54.2		95.4	89.3		90.2	6.4		14.7	17.80		24.2
AD-67206.1	52.4		89.9	106.9		103.8	12.6		7.0	19.47		36.2
AD-67207.1	57.6		99.4	102.6		109.5	11.1		21.9	9.58		9.6
AD-67208.1	31.2		89.5	87.4		102.7	3.5		8.9	15.91		27.3
AD-67209.1	47.1		90.6	97.8		78.5	6.3		10.7	18.03		25.7
AD-67210.1	31.7		95.4	96.2		92.8	1.8		14.4	14.11		28.7
AD-67211.1	25.4		79.8	110.2		93.4	6.5		9.5	23.84		27.4
AD-67212.1	32.2		93.9	90.7		67.7	4.9		5.8	22.15		23.4
AD-67213.1	49.2		97.7	97.4		75.5	5.2		9.6	17.73		25.9
AD-67214.1	56.8		92.7	97.8		99.4	9.6		10.1	20.89		21.4
AD-67215.1	39.0		99.2	92.1		95.4	11.3		5.5	6.57		11.4
AD-67216.1	57.1		94.3	91.2		87.5	12.6		11.9	18.27		25.2
AD-67217.1	63.4		101.4	90.0		96.2	2.1		10.7	15.73		25.7
AD-67218.1	65.8		97.3	91.1		86.6	10.3		7.1	11.42		21.2
AD-67219.1	77.3		100.4	83.9		89.8	1.7		7.8	18.81		40.2
AD-67220.1	78.8		102.2	87.6		77.8	15.2		7.9	7.96		11.5
AD-67250.1	85.3		92.4	29.0		74.3	4.4		11.6	3.72		22.8
AD-67251.1	90.2		104.3	101.9		91.7	25.6		18.0	25.07		12.2
AD-67252.1	99.6		108.6	59.6		64.9	8.2		3.6	18.48		13.7
AD-67253.1	50.0		94.6	32.9		73.5	3.3		15.8	14.44		18.2
AD-67254.1	193.2		106.8	63.7		68.2	47.1		6.1	22.95		12.7

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-67255.1	83.7		94.5	38.2		66.7	25.7		13.7	8.71		9.5
AD-67256.1	88.8		94.3	113.1		106.0	22.8		9.4	37.17		26.3
AD-67257.1	51.8		101.2	105.6		93.7	5.2		4.6	26.52		22.3
AD-67258.1	81.6		102.7	92.2		92.4	24.4		6.2	39.25		26.5
AD-67259.1	113.1		104.8	81.2		71.9	18.8		16.7	30.40		9.6
AD-67260.1	52.1		112.2	67.4		74.6	8.1		8.8	4.21		10.8
AD-67261.1	73.8		96.2	96.1		99.5	15.5		9.1	7.96		17.8
AD-67262.1	110.6		106.5	127.0		115.6	28.0		15.3	20.20		3.0
AD-67263.1	69.4		96.3	49.7		63.1	16.7		8.8	4.00		14.8
AD-67264.1	180.6		104.6	100.1		94.9	43.2		22.3	37.56		10.7
AD-67265.1	122.5		117.0	119.1		99.4	23.3		19.7	13.26		18.6
AD-67266.1	24.3		59.3	115.8		83.6	1.0		3.8	34.70		14.0
AD-67267.1	83.4		113.8	92.6		82.7	13.9		11.8	26.19		10.6
AD-67268.1	99.2		101.2	81.0		94.9	14.9		11.1	21.50		22.4
AD-67269.1	42.9		81.7	179.2		86.0	6.6		6.5	50.94		13.2
AD-67270.1	33.9		85.7	125.2		85.6	5.9		10.8	24.45		12.7
AD-67271.1	29.6		53.4	156.0		115.8	8.9		10.9	27.82		27.2
AD-67272.1	13.4		46.3	136.9		128.4	2.3		4.4	23.52		30.3
AD-67273.1	15.9		57.5	105.1		82.1	4.6		4.4	26.59		13.3
AD-67274.1	25.8		60.4	86.8		93.4	2.0		10.2	14.89		22.4
AD-67275.1	46.5		75.4	131.1		94.3	12.3		9.5	46.37		18.0

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-67276.1	20.8		59.4	87.7		88.0	2.2		4.4	10.78		18.2
AD-67277.1	17.2		49.5	93.4		92.4	2.3		4.7	44.06		19.4
AD-67278.1	25.1		61.3	131.5		94.8	8.4		6.8	30.75		10.0
AD-67279.1	21.9		78.3	111.7		126.9	4.8		10.8	19.15		15.0
AD-67280.1	32.8		78.1	154.7		109.4	4.3		9.1	52.47		29.4
AD-67281.1	32.8		60.0	163.7		110.1	2.4		9.0	20.60		8.6
AD-67282.1	19.3		47.6	129.1		109.7	4.8		9.1	18.16		21.2
AD-67283.1	34.5		71.8	193.2		112.4	14.0		1.1	66.11		10.7
AD-67284.1	51.2		76.9	126.9		94.1	5.2		7.9	40.77		26.8
AD-67285.1	17.3		68.6	66.9		110.7	1.9		10.7	26.05		25.3
AD-67286.1	29.5		85.5	87.3		125.7	5.8		10.7	13.51		30.7
AD-67287.1	33.1		83.5	84.9		98.8	12.2		22.2	33.27		12.9
AD-67288.1	14.4		75.1	73.3		109.2	6.5		5.2	15.93		16.1
AD-67289.1	38.8		66.4	97.9		102.0	15.6		7.9	22.42		19.0
AD-67290.1	20.9		81.2	89.6		112.4	4.8		9.3	11.83		8.4
AD-67291.1	47.8		100.0	107.1		95.2	4.7		19.7	16.82		9.3
AD-67292.1	99.9		99.3	129.3		136.5	22.7		20.8	39.06		58.4
AD-70224.1	46.5	68.6	94.0	99.6	113.6	103.5	10.2	8.7	2.5	13.9	6.9	10.0
AD-70225.1	49.1	76.2	88.9	129.9	107.0	87.1	7.2	0.8	5.3	45.3	6.1	10.0
AD-70226.1	65.3			105.4			8.0			23.9		
AD-70227.1	37.7	58.7	84.3	173.3	111.4	101.7	8.2	3.2	5.1	15.5	6.2	5.5

雙鍵	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-70228.1	102.4	120.8	107.9	46.3	52.2	82.3	10.7	5.7	14.3	11.4	2.5	3.6
AD-70229.1	32.0	65.6	96.9	92.1	107.2	89.6	3.5	0.1	1.9	6.8	25.7	5.5
AD-70230.1	36.7	66.7	99.2	91.8	100.1	91.9	3.9	11.4	13.6	8.2	14.9	12.5
AD-70231.1	26.7	62.6	86.3	97.3	93.9	122.5	4.0	5.2	2.4	25.6	2.7	35.5
AD-70232.1	16.1	35.2	74.5	40.1	33.3	73.9	2.7	2.7	0.9	15.0	6.5	10.9
AD-70233.1	24.8	71.7	96.0	91.8	106.4	96.2	1.6	1.0	1.2	10.4	9.2	0.5
AD-70234.1	29.6	63.0	90.2	89.4	102.5	99.9	5.1	0.1	3.5	8.5	3.4	6.3
AD-70235.1	35.4	84.5	104.2	66.6	101.9	97.8	10.5	4.2	9.7	13.0	1.2	6.2
AD-70236.1	39.4	64.8	95.2	86.3	88.3	94.0	3.7	3.0	0.6	5.7	3.8	6.7
AD-70237.1	22.1	49.4	83.8	96.2	90.3	87.6	2.5	0.1	1.7	19.1	9.4	2.8
AD-70238.1	26.5	61.4	91.8	60.9	72.9	82.7	1.6	0.8	6.7	6.8	5.4	1.9
AD-70239.1	73.7			99.1			8.4			20.7		
AD-70240.1	80.0			82.4			11.0			8.3		
AD-70241.1	82.5			107.4			2.1			21.9		
AD-70242.1	69.5			90.2			4.7			28.9		
AD-70243.1	33.5	57.4	102.5	109.3	106.4	80.7	3.5	1.2	8.2	20.7	17.0	2.8
AD-70244.1	78.5	93.3	99.9	22.6	29.3	85.9	6.2	1.8	4.5	4.2	5.0	12.2
AD-70245.1	44.7	71.2	83.2	109.7	91.5	98.5	3.3	2.4	1.5	15.1	3.9	8.9
AD-70246.1	42.1	79.0	104.6	97.2	99.0	97.0	1.0	4.9	13.5	25.8	4.7	6.9
AD-70247.1	60.3			75.2			6.5			6.8		
AD-70248.1	20.9	45.2	82.2	86.5	121.9	98.2	2.1	6.9	3.8	10.0	3.5	2.4



雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-70249.1	72.4	93.6	96.7	39.9	38.5	81.3	4.2	6.7	1.5	13.1	7.4	10.1
AD-70250.1	35.0	72.9	97.5	81.7	91.4	89.8	3.6	3.1	16.8	8.5	2.0	5.2
AD-70251.1	47.2	71.8	92.6	87.6	101.5	105.3	5.5	6.5	0.8	15.2	1.3	11.8
AD-70252.1	55.7			76.2			6.7			6.1		
AD-70253.1	61.5			68.8			3.9			16.5		
AD-70254.1	30.0	65.2	93.1	83.1	92.0	111.6	0.8	1.4	2.6	9.8	15.2	0.8
AD-70255.1	65.0	89.1	90.4	32.6	50.7	92.0	5.2	1.6	2.6	6.9	8.8	2.0
AD-70256.1	17.9	45.9	89.0	107.7	126.3	95.6	2.3	0.6	6.6	17.1	24.6	5.3
AD-70257.1	19.7	41.8	78.1	129.4	104.7	96.7	3.8	0.7	3.3	28.2	16.6	3.9
AD-70258.1	25.9	51.4	83.8	120.5	104.3	77.0	2.6	3.8	8.2	25.8	0.2	7.1
AD-70259.1	15.0	26.0	70.3	131.5	117.4	100.5	1.7	0.2	4.0	16.7	3.8	1.0
AD-70260.1	21.9	43.2	85.4	44.7	39.3	103.6	4.3	1.3	6.4	9.1	0.9	6.7
AD-70261.1	83.1			82.1			4.2			10.7		
AD-70262.1	85.6			81.5			7.2			13.1		
AD-70263.1	92.8			116.9			4.7			50.7		
AD-70264.1	82.3			120.8			5.5			53.7		
AD-70265.1	38.1	72.2	95.2	130.9	98.6	90.5	4.1	1.7	3.1	29.9	0.8	12.6
AD-70266.1	85.8			90.3			11.3			19.5		
AD-70267.1	15.0	27.8	66.1	123.5	122.8	103.0	1.3	1.7	2.8	15.5	4.1	8.8
AD-70268.1	15.8	30.3	78.2	116.7	123.1	103.6	2.0	1.8	1.8	22.7	6.9	5.3
AD-70269.1	16.0	27.9	71.1	106.9	99.8	99.2	1.7	1.7	0.6	19.5	9.4	26.9

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-70270.1	26.1	54.7	89.1	108.8	102.8	93.4	4.5	4.4	10.6	31.1	1.6	14.2
AD-70271.1	15.3	26.8	62.8	115.4	125.0	106.9	3.3	2.3	4.3	13.5	6.9	3.7
AD-70272.1	15.1	33.3	82.3	53.3	31.4	70.3	2.7	2.1	11.2	15.0	5.3	12.4
AD-70273.1	26.8	49.5	85.2	150.6	133.9	111.2	4.9	6.4	2.1	36.0	0.4	0.6
AD-70274.1	23.2	36.5	87.3	177.6	123.0	109.8	2.8	0.5	0.6	27.1	2.2	21.5
AD-70275.1	20.0	43.9	76.1	178.4	151.1	103.7	4.1	4.7	3.0	32.2	10.4	8.1
AD-70276.1	32.1	43.6	84.1	183.4	130.6	103.7	1.8	2.3	2.1	14.9	12.2	5.0
AD-70277.1	29.7	33.8	73.2	213.9	140.7	109.2	6.4	4.9	2.8	20.5	8.8	9.7
AD-70278.1	25.2	41.4	73.6	57.8	56.0	95.3	5.9	1.1	5.7	12.1	2.6	4.7
AD-70279.1	79.8			135.6			7.4			22.9		
AD-70280.1	100.4			162.0			14.5			17.5		
AD-70281.1	82.2			161.7			13.1			10.6		
AD-70282.1	105.1			116.2			5.3			16.9		
AD-70283.1	64.4			134.4			7.7			23.3		
AD-70284.1	95.4			106.1			11.0			5.3		
AD-70285.1	91.6			119.4			11.6			7.9		
AD-70286.1	84.0			110.3			8.8			21.6		
AD-70287.1	89.9			96.7			4.4			7.5		
AD-70288.1	29.1	74.0	89.9	199.1	132.5	110.7	5.8	7.8	2.7	58.5	26.6	2.8
AD-70289.1	32.7	44.4	84.5	77.7	60.0	76.8	5.3	1.4	2.6	11.4	5.7	1.4
AD-70290.1	102.0			102.6			13.6			17.4		

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-70291.1	100.7			110.1			8.5			24.6		
AD-70292.1	76.7			131.9			5.2			20.2		
AD-70293.1	99.7			131.7			5.8			29.7		
AD-70294.1	103.1			124.4			5.4			35.4		
AD-70295.1	101.8			125.9			6.3			10.4		
AD-70296.1	104.3			106.8			11.1			11.9		
AD-70297.1	105.2			105.8			6.0			38.9		
AD-70298.1	103.1			99.9			5.0			19.1		
AD-70299.1	108.1			100.9			12.9			24.6		
AD-70300.1	109.6			80.5			13.3			8.3		
AD-70301.1	99.4			97.2			7.0			11.0		
AD-70302.1	101.9			104.6			17.2			27.3		
AD-70303.1	77.1			133.0			6.4			27.0		
AD-70304.1	119.5			108.7			12.4			10.3		
AD-70305.1	91.1			115.5			8.2			22.6		
AD-70306.1	103.7			140.3			15.5			19.8		
AD-70307.1	75.4			98.0			3.8			14.0		
AD-70308.1	105.5			136.1			7.7			30.9		
AD-70309.1	109.5			92.8			23.5			14.6		
AD-70310.1	111.6			109.7			11.5			27.1		
AD-70311.1	101.8			111.5			10.2			25.1		

雙鏈	10nM Avg 反基因組	1nM Avg 反基因組	0.1nM Avg 反基因組	10nM Avg 基因組	1nM Avg 基因組	0.1nM Avg 基因組	10nM SD 反基因組	1nM SD 反基因組	0.1nM SD 反基因組	10nM SD 基因組	1nM SD 基因組	0.1nM SD 基因組
AD-70312.1	113.8			91.0			8.3			26.1		
AD-70313.1	114.8			76.9			10.0			13.1		

表 34. 於 Cos7 細胞中之劑量響應篩選

雙鏈	反基因組， IC50 nM	基因組， IC50 nM	反基因組熱 點，IC50 nM	基因組熱 點，IC50 nM
AD-67176.1	未達成	未達成		
AD-67177.1	未達成	未達成		
AD-67180.1	未達成	3124.5		
AD-67181.1	未達成	>10000		
AD-67182.1	未達成	>10000		
AD-67199.1	288.0	未達成		
AD-67200.1	466.2	未達成		
AD-67202.1	>10000	未達成		
AD-67208.1	未達成	未達成		
AD-67210.1	>10000	未達成		
AD-67211.1	1100.8	未達成		
AD-70228.1			未達成	23.0
AD-70232.1	405.4	5002.4	33.7	9.0
AD-70238.1			273.9	122.4
AD-70244.1		1589.9	未達成	14.7
AD-70249.1		2377.2	2376.2	13.1
AD-70255.1			3082.4	26.1
AD-70259.1	173.2			
AD-70260.1	419.2	7185.0	50.3	8.7
AD-70266.1			未達成	476.4
AD-70267.1	185.7			
AD-70268.1	174.6			
AD-70269.1	267.6			
AD-70271.1	119.6			

AD-70272.1	364.8	3400.4	30.2	22.2
AD-70274.1	258.8			
AD-70277.1	190.6			
AD-70278.1			57.1	30.6
AD-70284.1			未達成	4670.5
AD-70289.1			未達成	未達成
AD-70295.1			61.8	39.4
AD-70301.1			未達成	未達成
AD-70307.1			2329.6	379.0
AD-70313.1			未達成	未達成

【 0609】

[等效]

彼等熟識該技藝者應知悉或能使用不超出例行試驗者而探知多種等同於本文中揭示者之具體態樣及方法。此等效者係傾向於為後附申請專利範圍之範疇所涵蓋。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 阿尼拉製藥公司

<120> D 型肝炎病毒(HDV) iRNA 組成物及其使用方法

<130> 121301-02820

<140>

<141>

<150> 62/137, 464

<151> 2015-03-24

<150> 62/077, 799

<151> 2014-11-10

<150> 62/077, 672

<151> 2014-11-10

<160> 2552

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3215

<212> DNA

<213> B 型肝炎病毒

<400> 1

ctccacaaca ttccaccaag ctctgctaga tcccagagtg aggggcctat attttcctgc	60
tggtggctcc agttccggaa cagtaaacc tggtccgact actgcctcac ccatatcgtc	120
aatcttctcg aggactgggg accctgcacc gaacatggag agcacaacat caggattcct	180
aggacccctg ctcggtgttac aggcgggggt tttcttggtg acaagaatcc tcacaatacc	240
acagagtcta gactcgtggt ggacttctct caattttcta gggggagcac ccacgtgtcc	300
tggccaaaat tcgcagtcct caacctccaa tctctacca acctcttgtc ctccaacttg	360
tcctggctat cgctggatgt gtctgcggcg ttttatcata ttctctttca tcctgctgct	420
atgcctcatc ttcttggttg ttcttctgga ctaccaaggt atgttgcccg tttgtcctct	480
acttccagga acatcaacta ccagcacggg accatgcaga acctgcacga ttctgctca	540
aggaacctct atgtttccct cttgttgctg tacaaaacct tcggacggaa actgcacttg	600
tattcccatc ccatcactct gggttttcgc aagattccta tgggagtggg cctcagtcgg	660
tttctcctgg ctcagtttac tagtgccatt tggtcagtgg ttcgtagggc tttccccac	720

tgtttggett	tcagctatat	ggatgatgtg	gtattggggg	ccaagtctgt	acaacatctt	780
gagtccecttt	ttacctctat	taccaatttt	cttttgtctt	tgggtataca	tttgaaccct	840
aataaaaacca	aacgttgggg	ctactccctt	aacttcatgg	gatatgtaat	tggaagttgg	900
ggtacttttac	cgcaggaaca	tattgtacaa	aaactcaagc	aatgttttcg	aaaattgcct	960
gtaaatagac	ctattgattg	gaaagtatgt	caaagaattg	tgggtctttt	gggctttgct	1020
gcccccttta	cacaatgtgg	ctatcctgcc	ttgatgcctt	tatatgcatg	tatacaatct	1080
aagcagggett	tcactttctc	gccaaacttac	aaggcccttc	tgtgtaaaca	atatctaaac	1140
ctttaccccg	ttgcccgga	acggtcagggt	ctctgccaaag	tgtttgctga	cgcaaccccc	1200
acggggttggg	gcttggccat	aggccatcgg	cgcatgcgtg	gaacctttgt	ggctcctctg	1260
ccgatccata	ctgcggaact	cctagcagct	tgttttgctc	gcagccgggtc	tggagcgaaa	1320
cttatcggaa	ccgacaactc	agttgtcctc	tctcggaaat	acacctcctt	tccatggctg	1380
ctaggctgtg	ctgccaaactg	gatacctgcgc	gggacgtcct	ttgtctacgt	cccgtcggcg	1440
ctgaatcccg	cggacgaccc	gtctcggggc	cgtttggggc	tctaccgtcc	ccttcttcat	1500
ctgccgttcc	ggccgaccac	ggggcgcacc	tctctttacg	cggctctccc	gtctgtgcct	1560
tctcatctgc	cggaccgtgt	gcacttcgct	tcacctctgc	acgtagcatg	gagaccaccg	1620
tgaacgcccc	ccaggtcttg	cccaagggtct	tacacaagag	gactcttgga	ctctcagcaa	1680
tgtcaacgac	cgaccttgag	gcataacttca	aagactgttt	gtttaaagac	tgggaggagt	1740
tgggggagga	gattagggtta	aaggctcttg	tactaggagg	ctgtaggcat	aaattggctct	1800
gttcaccagc	accatgcaac	tttttcccct	ctgcctaate	atctcatgtt	catgtcctac	1860
tgttcaagcc	tccaagctgt	gccttgggtg	gctttggggc	atggacattg	acccgtataa	1920
agaatttgga	gcttctgtgg	agttactctc	ttttttgcct	tctgacttct	ttccttctat	1980
tcgagatctc	ctcgacaccg	cctctgctct	gtatcggggag	gccttagagt	ctccggaaca	2040
ttgttcacct	caccatacag	cactcaggca	agctattctg	tgttgggggtg	agttgatgaa	2100
tctggccacc	tgggtgggaa	gtaatttgga	agaccagca	tccagggaat	tagtagtcag	2160
ctatgtcaat	gttaatatgg	gcctaaaaat	tagacaacta	ttgtggtttc	acatttcctg	2220
ccttactttt	ggaagagaaa	ctgtccttga	gtatttggtg	tcttttgag	tgtggattcg	2280
cactcctccc	gcttacagac	caccaaattgc	ccctatctta	tcaacacttc	cggaaactac	2340
tgttgttaga	cgacgaggca	gggtcccctag	aagaagaact	ccctcgcctc	gcagacgaag	2400

gtctcaatcg ccgcgtcgca gaagatctca atctcgggaa tctcaatggt agtatccctt 2460
ggactcataa ggtgggaaac ttactgggc ttattcttc tactgtacct gtctttaatc 2520
ctgattggaa aactccctcc ttctctcaca ttcaattaca ggaggacatt attaatagat 2580
gtcaacaata tgtgggccct ctgacagtta atgaaaaaag gagattaaaa ttaattatgc 2640
ctgctagggt ctatcctaac cttaccaaatt atttgccctt ggacaaaggc attaaaccgt 2700
attatcctga atatgcaggt aatcattact tcaaaactag gcattattta catactctgt 2760
ggaaggctgg cattctatat aagagagaaa ctacacgcag cgcctcattt tgtgggtcac 2820
catattcttg ggaacaagag ctacagcatg ggaggttggt cttccaaacc tcgacaaggc 2880
atggggacga atctttctgt tcccaatcct ctgggattct ttcccgatca ccagttggac 2940
cctgcgttcg gagccaactc aaacaatcca gattgggact tcaaccccaa caaggatcac 3000
tggccagagg caaatcaggt aggagcggga gcatttggtc cagggttcac cccaccacac 3060
ggaggccttt tggggtggag ccctcaggct cagggcata t gacaacact gccagcagca 3120
cctcctctg cctccaccaa tcggcagtca ggaagacagc ctactcccat ctctccacct 3180
ctaagagaca gtcatcctca ggccatgcag tggaa 3215

<210> 2
<211> 3215
<212> DNA
<213> B 型肝炎病毒

<400> 2
ttccactgca tggcctgagg atgactgtct cttagagggtg gagagatggg agtaggctgt 60
cttcctgact gccgattggt ggaggcagga ggagggtctg ctggcagtgt tgtcaatatg 120
ccctgagcct gagggctcca ccccaaaagg cctccgtgtg gtggggtgaa ccctggacca 180
aatgctcccg ctctacctg atttgectct ggccagtgat ccttgttggg gttgaagtcc 240
caatctggat tgtttgagtt ggctccgaac gcagggtcca actggtgatc gggaaagaat 300
cccagaggat tgggaacaga aagattcgtc cccatgcctt gtcgaggttt ggaagaccaa 360
cctcccatgc tgtagctctt gttcccaaga atatggtgac ccacaaaatg aggcgtgcg 420
tgtagtttct ctcttatata gaatgccagc cttccacaga gtatgtaaat aatgcctagt 480
tttgaagtaa tgattaactg catattcagg ataatacgggt ttaatgcctt tgtccaaggg 540
caaatatttg gtaaggttag gatagaacct agcaggcata attaatTTTA atctcctttt 600

ttcattaact gtcagagggc ccacatat	ttgacatcta ttaataatgt cctcctgtaa	660
atgaatgtga ggaaaggagg gagttttcca	atcaggatta aagacaggta cagtagaaga	720
ataaagccca gtaaagtttc ccaccttatg	agtccaaggg atactaacat tgagattccc	780
gagattgaga tcttctgcga cgcggcgatt	gagaccttcg tctgcgaggc gagggagttc	840
ttcttctagg ggacctgcct cgtcgtctaa	caacagtagt ttccggaagt gttgataaga	900
tagggggcatt tgggtggtctg taagcgggag	gagtgcgaat ccacactcca aaagacacca	960
aatactcaag gacagtttct cttccaaaag	taaggcagga aatgtgaaac cacaatagtt	1020
gtctaatttt tagggccata ttaacattga	catagctgac tactaattcc ctggatgctg	1080
ggtcttccaa attacttccc acccaggttg	ccagattcat caactcacc caacacagaa	1140
tagcttgcct gagtgcctgta tgggtgaggtg	aacaatgttc cggagactct aaggcctccc	1200
gatacagagc agaggcgggtg tcgaggagat	ctcgaataga aggaaagaag tcagaaggca	1260
aaaaagagag taactccaca gaagctccaa	attctttata cgggtcaatg tccatgcccc	1320
aaagccaccc aaggcacagc ttggaggctt	gaacagtagg acatgaacat gagatgatta	1380
ggcagagggg aaaaagttgc atggtgctgg	tgaacagacc aatttatgcc tacagcctcc	1440
tagtaciaaag acctttaacc taatctcctc	ccccaaactcc tcccagtctt taaacaaaca	1500
gtctttgaag tatgcctcaa ggtcggtcgt	tgacattgct gagagtccaa gagtcctctt	1560
gtgtaagacc ttgggcaaga cctgggtgggc	gttcacgggtg gtctccatgc tacgtgcaga	1620
ggtgaagcga agtgcacacg gtccggcaga	tgagaaggca cagacgggga gaccgcgtaa	1680
agagaggtgc gccccgtggt cggccggaac	ggcagatgaa gaaggggacg gtagaggccc	1740
aaacggcccc gagacgggtc gtccgcggga	ttcagcgccg acgggacgta gacaaaggac	1800
gtcccgcgca ggatccagtt ggcagcacag	cctagcagcc atggaaagga ggtgtatttc	1860
cgagagagga caactgagtt gtcggttccg	ataagtttcg ctccagaccg gctgcgagca	1920
aaacaagctg ctaggagttc cgcagtatgg	atcggcagag gagccacaaa ggttccacgc	1980
atgcgccgat ggcctatggc caagccccaa	cccgtggggg ttgcgtcagc aaacacttgg	2040
cagagacctg accgttgccg ggcaacgggg	taaaggttta gatattgttt acacagaaag	2100
gccttgtaag ttggcgagaa agtgaaagcc	tgcttagatt gtatacatgc atataaaggc	2160
atcaaggcag gatagccaca ttgtgtaaaa	ggggcagcaa agcccaaaag acccacaatt	2220

ctttgacata ctttccaatc aataggtcta ttacaggca attttcgaaa acattgcttg 2280
agtttttgta caatatgttc ctgcggtaaa gtacccaac ttccaattac atatcccatg 2340
aagttaaggg agtagcccca acgttttggt ttattaggg tcaaattgtat acccaaagac 2400
aaaagaaaat tggtaataga ggtaaaaagg gactcaagat gttgtacaga cttggccccc 2460
aataccacat catccatata gctgaaagcc aaacagtggg ggaaagccct acgaaccact 2520
gaacaaatgg cactagtaaa ctgagccagg agaaacggac tgaggcccac tcccatagga 2580
atcttgcgaa agcccaggat gatgggatgg gaatacaagt gcagtttccg tccgaaggtt 2640
ttgtacagca acaagaggga aacatagagg ttccttgagc aggaatcgtg caggttctgc 2700
atgggtcccgt gctggtagtt gatgttcctg gaagtagagg acaaacgggc aacatacctt 2760
ggtagtccag aagaaccaac aagaagatga ggcatagcag caggatgaag aggaatatga 2820
taaaacgccg cagacacatc cagcgatagc caggacaagt tggaggacaa gaggttggtg 2880
agtgattgga ggttggggac tgcgaatttt ggccaggaca cgtgggtgct ccccctagaa 2940
aattgagaga agtccaccac gagtctagac tctgtggtat tgtgaggatt cttgtcaaca 3000
agaaaaacc cgcctgtaac acgagcaggg gtcctaggaa tcctgatgtt gtgctctcca 3060
tgttcgggtgc aggggtcccca gtcctcgaga agattgacga tatgggtgag gcagtagtcg 3120
gaacagggtt tactgttccg gaactggagc caccagcagg aaaatatagg cccctcactc 3180
tgggatctag cagagcttgg tggaatgttg tggag 3215

- <210> 3
- <211> 3215
- <212> DNA
- <213> B 型肝炎病毒

- <220>
- <221> 經修飾之鹼基
- <222> (2768).. (2768)
- <223> a, c, t, g, 未知或其他

<400> 3
ctccaccaca ttccaccaag ctctgtctaca cccagagta aggggcctat actttcctgc 60
tggtggctcc agttccggaa cagtaaacc tgttccgact actgcctctc ccatactgtc 120
aatcttctcg aggactgggg accctgcacc gaacatggag aacacaacat caggattcct 180
aggacccctg ctctgtgttac aggcgggggtt tttcttgttg acaagaatcc tcacaatacc 240

acagagtcta gactcgtggg ggacttctct caattttcta gggggagcac ccacgtgtcc	300
tggccaaaat tcgcagtcct caacctccaa tcactcacca acctcttggt ctccaatttg	360
tcctggctat cgctggatgt gtctgcggcg ttttatcata ttctctttca tcctgctgct	420
atgcctcatc ttcttggttg ttcttctgga ctaccaaggt atgttgcccg tttgtcctct	480
acttccagga acatcaacta ccagcacggg accatgcaag acctgcacga ttctgctca	540
aggcacctct atgtttccct ctgttgctg tacaaaacct tcggacggaa actgcacttg	600
tattcccatc ccatcatcct gggttttcgc aagattccta tgggagtggt cctcagtcct	660
tttctcctgg ctgagtttac tagtgccatt tggtcagtggt ttctgtagggc tttccccac	720
tgtttggttt tcagttatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acaacatctt	780
gagtcctttt ttaccgtgt taccaatttt cttttgtctt tgggtataca tttgaacctt	840
aataaaacca aacgttgggg ttactccctt aacttcatgg gatatgtaat tggaagttag	900
ggtactttac cgcaagacca tattgtacta aaaatcaagc aatgttttcg aaaactgcct	960
gtaaatagac ctattgattg gaaagtatgt cagagaattg tgggtctttt gggttttgct	1020
gcccctttta cacaatgttg ctatcctgcc ttaatgcctt tatatgcatg tatacaatct	1080
aagcaggctt tcactttctc gccaaacttac aaggcctttc tgtgtaaaca atatctgaac	1140
ctttaccccg ttgcccgga acggtcagggt ctctgccaaag tgtttgctga cgcaaccccc	1200
actggatggg gcttggtat tggccatcgc cgcattgcgt gaacctttgt ggctcctctg	1260
ccgatccata ctgcggaact cctagcagct tgttttgctc gcagccgggtc tggagcgaaa	1320
ctgatcgga cggacaactc tgttgttctc tctcggaat acacctcctt tccatggctg	1380
ctaggggtgt ctgccaaact gatcctgcgc gggacgtcct ttgtttacgt cccgtcggcg	1440
ctgaatcccg cggacgacct atctcggggc cgtttgggtc tctaccgtcc cttcttcat	1500
ctgccgttcc ggccgaccac ggggcgcacc tctctttacg cggctctccc gtctgtgcct	1560
tctcatctgc cggaccgtgt gcacttcgt tcacctctgc acgtcgcatt gagaccaccg	1620
tgaacgccc ccaggtcttg cccaaggtct tatataagag gactcttgga ctctcagcaa	1680
tgtcaacgac cgaccttgag gcatacttca aagactgttt gtttaaggac tgggaggagt	1740
tgggggagga gattaggtta atgatctttg tactaggagg ctgtaggcat aaattggtct	1800
gttcaccagc accatgcaac tttttcacct ctgcctaate atctcatgtt catgtcctac	1860
tgttcaagcc tccaagctgt gccttgggtg gctttaggac atggacattg acccatataa	1920

agaatttgga gcttctgtgg agttactctc ttttttgcct tctgactttt ttccttctat	1980
tcgagatctc ctcgacaccg cctctgctct gtatcgggag gccttagagt ctccggaaca	2040
ttgttcacct caccatacag cactcagaca agccattctg tgttggggtg agttgatgaa	2100
tctggccacc tgggtgggaa gtaatttgga agaccagca tccagggaat tagtagtcag	2160
ctatgtcaat gttaatatgg gcctaaaaat cagacaacta ctgtggtttc acatttcctg	2220
tcttactttt ggaagagaaa ctgttcttga gtatttggtg tcttttggag tgtggattcg	2280
cactcctcct gcttacagac catcaaatgc ccctatctta tcaacacttc cggaaactac	2340
tgttggttaga cgacgaggca ggtcccctag aagaagaact ccctcgcctc gcagacgaag	2400
gtctcaatcg ccgcgtcgca gaagatctca atctcgggaa cctcaatgtt agtatccctt	2460
ggactcataa ggtgggaaac tttactgggc tttattcttc tactgtacct gtctttaatc	2520
ctgagtggtgca aactccctct tttcctcata ttcatattgca ggaggacatt attaatagat	2580
gtcaacaata tgtgggccct cttacagtta atgaaaaaag gagattaaaa ttaattatgc	2640
ctgctaggtt ctatcctaac cttaccaaat atttgccctt ggacaaaggc attaaaccat	2700
attatccgga acatgcagtt aatcattact tcaaaactag gcattattta catactctgt	2760
ggaaggcngg cattctatat aagagagaaa ctacacgcag cgcctcattt tgtgggtcac	2820
catattcttg ggaacaagag ctacagcatg ggaggttggt cttccaaacc tcgacaaggc	2880
atggggacaa atctttctgt tcccaatcct ctgggattct tccccgatca ccagttggac	2940
cctgcgttcg gagccaactc aaacaatcca gattgggact tcaaccccaa caaggatcac	3000
tggccagagg caaatcaggt aggagcggga gcattcgggc cagggttcac cccaccacac	3060
ggcggtcctt tggggtggag ccctcaggct cagggcacat tgacaacagt gccagtagca	3120
cctcctcctg cctccaccaa tcggcagtca ggaagacagc ctactcccat ctctccacct	3180
ctaagagaca gtcatcctca ggccatgcag tggaa	3215

<210> 4
<211> 3215
<212> DNA
<213> B 型肝炎病毒

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (448)..(448)

<223> a, c, t, g, 未知或其他

<400> 4

ttccactgca	tggcctgagg	atgactgtct	cttagagggtg	gagagatggg	agtaggctgt	60
cttcctgact	gccgattggg	ggaggcagga	ggagggtgcta	ctggcactgt	tgtcaatgtg	120
ccctgagcct	gagggctcca	ccccaaaaga	ccgccgtgtg	gtggggtgaa	ccctggccccg	180
aatgctcccc	ctcctacctg	atttgcctct	ggccagtgat	ccttgttggg	gttgaagtcc	240
caatctggat	tgtttgagtt	ggctccgaac	gcagggtcca	actggtgatc	gggaaagaat	300
cccagaggat	tgggaacaga	aagattttgtc	cccatgcctt	gtcgagggtt	ggaagaccaa	360
cctcccatgc	tgtagctctt	gttcccaaga	atatgggtgac	ccacaaaaatg	aggcgctgcg	420
tgtagtttct	ctcttatata	gaatgcncgc	cttccacaga	gtatgtaaat	aatgcctagt	480
tttgaagtaa	tgattaactg	catgttccgg	ataatatggg	ttaatgcctt	tgtccaaggg	540
caaatatattg	gtaagggttag	gatagaacct	agcaggcata	attaatttta	atctcctttt	600
ttcattaact	gtaagagggc	ccacatattg	ttgacatcta	ttaataatgt	cctcctgcaa	660
atgaatatga	ggaaaagagg	gagtttgcca	ctcaggatta	aagacaggta	cagtagaaga	720
ataaagccca	gtaaagtttc	ccaccttatg	agtccaaggg	atactaacat	tgaggttccc	780
gagattgaga	tcttctgcga	cgcggcgatt	gagaccttcg	tctgcgaggc	gagggagttc	840
ttcttctagg	ggacctgcct	cgtcgtctaa	caacagtagt	ttccggaagt	gttgataaga	900
taggggcatt	tgatggctctg	taagcaggag	gagtgcgaat	ccacactcca	aaagacacca	960
aatactcaag	aacagtttct	cttccaaaag	taagacagga	aatgtgaaac	cacagtagtt	1020
gtctgatttt	taggcccata	ttaacattga	catagctgac	tactaattcc	ctggatgctg	1080
ggtctttcaa	attacttccc	acccagggtg	ccagattcat	caactcaccc	caacacagaa	1140
tggtttgtct	gagtgtctgta	tgggtgagggtg	aacaatgttc	cggagactct	aaggcctccc	1200
gatacagagc	agaggcggtg	tcgaggagat	ctcgaataga	aggaaaaaag	tcagaaggca	1260
aaaaagagag	taactccaca	gaagctccaa	attctttata	tgggtcaatg	tccatgtcct	1320
aaagccaccc	aaggcacagc	ttggaggcct	gaacagtagg	acatgaacat	gagatgatta	1380
ggcagaggtg	aaaaagttgc	atgggtgctgg	tgaacagacc	aatttatgcc	tacagcctcc	1440
tagtacaaag	atcattaacc	taatctcttc	ccccaaactcc	tcccagtcct	taaacaaaca	1500
gtctttgaag	tatgcctcaa	ggtcggtcgt	tgacattgct	gagagtccaa	gagtcctctt	1560

atataagacc	ttgggcaaga	cctgggtgggc	gttcacgggtg	gtctccatgc	gacgtgcaga	1620
ggtgaagcga	agtgcacacg	gtccggcaga	tgagaaggca	cagacgggga	gaccgcgtaa	1680
agagaggtgc	gccccgtggt	cggccggaac	ggcagatgaa	gaaggggacg	gtagagaccc	1740
aaacggcccc	gagatgggtc	gtccgcggga	ttcagcgccg	acgggacgta	aacaaaggac	1800
gtccccgcga	ggatccagtt	ggcagcacac	cctagcagcc	atggaaagga	ggtgtatttc	1860
cgagagagaa	caacagagtt	gtccgtttccg	atcagtttcg	ctccagaccg	gctgcgagca	1920
aaacaagctg	ctaggagttc	cgcagtatgg	atcggcagag	gagccacaaa	ggttccacgc	1980
atgcggcgat	ggccaatagc	caagcccat	ccagtggggg	ttgcgtcagc	aaacacttgg	2040
cagagacctg	accgttgccg	ggcaacgggg	taaaggttca	gatattgttt	acacagaaag	2100
gccttgtaag	ttggcgagaa	agtgaaagcc	tgcttagatt	gtatacatgc	atataaaggc	2160
attaaggcag	gatagccaca	ttgtgtaaaa	ggggcagcaa	agcccaaaag	accacacaatt	2220
ctctgacata	ctttccaatc	aatagggtcta	tttacaggca	gttttcgaaa	acattgcttg	2280
atTTTTtagta	caatatggtc	ttgcggtaaa	gtaccccaac	ttccaattac	atatcccatg	2340
aagttaaggg	agtaacccca	acgttttggtt	ttattagggg	tcaaattgtat	acccaaagac	2400
aaaagaaaaat	tggtaacagc	ggtaaaaagg	gactcaagat	gttgtacaga	cttggcccccc	2460
aataccacat	catccatata	actgaaagcc	aaacagtggg	ggaaagccct	acgaaccact	2520
gaacaaatgg	cactagtata	ctgagccagg	agaaacggac	tgaggcccac	tcccatagga	2580
atcttgcgaa	agcccaggat	gatgggatgg	gaatacaagt	gcagtttccg	tccgaaggtt	2640
ttgtacagca	acaagaggga	aacatagagg	tgccttgagc	aggaatcgtg	caggtcttgc	2700
atggtcccgt	gctggtagtt	gatgttcctg	gaagtagagg	acaaacgggc	aacatacctt	2760
ggtagtccag	aagaaccaac	aagaagatga	ggcatagcag	caggatgaag	aggaatatga	2820
taaaacgccg	cagacacatc	cagcgatagc	caggacaaat	tggaggacaa	gaggttggtg	2880
agtgattgga	ggttggggac	tgcgaatTTT	ggccaggaca	cgtgggtgct	ccccctagaa	2940
aattgagaga	agtccaccac	gagtctagac	tctgtggtat	tgtgaggatt	cttgtcaaca	3000
agaaaaaccc	cgctgttaac	acgagcaggg	gtcctaggaa	tcctgatgtt	gtgtttctcca	3060
tgttcgggtgc	agggtcccca	gtcctcgaga	agattgacga	tatgggagag	gcagtagtcg	3120
gaacagggtt	tactgttccg	gaactggagc	caccagcagg	aaagtatagg	ccccttactc	3180
tgggggtgtag	cagagcttgg	tggaatgtgg	tggag			3215

<210> 5
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 5
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 6
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 7
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 7
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 8
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 8

uagaggugaa gCGaagugca cuu	23
<210> 9 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 9 cgugguggac uucucucaau u	21
<210> 10 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 10 aaugagaga aguccaccag cag	23
<210> 11 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 11 gguggacuuc ucucaauuuu a	21
<210> 12 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 12 uaaaauugag agaaguccac cac	23
<210> 13 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 13 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 14 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 14 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 15 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 15 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 16 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 16 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 17 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 17 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 18 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 18 uagaggugaa gcgaagugca cuu	23
<210> 19 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 19 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 20 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 20 uagaggugaa gcgaagugca cuu	23
<210> 21 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 21 cgugguggac uucucucaau u	21
<210> 22 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 22 aaugagaga aguccaccag cag	23
<210> 23 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 23 cgugguggac uucucucaau u	21
<210> 24 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 24
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 25
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 25
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 26
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 26
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 27
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 27
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 28
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 28
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 29
<211> 1678
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 29
atggggccgca gttcccgacg aggagcccg c aagtgggagg atcagccacc ggaggggaca 60
cgatgccaaa gagtggggga aatctcgcg gggaaatccc aagaaggtcg agaagtctca 120
agagacgagg ggggaccccc gagacgctgg agacgcccgg gaacaaggaa acagaacaag 180
gtacggtaga aaagagcgag cctcccgata cgagtttgcc aggacctatc aagtttgagg 240
tcatccgggc cctaaggtag aatagaacac cgggggggtga tccaccagga gatgaacgga 300
gaaatcacct ccagaggacc ccttcagcga acagaagaga ctcccctcga taggagcaag 360
gccatagcga tgggggggaga tgctaggagt cggaggagac cgaagcgagg aggaaagcaa 420
agaaagcaac ggggctagcg agtggatgtt ccgccccccg agggggccga gtgaggctta 480
tcccggggat cgggcgtcgc cccacatag cggaccccag gacccttcc gaacgagggg 540
gacggtcctt gaactcccag gggacccatg gagccgtggg aatccccaga cctcccttct 600
ccacactcct tccccctgc ggggcccccc cataagatgg cgagatctcc actcattggg 660
tccgtcgtcc atctcctttt cttacctttg gccggcatgg tcccagcctc ctctcgtggcg 720
ccggccgggc aacattccga ggggaccgtc cctcggtaat ggcgaaatggg acccagaaat 780
ctcctttgat tcccaaagag aatcaggaga aaactggctc tcccttagcc atccgagtgg 840
acgtctgtcc tccttcggat gccaggtcg gaccgcgggg aggtggagat gccatgccga 900
cccgaagagg aaaggaagga cacggacgcg aaccgtgagt ggaaccctcg atcctttatt 960
gggggggtaca ctcgaggagt ggaaggcggg gaggaggggg ctgagggcta acctacggaa 1020
attcctgagt tcccctgggtg tccaggccgt cccctctccg agtgaaggga gactccggga 1080
ctcctagcat gctggggacg aaccgcctc cgggcgtcc cctcggacct ccgtcgaggg 1140
ggttcacatc cccaaccgc gggccggcta ctcttcttct ccttctctcg tcttctcgg 1200
tcaaccttcg aagtctctct tcttctctcc tgetgaggtc ctccctccc gaggagagct 1260

gcttcttctt gttctccagg gccttccttc ttcggtgatc ccgtctctcc tgttcgggtga 1320
accctcccgg gtgtttcctc ttcctagggtc cggagtcgac ctccatctga tccgtcctgg 1380
ctctcttcgc cgggggagct ccctccccgt ccttgctttt tcttattatt cctcggatgt 1440
ttcccagcca ggggttggtc tcctcaagtc tcttgatagt cttgttgacc ttccggaggt 1500
ccctctcgag ctctctcttt cttcttcttg catcgatcca ctttccgagt gtctcttctc 1560
tcccccttcg gggctctctc gaatcgggca ggctcatcct cgattgcggg cggcggtcct 1620
gagaactctt atcttcctgc ttagaagagg agtctcctgg acgccccgcc cggtcggg 1678

<210> 30
<211> 1678
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 30
cccgaccggg cggggcgtcc aggagactcc tcttctaagc aggaagataa gagttctcag 60
gaccgccgcc cgcaatcgag gatgagcctg cccgattcga ggagaccccg gaaggggaga 120
gaagagacac tcggaaagtg gatcgatgca agaagaagaa aggaggagct cgagagggac 180
ctccggaagg tcaacaagac tatcaagaga cttgaggagg acaaccctg gctgggaaac 240
atccgaggaa taataagaaa agacaaggac ggggagggag ctccccggc gaagagagcc 300
aggacggatc agatggaggt cgactccgga cctaggaaga ggaaacaccc gggagggttc 360
accgaacagg agagacggga tcaccgaaga aggaaggccc tggagaacaa gaagaagcag 420
ctctcctcgg gagggaagga cctcagcagg gaggaagaag aggaacttcg aaggttgacc 480
gaggaagacg agagaaggga aagaagagta gccggcccg cgggttgggga tgtgaacccc 540
ctcgacggag gtccgagggg agcgcccgga ggccgggttcg tccccagcat gctaggagtc 600
ccggagtctc ctttcaactc gagaggggac ggccctggaca ccaggggaac tcaggaattt 660
ccgtaggtta gccctcagcc ccctcctccc cgccttcac tcctcgagtg tccccccaa 720
taaaggatcg agggttccac tcacggttcg cgtccgtgtc cttectttcc tcttcgggtc 780
ggcatggcat ctccacctcc ccgcgggtcc acctgggcat ccgaaggagg acagacgtcc 840
actcggatgg ctaagggaga gccagttttc tcctgattct ctttggaat caaaggagat 900
ttctgggtcc cattcgccat taccgaggga cggtcacctc ggaatgttgc cggccggcg 960
ccgacgagga ggctgggacc atgccggcca aaghtaagaa aaggagatgg acgacggacc 1020

caatgagtgg agatctcgcc atcttatggg ggggccccgc agggggggaag gagtgtggag 1080
aaggggaggtc tggggattcc cacggctcca tgggtccctt gggagttcaa ggaccgtccc 1140
cctcgttcgg aaggggtcct ggggtccgct atgtgggggc gacgcccgat ccccgggata 1200
agcctcactc ggccccctcg gggggcgga caccactcg ctagccccgt tgctttcttt 1260
gctttectcc tcgcttcggt ctctccgac tcttagcatc tccccccatc gctatggcct 1320
tgctcctatc gaggggagtc tcttctgttc gctgaagggg tcctctggag gtgattttctc 1380
cgttcatctc ctgggtggatc accccccggt gttctattct accttagggc ccggatgact 1440
ccaaacttga taggtcctgg caaactcgta tcgggaggct cgctcttttc taccgtacct 1500
tgttctgttt ccttgttccc gggcgctctc agcgtctcgg ggggtcccccc tcgtctcttg 1560
agacttctcg accttcttgg gatttccctc gcgagatttc cccactctt tggcatcgtg 1620
tccctccgg tggtgatcc tccacttgc gggctcctcg tcgggaactg cggcccat 1678

<210> 31
<211> 1683
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 31
atgagccgca tgccgggagg gagggacgag gtcggggaag gggagacccc gaggaggatc 60
tccagctaaa gagtggagga aatctcggaa agcttcccc aagaagaact gggacgctct 120
caagaaggag gagatttccc gaaagctgga gactcgcgga atttcattca agaagaaggt 180
aacggagaaa ggagcgggccc tcccgatccg agtggtccac ggcgtatcaa gtttgagatc 240
atccggccga agggttgaga tgaccacag tcgggtgatc caccaggagg gtggaggaga 300
gaccacctcc agaggacccc ttcagcgaac agaagagctc cctcctccgg agagagaaga 360
ccatagcgat agggggagat gctaggagta ggaggcgacc gaagcgaggg ggaaagtaaa 420
gaaagcaacg gggctagcga gtggatgttc cccccccag cggtgccgag tgaggcctat 480
cccggggatc ggtgaatcgt cccggaatgg ggactccgag ggcccccttc gaagtgcgag 540
gggggggtca ctaggaacac tgggggtccag tggatccgtg ggactaccct ctccacctc 600
ccaacacact ctttcccccc tcgggggctt ccccataaga tggcaggaac ccaactcattg 660
gggtccgctg ttccattctt tcttaccttg tggccggcat ggtcccagcc tctcgtctgg 720
cgccggctgg gcaacattcc gaggggaccg tccctcggtg atggcgaatg ggaccagaa 780

ctctctctag attcccagag agaatcgaga gaaaactggc tctcccttag ccatccgagt	840
ggacgttcgt cctcctacgg atgcccaggt cggaccgcga ggaggtggag atgccatgcc	900
gacccgaaga ggaaagaaga actcggacgc gaaccgtgag tggaaacctg atcctttatt	960
ggggagtaca ctcgaggagt ggaaggcggt gtgggggggg agatgggctt acctacggga	1020
atccctgggt cccctgatg tccagtcctt ccccgtccg agagaaggga gactccggaa	1080
ctcctgccat ttgagggacg aagccgccac cgggcgctcc cctcggacct cctctggagg	1140
ggttcacatc cccaaccgc gggcgggcta ctcttctttt cctttcctcg tcttcacgg	1200
tcagccttct gagtctctt tcttctctt tgctgaggat ctttctctcc gcggagagct	1260
gcttcttctt gttctcgagg gccttcttct tgcggtgatc ctccctctcc ttgtcgggtga	1320
acccgctctt gtgaggcctc tccccaggtc cggagtcgac ctccatctga tccgtccggg	1380
gcctcttcgc cggggggagcc cctctcccggt ccttcccttt tctgattatt ccgacgatgt	1440
tccccagcca gggattttct tcctcgagtt tcttgatggg cttcctggtc ttccggagat	1500
ctttctcgag ctctctcgcc tttttccttg ctgtgatcca tttctcgagg gtctctctcc	1560
ttgttccct tcgtctctc ctctgtctcg attggctcat tctcaggctc ggcgagggtc	1620
ctcagttctc tctattcttt ctttttgaaa gaggagactg ctggaccaa cgcccgaacc	1680
ggg	1683

<210> 32
<211> 1683
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 32	
cccggttcgg gcgtttggtc cagcagtcct ctctttcaaa aagaaagaat agagagaact	60
gaggaccctc gcccgacctg agaatgagcc aatccgagac gaggagagga cgaaggggaa	120
caagggagga gaccctcgag aaatggatca cagcaaggaa aaaggcggag gagctcgaga	180
aagatctccg gaagaccagg aagaccatca agaaactcga ggaagaaaat ccctggctgg	240
ggaacatcgt cggaataatc agaaaaggga aggacgggga gggggctccc ccggcgaaga	300
ggccccggac ggatcagatg gaggtcgact ccggacctgg gaagaggcct cacaagagcg	360
ggttcaccga caaggagagg gaggatcacc gcagaaggaa ggccctcgag aacaagaaga	420
agcagctctc cgcgggagga aagatcctca gcaaggagga agaagaggaa ctcagaaggc	480

tgaccgatga agacgaggaa aggaaaagaa gagtagccgg cccgcggggtt ggggatgtga	540
acccctccag aggaggtccg aggggagcgc ccggtggcgg cttcgtccct caaatggcag	600
gagttccgga gtctcccttc tctcggacgg gggagggact ggacatcagg gggacccagg	660
gattcccgta ggtaagccca tctccccccc aacaacgcct tccactcctc gagtgtactc	720
cccaataaag gatcagggtt ccactcacgg ttcgcgtcgg agttcttctt tcctcttcgg	780
gtcggcatgg catctccacc tcctcgcggg ccgacctggg catccgtagg aggacgaacg	840
tccactcgga tggctaaggg agagccagtt ttctctcgat tctctctggg aatctagaga	900
gagttctggg tcccatctgc cattaccgag ggacgggtccc ctcggaatgt tgcccagccg	960
gcgccagcga ggaggctggg accatgccgg ccacaaggta agaaagaatg gaacagcgga	1020
ccccaatgag tgggttcctg ccactcttatg gggaagcccc gcagggggga aggagtgtgt	1080
tgggaggggtg gagagggtag tcccacggat ccactggacc ccagtgttcc tagtgacccc	1140
cccccgtcac ttcggaaggg gccctcggag tccccattcc gggacgattc accgatcccc	1200
gggataggcc tcactcggca ccgctggggg gtggaacatc cactcgctag ccccgttgct	1260
ttctttactt tccccctgc ttcggtcgcc tcctactcct agcatctccc cctatcgcta	1320
tgggtcttctc tctccggagg agggagctct tctgttcgct gaaggggtcc tctggaggtg	1380
gtctctctc caccctcctg gtggatcacc cgactgtggg tcatctcaac ccttcggccg	1440
gatgactcca aacttgatac gccgtggacc actcggatcg ggaggcccgc tcctttctcc	1500
gttaccttct tcttgaatga aattccgcga gtctccagct ttcgggaaat ctcttccttc	1560
ttgagagcgt ccagttctt cttgggggaa gctttccgag atttcctcca ctctttagct	1620
ggagatcctc ctcggggtct ccccttcccc gacctcgfcc ctcccgccg gcatgcggct	1680
cat	1683

- <210> 33
- <211> 1677
- <212> DNA
- <213> D 型肝炎病毒

<400> 33	
tgggccgctt ccggcaaggg ggtccgaaat cgagagcggg ggagaactcc cgagagttgg	60
gagaagaaaag agggcgaaaa ttctcggacg gatcccccaa gctcccaaca gaggaagaga	120
acaagataga ggagccccca cgacgctagc aaaccgtcgc gcactgggag aggagtgggc	180

ggaagataga aacggagacc ccggtccgaa tgccaatcgg cagcaaaactc ctctggagtc 240
ctccggggccg aaaggagaaa actaccggcg gagggtgatc caccgggagt tgaacggaca 300
agccacatcc agaggacccc ttcggcgaac agaagaccct ggtaccggga gggaatagcc 360
catagtacaa ggggagatgc taggagtcgg aggaagccag aacgactgag aaagcaaaga 420
gagcaacggg gctagccacc ggggtgttcca tccatgggat cggtgccgag tgaggcttat 480
cccgggggtg acgcctcggc ccttccttag catcggaatc ccggggcccc tcccaggaat 540
gggaacaggg ggagatcgac cggggcccg caggaccgat ggagtcccc caccatccct 600
tccggacgaa aactgggtccc gataggggca cccacaatag gatggcaaaa ggggactctc 660
gggtccgtcg ttccatcctt ttcttacctc gtggccggca tggccccagc ctctcgtcg 720
gcgccggctg ggcaacgac cgagggagct actcctctcg agaatcggca aatggggccc 780
ctcgctcgta tctccgagag gagacgagaa ggaggtggat ctccctttgc catccgaggg 840
agctacgctc tccttacgga tgcccaggtc ggaccgcgag gaggtggaga tcccatgccg 900
acccgaagag gaaaggagga cacggacgac aaaccgtgag ttctattgcc ctttattggt 960
gggtgcaccc tgggaccag taatacccgg ggggaggcgg ggtaaacca tactatggga 1020
actgctgggt tcctcggatg tcgatccct ctccggttcg ggaaaaggg gactccggaa 1080
ctccctgcag gctgggcacg aagccccac cgggcgctcc cctcggcggg ccgtccattg 1140
ggttcacacc cccaggtcgc gggccggctg ttcttctttc tctttcgtcg tcatccctgg 1200
ccagcctccg gagttcctct tcttctctt ggctgaggtg ctttccccct ccggccagtt 1260
gcttcttctt gttctccagg gccttccttc ttctgtggtc ccgcctctcc tggtcggtga 1320
accccttggc cttgggtttc ctcccaggtc cggaatcaac ctccatggtt tcctgcctcg 1380
gcctcttcgc cgggggcgct ccgtcttcgt ccttcttcct tctcaacagt ccaacgacgt 1440
tccctagcca ggggttctca tcctcaagtt tcttgatctt cttgttggt cgccggagat 1500
ccttctcgag ctttcgctg ttcttcttt cctctacca ctgttcgagg atctcctctc 1560
tctccttcga ggtcagcct gcgacggtt ggctcatcct gagaccgggg agcttcgacg 1620
atctcttata tctcctaagg aggaaggagc tctcgaacgc cccccggct cctcgga 1677

<210> 34
<211> 1677
<212> DNA

<213> D 型肝炎病毒

<400> 34				
tccgaggagc	cggggggg	cg	ttcgagagct	ccttcctcct taggagagat aagagatcgt 60
cgaagctccc	cggtctcagg	atgagccaaa	ccgtcgcaag	gctgacctcg aaggagagag 120
aggagatcct	cgaacagtgg	gtagaggaaa	ggaagaacag	gcgaaagctc gagaaggatc 180
tccggcgagc	caacaagaag	atcaagaaac	ttgaggatga	gaacccttgg ctagggaacg 240
tcgttggact	gttgagaagg	aagaaggacg	aagacggagc	gccccggcg aagaggccga 300
ggcaggaaaac	catggagggt	gattccggac	ctgggaggaa	accaaggcc aggggggttca 360
ccgaccagga	gaggcgggac	cacagaagaa	ggaaggccct	ggagaacaag aagaagcaac 420
tggccggagg	gggaaagcac	ctcagccaag	aggaagaaga	ggaactccgg aggctggcca 480
gggatgacga	cgaagagaaa	agaagaacag	ccggccccgcg	acctgggggt gtgaacccaa 540
tggacggccc	gccgagggga	gcgcccgggt	ggggcttcgt	gccagcctg cagggagttc 600
cggagtcccc	cttttcccg	acgggagagg	ggatcgacat	ccgaggaacc cagcagttcc 660
catagtatgg	gtttaccccg	cctccccccg	ggtattactg	gttcccaggg tgcacccaac 720
aataaagggc	aatagaactc	acggtttgtc	gtccgtgtcc	tcctttctc ttcgggtcgg 780
catgggatct	ccacctcctc	gcggtccgac	ctgggcatcc	gtaaggagag cgtagctccc 840
tcggatggca	aagggagatc	cacctccttc	tcgtctcctc	tcggagatac gagcgagggg 900
ccccatttgc	cgattctcga	gaggagtagc	tccttcggat	cgttgcccag ccggcgccag 960
cgaggaggct	ggggccatgc	cggccacgag	gtaagaaaag	gatggaacga cggacccgag 1020
agtccecttt	tgccatccta	ttgtgggtgc	ccctatcggg	accagttttc gtccggaagg 1080
gatggtgggg	gaactccatc	gggtcctgcg	ggccccggtc	gatctcccc tgttcccatt 1140
cctgggaggg	ggccccggat	tccgatgcta	aggaagggcc	gaggcgtcac ccccgggata 1200
agcctcactc	ggcaccgata	ccatggatgg	aacacccggt	ggctagcccc gttgctctct 1260
ttgctttctc	agtcgttctg	gttctctccg	actcctagca	tctccccctg tactatgggc 1320
tattccctcc	cggtaccagg	gtcttctgtt	cgccgaaggg	gtcctctgga tgtggcttgt 1380
ccgttcaact	ccgggtggat	cacctccgc	cggtagtttt	ctcctttcgg cccggaggac 1440
tccagaggag	tttgcctgcg	attggcattc	ggaccggggg	ctccgtttct atcttccgcc 1500
cactcctctc	ccagtgcgcg	acggtttgct	agcgtcgtgg	gggctcctct atcttgttct 1560

cttcctctgt tgggagcttg ggggatccgt ccgagaattt tcgccctctt tcttctccca	1620
actctcggga gttctccccc gctctcgatt tcggaccccc ttgccggaag cggccca	1677
<210> 35	
<211> 1676	
<212> DNA	
<213> D 型肝炎病毒	
<400> 35	
gatgggccac agtgccgacg aagaggccgc aggtgggagg atcagccacc ggagagggac	60
gcgatggtag agtggaggaa agttcggaag gggatcccaa gaggatcact cgagattcaa	120
gaggtgagga gggatccccg agacgctgga ggaacgccgg gaaaaagaaa agaaggcaag	180
agattggtag aaaagagcga gcctcccgat acgagtttgc caggacctat caagtttgga	240
gtcatccggc ccgtagggga gaatagaaca ccgggggggtg atccaccagg agaagtagcg	300
gagaaccac ctccagagga ccccttctgc gaacagaaaa gctcttcccc ctcgggagta	360
gggccgtagc gatgggaggg gatgctagga gttgggagaa accgaagcga ggaggaaagc	420
aaagaaagca acggggctag cgagtggatg ttctctctcc cgaaggtccc gagtgaggct	480
tatcccgggg atcggcctcc gctcctccat ggtggatcca ggacccccga aaggaggggg	540
gtgggccttg gacctccggg aacctatgga tccgtggagt acccgggcca tccccttctc	600
cacactcctt cccccctgcg gggccccccc ataagatggc gagaaatcca ctcatgggtc	660
cgtcgtccat ctctttctta ccttttggcc ggcatgggtc cagcctctc gttggcgccg	720
gccgggcaac attccgaagg ggaccgtccc tcggtaatgg cgaatgggac ccagaactct	780
ccttagcttc caaaagagaa gcaggagaaa actggctctc ccttagccat ccgagtggac	840
gtccgtcctc cttcggatgc ccaggtcgga ccccgaggag gtggagatgc catgccgacc	900
cgaagaggaa gaagaggaca cggacgcgaa ccgtgagtgg aaccctcgat cctttattgg	960
ggggtacact cgaggagtgg aaggcgggga gaggggcgcc cagggtcaac ctacggaaat	1020
ccctgtgttc ctcggatgtc caggccgtcc cctcttctag agaagggaga ctccggaact	1080
ccttccatgg ttgggacgaa gccgccaccg ggcgtcccc tcggagctcc ctcgaggggg	1140
ttcacatccc caaccgcgg gccggctact cttctttccc ttctctcgtc ttcttcggtt	1200
aacttccgaa gtctctcttc ctctccctg ctgaggacct ttccccgga ggaaagctgc	1260
ttttcttgt tctccagggc ctctcttctt cggtggtccc gcctctctg ttcggtgaac	1320

cctccccgggt gtttcctctt cctaggtccg gagtcgacct ccatctgate cgtcctggct 1380
ctcttcgccc ggggagctcc ctccccatcc ttgtcctttc ttattattcc tcggatgttc 1440
cccagccagg gattgtcctc ctcgagtctc ttgagattct tgttgatctt ccggagctcc 1500
ttctcgagtt cctcctttct tcttcttcca tcgatccact tcccgagtgt ctcttctctc 1560
cccctccgga ctctcctcgc atcggactgg ctcatcttcg aagagggcgg acggtcccga 1620
gaactttctat cttcctgctt agaagaggag tctctgggac gcctccgccc actcgg 1676

<210> 36
<211> 1676
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 36
ccgagtgggc ggaggcgtcc cagagactcc tcttctaagc aggaagatag aagttctcgg 60
gaccgtccgc cctcttcgaa gatgagccag tccgatgcga ggagagtccg gagggggaga 120
gaagagacac tcgggaagtg gatcgatgga agaagaaga aggaggaact cgagaaggag 180
ctccggaaga tcaacaagaa tctcaagaga ctcgaggagg acaatccctg gctggggaac 240
atccgaggaa taataagaaa ggacaaggat ggggagggag ctccccggc gaagagagcc 300
aggacggatc agatggaggt cgactccgga cctaggaaga ggaaacacc gggaggggttc 360
accgaacagg agaggcggga ccaccgaaga aggaaggccc tggagaacaa gaaaaagcag 420
ctttcctccg ggggaaaggt cctcagcagg gaggaggaag aggaacttcg gaagttaacc 480
gaagaagacg agagaaggga aagaagagta gccggcccg cgggttgggga tgtgaacccc 540
ctcgagggag ctccgagggg agcgcccggt ggcggcttcg tccaacccat ggaaggagtt 600
ccggagtctc ctttctctag aagaggggac ggcctggaca tccgaggaac acagggattt 660
ccgtaggttg accctgggcg cccctctccc cgccttcac tcctcgagtg tccccccaa 720
taaaggatcg agggttccac tcacggttcg cgtccgtgtc ctcttcttcc tcttcgggtc 780
ggcatggcat ctccacctcc tcgggggtccg acctgggcat ccgaaggagg acggacgtcc 840
actcggatgg ctaagggaga gccagttttc tcctgcttct cttttggaag ctaaggagag 900
ttctgggtcc cattcgccat taccgaggga cgggtcccctt cggaatgttg cccggccggc 960
gccaacgagg aggctgggac catgccggcc aaaaggtaag aaagagatgg acgacggacc 1020
catgagtgga tttctcgcca tcttatgggg gggccccgca ggggggaagg agtgtggaga 1080

aggggatggc ccgggtactc cacggatccc atggttcccg gaggtccaag gcccaccccc 1140
ctccttttcgg gggtcctgga tccaccatgg aggagcggag gccgatcccc gggataagcc 1200
tcactcggga ccttcgggga gaggaacatc cactcgctag ccccgttgct ttctttgctt 1260
tcctcctcgc ttcggtttct cccaactcct agcatccctt cccatcgcta cggccctact 1320
cccgaggggg aagagctttt ctgttcgcag aaggggtcct ctggagggtg gttctcgcct 1380
acttctcctg gtggatcacc ccccggtgtt ctattctccc ctacggggccg gatgactcca 1440
aacttgatag gtccctggcaa actcgatatc ggaggctcgc tcttttctac caatctcttg 1500
ccttcttttc tttttccgg cgttcctcca gcgtctcggg gatccctcct cacctcttga 1560
atctcgagtg atcctcttgg gatcccttc cgaactttcc tccactctac catcgcgctc 1620
ctctccggtg gctgatectc ccacctgcgg cctcttcgtc ggcaactgtgg cccatc 1676

<210> 37
<211> 1689
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 37
atgggcctcg tgccgaggaa ggtccggaga aggaggagtc aggaccccgagggggctcc 60
aagcaaagag tgggagatcc tcggggaatg tctcccaaga agaaccaggg gacgacctca 120
agaagaggag ytttcccaaa cgccggtgga gcacgcggga acaaggaaac aggagaggga 180
acggtagaaa agagcagctc ctcccaatcc gaggggcccc ggactcctca gctctggagt 240
cctccgccct gtgaagtcga ggttctccgc gcagggaggc agccaccgg aaagaacgga 300
aaaatcacct ccagaggacc ccttcarcga acaaagaagc gagctgggac gccaggatga 360
ggccmtagcg ataggaggag atgctaggag tgggcggcga ccaaagcgag gagcgaaaga 420
aagaaagcaa cggggctagc gagtggatgt tccgcctccc cggggcccg agtgaggctt 480
atcccgggga actcggccaa gccccggaat gactgggttc cacggctcca cttccaaaag 540
gaggagcggg tggacttgga acatgagggg ccagtccagt ccgtgggaat tgccccggac 600
ctcccgatct ccacactcct tccccctgc gggcccccca ataagatggt aagaaccac 660
ccactggggt ccgacgtccc caccctttct tacctgtggc cggcatggtc ccagcctcct 720
cgctggcgcc ggctgggcaa cattccgagg ggaccgtccc tcggtaatgg cgaatgggac 780
ccagaactct ctccaggttc ccagagagaa ccgagagaaa actggctctc ccttagccat 840

ccgagtggac gtctgtcctc cttcggatgc ccaggtcgga ccgcggggag gtggagatgc 900
catgccgacc cgaagaggaa agaaggactc ggacgcgaac ccgtgagtgg aaccttaatc 960
ctttattggg gagtacactc gaggagtggg aggcggggag ggggggtccc ggtttacca 1020
cgggaactgc tggtecccc tcacgtccag tccatctccc gtccctggaga agggagactc 1080
gggaacwccy agcattcgag ggacaaagcc gccccgggc gctcccctcg gaggtccctc 1140
gggtgggttc acatcccaaa cccgcgggccc ggctactctt ctttccctct gctcgtcttc 1200
cttggteaac ctcccagatt cctctttctt ctccttgctg aggaccttgc ctcccgcgc 1260
cagctgtttc ttcttgttct cgagggcctt ccttcttcgg tgatcccgtc tttccctgtc 1320
ggatgaagtct cccgcgcgag tcctcttctt agggccggaa tcgacctcca tctgatcygt 1380
ccgggggtctc ttcgagggag gcgctccctc cccgtccttc cttttctta ttattccgac 1440
gatgttcccc agccagggat trtcatctc gagtttcttg atggtcctcc tggccttccg 1500
gagccttctc tcgagatcct ccgcacttt tcttgcttgg acccacttct cgagggtttc 1560
ctctcttctt cccctccgag acttcttcga ttcggactgg ctcatcttcg gaaaaggggg 1620
cggcggcgtc tgttctctta tcttctgtt gaaagaggag acagcttgcc gcctgcccc 1680
agctccgag 1689

<210> 38
<211> 1682
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 38
ctcggagctg ggggcaggcg gcaagctgtc tcctctttca acaggaagat aagagaacag 60
acgccgccgc ccccttttcc gaagatgagc cagtccgaat cgaagaagtc tcggagggga 120
ggaagagagg aaaccctcga gaagtgggtc caagcaagaa aagatgcgga ggatctcgag 180
agaaggctcc ggaaggccag gaggaccatc aagaaactcg aggatgaaat ccctggctgg 240
ggaacatcgt cggaataata agaaaaggga aggacgggga gggagcgcct ccctcgaaga 300
gaccccgagc gatcagatgg aggtcgattc cggccctaag aagaggactc gcgcggggaga 360
cttcaccgac agggaaagac gggatcaccg aagaaggaag gccctcgaga acaagaagaa 420
acagctggcg gcgggaggca aggtcctcag caaggaggaa gaagaggaac tcgggaggtt 480
gaccaaggaa gacgagcaga gggaaagaag agtagccggc ccgcgggttg gggatgtgaa 540

cccacccgag	ggacctccga	ggggagcgcc	cgggggcggc	tttgtccctc	gaatgctggg	600
ttcccgagtc	tccctttctc	aggacggggag	atggactgga	cgtgaggggg	gaccagcagt	660
tcccgtgggt	aaacccggga	ccccctccc	cgccttcac	tctcagagt	tactcccaa	720
taaaggatta	aggttccact	cacgggttcg	cgtccgagtc	cttctttcct	cttcgggtcg	780
gcatggcatc	tccacctccc	cgcggtcoga	cctgggcata	cgaaggagga	cagacgtcca	840
ctcggatggc	taagggagag	ccagttttct	ctcggttctc	tctgggaacc	tggagagagt	900
tctgggtccc	attcgccatt	accgagggac	ggtccccctc	gaatgttgcc	cagccggcgc	960
cagcgaggag	gctgggacca	tgccggccac	aggtaagaaa	gggtggggac	gtcggacccc	1020
agtgggtggg	ttcttaccat	cttattgggg	ggcccgcagg	ggggaaggag	tgtggagatc	1080
gggaggtccg	gggcaattcc	cacggactgg	actggccccct	catgttccaa	gtccaccgcg	1140
tctcctttt	ggaagtggag	ccgtgggaac	cagtcattcc	ggggcttggc	cgagttcccc	1200
gggataagcc	tcactcgggg	ccccggggag	gcggaacatc	cactcgctag	ccccgttgct	1260
ttctttctt	cgctcctcgc	tttggtcgcc	gcccactcct	agcatctcct	cctatcgcta	1320
ggcctcatcc	tggcgtccca	gctcgcttct	ttgttcgtga	aggggtcctc	tggaggtgat	1380
ttttccgttc	tttccgggtg	gctgcctccc	tgcgcggaga	acctcgactt	cacagggcgg	1440
aggactccag	agctgaggag	tccggggccc	ctcggattgg	gaggagctgc	tcttttctac	1500
cgttccctct	cctgtttcct	tgttccccga	tgctccaccg	gcgtttggga	aactcctctt	1560
cttgaggtcg	tcccctgggt	cttcttggga	gacattcccc	gaggatctcc	cactctttgc	1620
ttggagcccc	cttcggggtc	ctgactcctc	cttctccgga	ccttcctcgg	cacgaggccc	1680
at						1682

- <210> 39
- <211> 1683
- <212> DNA
- <213> D 型肝炎病毒

<400> 39						
atgggccaaag	ttccgaacaa	ggatccgcgg	ggaggacgga	tcacctcccg	agaggggtaa	60
gtcggtaaag	agcattggaa	cgtcggagat	acaactccca	agaaggaaaa	aagagaaagc	120
aagaagcgga	agaattcccc	ataacgctag	tgaaactcta	ggaagggaaa	agaggtgcga	180
tggaaaaaga	ggaggtgggc	ctcccgatcc	gaggggtccc	gtggccaagt	ttggaggaca	240

ctccggcccg aagggttgag gatcccccag agggaggaag ccacacggag tagaacagag	300
aaatcacctc cagaggaccc cttcagcgaa cagaggggcg catcgcgaga gggagtagac	360
catagcgatg ggaggggatg ctaggagtta ggggagaccg aagcgaggag gaaagtaaag	420
agagcagcgg ggctagtcgg tgggtgttcc gcccccgag aggggacgag tgaggcttat	480
cccgggggaat tcgacttate gtccccacat agcagagccc cggaccccct ttcaaagcga	540
ccgagggggg tgactttgaa cattggggac cagtggagcc atgggatgct cctcccgatt	600
ccgccccaaac tccttccccc ccaagggtcg ccaggaatg gcgggacccc actctgcagg	660
gtccgcgttc catcctttct tacctgatgg ccggcatggt ccagacctcc tcgctggcgc	720
cggctgggca acattccgag gggaccgtcc cctcggtaat ggcgaatggg acgcacaaat	780
ctctctagct tcccagagag aagcgagaga aaagtggctc tcccttggcc atccgagtgg	840
acgtacgtcc tccttcggat gcccaggtcg gaccgcgagg aggtggagat gccatgccga	900
cccgaagagg aaagaaggac gcgagacgca aacctgtgag tggaaacccg cttattcac	960
tggggtcgac aactctgggg agagaaggga gggtcggctg ggaagagtat atcccatggg	1020
aatccctggc ttccccttat gtccagtccc tcccgggtcc gagcgaaggg ggactccggg	1080
actccttgca tgctggggac gaagccgccc ccgggcgctc ccctcgatcc accttcgagg	1140
gggttcacac ccccaaccga cgggcgggct attcttcttt cccttttctc gtcttcctcg	1200
gtcaacctct taagttcctc ttctcctcc ctgctgaggc tctttcccc cgacgatagc	1260
tgcttcctct tgttctcgag ggccttcctt cgtcggtgat cctgcctctc cttgtcggtg	1320
aatcctcccc tgagaggcct cttcctaggt ccggcgtcta tctccatctg gtccatccgg	1380
agctttctcg ccgggggtgc cccctctcca tccttatect tctttccgat tattcctttg	1440
atgtttccca gccagggatt gtcttcctct agtttcttga ttttcttctt taacttcggg	1500
aggtctctct cgagttcctc taacttcttt ctccgcctca cccactgctc gaggatgtct	1560
tccctcccc cgcggtcttt ccttctttcg gaccggctca tcttcgacta gaggcgacgg	1620
tcctcagtac tcttactctt ttctgtaaag aggagactgc tggccctgtc gcccagctc	1680
gag	1683

<210> 40
<211> 1683
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 40	
ctcgagcttg ggcgacaggg ccagcagttt cctcttttaca gaaaagagta agagtactga	60
ggaccgtcgc ctctagtcga agatgagccg gtccgaaaga aggaaagacc gcgggggggag	120
ggaagacatc ctcgagcagt ggggtgagcgg aagaaagaag ttagaggaac tcgagagaga	180
cctccggaag ttaaagaaga aaatcaagaa actagaggaa gacaatccct ggctgggaaa	240
catcaaagga ataatcgga agaaggataa ggatggagag ggggcacccc cggcgaagaa	300
gctccggatg gaccagatgg agatagacgc cggacctagg aagaggcctc tcaggggagg	360
attcaccgac aaggagaggc aggatcaccg acgaaggaag gccctcgaga acaagaggaa	420
gcagctatcg tcgggggggaa agagcctcag cagggaggag gaagaggaac ttaagaggtt	480
gaccgaggaa gacgagaaaa gggaaagaag aatagccggc ccgtcggttg ggggtgtgaa	540
ccccctcgaa ggtggatcga ggggagcggc cgggggcggc ttcgtcccca gcatgcaagg	600
agtcccgag tcccccttcg ctccgaccgg ggagggactg gacataaggg gaagccaggg	660
attcccatgg gatatactct tcccagccga ccctcccttc tctccccaga gttgtcgacc	720
ccagtgaata aagcgggttt cactcacag gtttgcgtct cgcgtccttc ttcctcttc	780
gggtcggcat ggcattctca cctcctcgcg gtccgacctg ggcattccgaa ggaggacgta	840
cgtccactcg gatggccaag ggagagccac ttttctctcg cttctctctg ggaagctaga	900
gagatttgtg cgtcccattc gccattaccg aggggacggg cccctcggaa tgttgcccag	960
ccggcgccag cgaggaggct gggaccatgc cggccatcag gtaagaaagg atggaacgcg	1020
gaccctgcag agtgggggtc cgccattcct gggcgaccct tgggggggaa ggagtttggg	1080
cggaatcggg aggagcatcc catggctcca ctgggtccca atgttcaaag tcacccccct	1140
cggtcgcttt gaaagggggt ccggggctct gctatgtggg gacgataagt cgaattcccc	1200
gggataagcc tactcgtcc cctctcgggg ggcggaacac ccaccgacta gccccgctgc	1260
tctctttact ttcctcctcg cttcggctct ccctaactcc tagcatcccc tcccatcgct	1320
atggtctact cctctcgcg atgcgccct ctgttcgctg aaggggtcct ctggaggtga	1380
tttctctgtt ctactcgtg tggttctct cctctggggg atcctcaacc cttcgggccg	1440
gagtgtctct caaacttggc caccgggacc ctccgatcgg gagggccacc tcctcttttt	1500
ccatcgcacc tcttttccct tcctagagtt tactagcgt tatggggaat tcttccgctt	1560
cttgctttct ctttttccct tcttgggagt tgtatctccg acgttccaat gctctttacc	1620

gacttacccc tctcgggagg tgatccgtcc tccccgcgga tccttggtcg gaacttggcc	1680
cat	1683
<210> 41	
<211> 1672	
<212> DNA	
<213> D 型肝炎病毒	
<400> 41	
atgagccaag tccgacgaag agtccggaga tgggagagga gagagacccc cgaggaggca	60
aagtcgagag ggcggagaca ctctgaggag aggactccca agaggacaag aaggactcaa	120
gatccgggaa cgaatcccca aaacgccggt aaagctcttg gaatgaggaa aacgggcggg	180
atggtagaaa agagcgagcc tcccgattac gagattcccc tgaacttatt ggatctggag	240
actccgacct taaggggtca aaggtaggac agggaggcaa tccaccagga gatttcggac	300
aactcacctc cagaggaccc cttcagcgaa cagaagagcc tgtcccggtc gaattgtccc	360
gtagcgatag gaggagatgc taggagtagg gagagaccgg tgcgagagag gcaagacaag	420
agagcagcgg ggctagcgag tggatgttcc gcccccggtt ggctccgagt gaggcattatc	480
ccgggggaatt tggctawctt ccccaactag ccgggtcccg atcccccttc aratgaacgg	540
ggggactccg gcctctcggg gaatcggcgg ctccatggtg aacccccgca gccccccact	600
ccacactcct tccccccgcg gggcccccca tccaaagatg gaactccacc cctcagggtt	660
cgcyatccta cccttttctt acctttggcc ggcatggtcc cagcctcctc gctggcgccg	720
gctgggcaac attccgaggg gaccgtccct cggcaatggc gaatgggacc caagacctcc	780
aagattccca gagagaatct ggaggtgact gggcactccc tttgccatcc gagtggacgt	840
tcgtcctcct tcggatgccc aggtcggacc acggggaggt ggagatgcca tgccgacccg	900
aagaggaaaag aaggattcgg acgcaaacct gtgagtggaa gttcgtcttt tattgggggg	960
tacactcgag gagtggaagg cggggagggg gggtcggact aggtccctat ggaaactgtc	1020
ggtctcctcg gatgtcgagt ccctctcccg ttctggagaa gggggactcc gggacaccta	1080
gcagttgagg aacgaagccg cccccgggcg ctccccctcg tggtcctcgc ggagggttca	1140
catccccaac ccgcgggccc gctattcttc ttgctctttg ctcgtcatcg gcggtcaact	1200
tcctgagttc ctcttcttcc tccttgetga gggactttcc tcctgcggac agctgcttct	1260
tcttgttctc gagggccttc cttegtcggt gagcccgtct ctctcgtcg gtgaagcctc	1320

ccttgttact ctttttccct ggtcgggagt cgacctccat ccgatctgtt cgggggtctct 1380
tcgccggggg agctccctcc ccagtcccga cttttccaat tattcctttg atgtttccca 1440
gccagggatt gtcgtectca agttttcttga tggctcttctt tgtcttccgg agcctcctct 1500
cgagttcttc cgcgtcttcc cttgctttgw cccacttcga aagggtctcc tcccttccct 1560
tccgggatct cttcgtatcg gcgtggctca tctcggcaga ggcgggcgat cctcagttct 1620
cttactcttt tcttgaaaga ggagactgct ggacgctccg ccgtgtccga gc 1672

<210> 42
<211> 1668
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 42
gctcggacac ggccggagcgt ccagcagtc tctctttcaa gaaaagagta agagaactga 60
ggatcgcccg cctctgccga gatgagccac gccgatacga agagatcccg gaagggaagg 120
gaggagaccc tttcgaagtg ggcaaagcaa gggaagacgc ggaagaactc gagaggaggc 180
tccggaagac aaagaagacc atcaagaaac ttgaggacga caatccctgg ctgggaaaca 240
tcaaaggaat aatttgaaag gtcgggactg gggagggagc tcccccggcg aagagacccc 300
gaacagatcg gatggaggtc gactccggac cagggaaaaa gagtaacaag ggaggcttca 360
ccgacgagga gagacgggct caccgacgaa ggaaggccct cgagaacaag aagaagcagc 420
tgtccgcagg aggaaagtcc ctacgcaagg aggaagaaga ggaactcagg aagttgaccg 480
ccgatgacga gcaaagagca agaagaatag ccggcccgcg ggttggggat gtgaaccctc 540
ccgagggacc accgagggga gcgcccgggg gcggcttcgt tcctcaactg ctaggtgtcc 600
cggagtcccc cttctccaga acgggagagg gactcgacat ccgaggagac cgacagtttc 660
catagggacc tagtccgacc ccccctcccc gccttccact cctcgagtgt accccccaat 720
aaagagcgaa ctccactca caggtttgcg tccgaatcct tctttcctct tcgggtcggc 780
atggcatctc cacctccccg tggtcgcacc tgggcatccg aaggaggacg aacgtccact 840
cggatggcaa agggagtgcc cagtcacctc cagattctct ctgggaatct tggaggtctt 900
gggtcccatt cgccattgcc gagggacggt cccctcggaa tgttgcccag ccggcgccag 960
cgaggaggct gggaccatgc cggccaaagg taagaaaagg gtaggatgcg aaccctgagg 1020
ggtggagttc catctttgga tggggggccc cgcgggggga aggagtgtgg agtggggggc 1080

tgcggggggtt caccatggag cgcgcgattc cccgagaggc cggagtcgcc ccgttcattg 1140
gaagggggatc cgggaccggc tagttgggga agtagccaaa ttccccggga taagcctcac 1200
tcggagccaa cggggggcgg aacatccact cgctagcccc gctgctctct tgtcttgcct 1260
ctctcgcacc ggtctctccc tactcctagc atctcctcct atcgctacgg gacaattcga 1320
ccgggacagg ctcttctgtt cgctgaaggg gtcctctgga ggtgagttgt ccgaaatctc 1380
ctgggtggatt gcctccctgt cctacctttg accccttaag gtcggagtct ccagatccaa 1440
taagttcagg ggaatctcgt aatcgggagg ctcgctcttt tctaccatcc cgcccgtttt 1500
cctcattcca agagctttac cggcgttttg gggattcggt cccggatctt gagtccttct 1560
tgtcctcttg ggagtcctct cctcagagtg tctccgccct ctcgactttg cctcctcggg 1620
ggtctctctc ctctcccatc tccggactct tcgtcggact tggctcat 1668

<210> 43
<211> 1681
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 43
atgggccacg aaccgacgaa gagtccgaag gtaggagaag gagggggccc caaagggatt 60
cgaagctaaa gagtggagac acacgagaag ggaggtgtcc caagaggggc aggggaggtc 120
tcaaggagag gagggatccc cgagacgctg gagactcccg gaacaaggaa agtggggata 180
ggaaggtaga aaagagcgag cctcccgatc cgggattgcc ctgaacctat cgagtttgga 240
gtcctccgag cwyagggttg aatggagcgc aggagaggga agccaccagg agccggagac 300
aagacacctc cagaggaccc cttcagcgaa cagaagagtc tatccccaga tgagaggacc 360
gtagccgagg gggagatgct aggagtaggg agagaccgaa gcgaggagga aagyaaagaa 420
agcaacgggg ctagcaggag ggtgttccgc cccccggcgg ggccgagtga ggcttatccc 480
ggggaactcg gaccagtccc ggactgccgg ctccaggaat ccgttcctaaa ggaccgaggg 540
taggacttgg agcaccgggg attccargca aacccatggt ggactccgtc ccccttctcc 600
acactccttc cccccgcggg cccccccata aaatggagaa cccactcta cagggtccgc 660
gccctcccc tttcttacct gtggccggca tgggtcccagc ctctctgctg gcgccggctg 720
ggcaacattc cgaggggacc gtcccctcgg taatggcaga tgggaccgga gcttcccccg 780
gatactctct tggggatcga gggggaaaaa gccggcactc ccttagccat ccgagtggac 840

gtccgtcctc cttcgggatgc ccagggtcgga ccacgggggag gtggagatgc catgccgacc	900
cgaagaggaa agaaggagac cggacgcaaa cctgtgagtg gaactctctt cttttatttg	960
ggggtacact cgaggagtgg aaggcgggga ggggggggcg gactctgtcc ctatggaaat	1020
tgctggtttc ccctgacgtc cagtccatcc ccgtgtctgg agaacggaga ctccggaaca	1080
cctagcatcc tagggacaaa tccgcccccg ggcgtcccc tcggacttcc tccgggaggg	1140
ttcacacccc catcctgcgg gccggctact cttctttccc ttctctcgtc ttctcggtc	1200
aacttctga gttectcttc ttcttccttg ctgaggctct tccctccgga ggatagttgc	1260
ttcttcttgt tctcgagggc cttccttctt cggtgatccc tcctctcctc gtcgggtgaat	1320
ccccccctgc gactcttctt ccccggaacc gagtcaacct ccatctgac tgttcgggct	1380
ctcttcgacg ggggagctcc ctccccctcc ttcccccttc ttattattcc gaggatgttc	1440
cccagccagg gattgtcctc ctcgagtttc ttgatgggcc tcctcgtctt ccggatcttc	1500
ctctcgagggt cctccagatc tttccttgct tcgaccatt ttgtgagggt ctctcccggt	1560
cctccccctc ggtttctctt cgaatcggac tggctcatct cggcgagggc ggcgatcctc	1620
agtgtcttta ctcttcacga tagaaagagg agactgctgg atgccccgcc cgggtccgag	1680
c	1681

<210> 44
<211> 1677
<212> DNA
<213> D 型肝炎病毒

<400> 44	
gctcggaccc gggcggggca tccagcagtc tcctctttct atcgtgaaga gtaagagcac	60
tgaggatcgc cgccctcgcc gagatgagcc agtccgattc gaagagaaac cgaaggggag	120
gacgggagga gaccctcaca aaatgggtcg aagcaaggaa agatctggag gacctcgaga	180
ggaagatccg gaagacgagg aggaccatca agaaactcga ggaggacaat ccctggctgg	240
ggaacatcct cggaataata agaaagggga aggaagggga gggagctccc ccgtcgaaga	300
gagcccgaac agatcagatg gaggttgact ccggtccggg gaagaagagt cgcagggggg	360
gattcaccga cgaggagagg agggatcacc gaagaaggaa ggccctcgag aacaagaaga	420
agcaactatc ctccggaggg aagagcctca gcaaggagga agaagaggaa ctcaggaagt	480
tgaccgagga agacgagaga agggaaagaa gagtagccgg cccgcaggat ggggggtgtga	540

accctcccgg aggaagtccg aggggagcgc ccgggggcgg atttgccct aggatgctag 600
gtgttccgga gtctccgttc tccagacacg gggatggact ggacgtcagg ggaaaccagc 660
aatttccata gggacagagt ccgccccccc ctccccgcct tccactcctc gagtgtaccc 720
cccaataaaa gaagagagtt ccactcacag gtttgcgtcc ggtctccttc tttcctcttc 780
gggtcggcat ggcatctcca cctccccgtg gtccgacctg ggcatccgaa ggaggacgga 840
cgtccactcg gatggctaag ggagtgcgag ctttttcccc ctcgatcccc aagagaggat 900
ccggggggaag ctcggggtccc atctgccatt accgagggga cgggtccctc ggaatgttgc 960
ccagccggcg ccagcgagga ggctgggacc atgccggcca caggtaagaa agggggaggg 1020
cgcgggaccct gtagagtggg gttctccatt ttatgggggg gcccgcgggg ggaaggagtg 1080
tgagagaagg ggacggagtc caccatgggt ttgctggaat ccccggtgct ccaagtccta 1140
ccctcgggtcc tttggaacgg attcctggag ccggcagtc gggaactggtc cgagttcccc 1200
gggataagcc tcaactcgcc ccgcccgggg gcggaacacc ctctgctag ccccgttgct 1260
ttctttcttt cctcctcgct tcggtctctc cctactccta gcatctcccc ctcggtacg 1320
gtcctctcat ctggggatag actcttctgt tcgctgaagg ggtcctctgg aggtgtcttg 1380
tctccggctc ctgggtggctt ccctctcctg cgctccattc aacctgctc ggaggactcc 1440
aaactcgata ggttcagggc aatcccgat cgggaggctc gctcttttct accttcctat 1500
ccccactttc cttgttccgg gagtctccag cgtctcgggg atccctcctc tccttgagac 1560
ctcccctcgc cctcttgga cacctccctt ctcggtgtgtc tccactcttt agcttcgaat 1620
ccctttgggg gccctcctt ctctacctt cggactcttc gtcggttcgt ggcccat 1677

- <210> 45
- <211> 21
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源
- <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”
- <220>
- <221> 來源
- <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 45
acgaaggaag gccucgagt t 21

<210> 46
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 46
cucgagggcc uccuucgut t 21

<210> 47
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 47
cgaaggaagg cccucgagat t 21

<210> 48
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 48
ucucgagggc cuuccuucgt t 21

<210> 49
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 49
gaaggaaggc ccucgagaat t 21

<210> 50
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 50
uucucgaggg ccuuccuuct t 21

<210> 51
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 51
aggaaggccc ucgagaacat t 21

<210> 52
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 52
uguucucgag ggccuuccut t 21

<210> 53
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 53
ggaaggcccu cgagaacaat t 21

<210> 54
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 54
uuguucucga gggccuucct t 21

<210> 55
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 55
gaaggcccuc gagaacaagt t 21

<210> 56
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 56
cuuguucucg agggccuuct t 21

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 57
ggggugugaa cccccucgat t 21

<210> 58
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 58
ucgagggggu ucacaccct t 21

<210> 59
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 59
gggugugaac ccccucgaat t 21

<210> 60
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 60
uucgaggggg uucacaccct t 21

<210> 61
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 61
ggugugaacc ccucgaagt t 21

<210> 62
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 62
cuucgagggg guucacaccct t 21

<210> 63
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 63 ugugaacccc cucgaaggut t	21
<210> 64 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸” <220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 64 accuucgagg ggguucacat t	21
<210> 65 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸” <220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 65 aaaaucccug gcuggggaat t	21
<210> 66	

<211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 66 uuccccagcc agggauuuut t	21
<210> 67 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 67 aaucccuggc uggggaacat t	21
<210> 68 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 68 uguuccccag ccagggauut t	21

<210> 69
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 69
aucccuggcu ggggaacaut t 21

<210> 70
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 70
auguucccca gccagggaut t 21

<210> 71
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 71

aagagcgggu ucaccgacat t	21
<210> 72	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 72	
ugucggugaa cccgcucuut t	21
<210> 73	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 73	
agagcggguu caccgacaat t	21
<210> 74	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 74
uugucgguga acccgcut t 21

<210> 75
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 75
gagcggguuc accgacaagt t 21

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 76
cuugucggug aaccgcuct t 21

<210> 77
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源

<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 77
gcggguucac cgacaaggat t 21

<210> 78
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 78
uccuugucgg ugaacccgct t 21

<210> 79
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 79
cgguucacc gacaaggagt t 21

<210> 80
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 80
cuccuugucg gugaaccgt t 21

<210> 81
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 81
ggguucaccg acaaggagat t 21

<210> 82
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 82
ucuccuuguc ggugaaccct t 21

<210> 83
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 83
gguucaccga caaggagagt t 21

<210> 84
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 84
cucuccuugu cggugaacct t 21

<210> 85
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 85
gggagggacu ggacaucagt t 21

<210> 86
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 86	
cugaugucca gucccuccct t	21
<210> 87	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 87	
ggguagagga aaggaagaat t	21
<210> 88	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 88	
uucuuccuuu ccucuaccct t	21
<210> 89	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 89
gaggcgggac cacagaagat t 21

<210> 90
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 90
ucuucugugg ucccgccuct t 21

<210> 91
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 91
acagaagaag gaaggcccut t 21

<210> 92
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 92
agggccuucc uucuucugut t 21

<210> 93
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 93
gaagaagagg aacuccgat t 21

<210> 94
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 94
uccggaguuc cucuucuuct t 21

<210> 95 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 95 cagggaugac gacgaaagat t	21
<210> 96 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 96 ucuuucgucg ucaucccugt t	21
<210> 97 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 97 gggaugacga cgaaagagat t	21

<210> 98
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 98
ucucuuucgu cgucaucct t 21

<210> 99
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 99
ggaugacgac gaaagagaat t 21

<210> 100
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 100
uucucuuucg ucgucaucct t 21

<210> 101
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 101
ccugggggug ugaacccaat t 21

<210> 102
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 102
uuggguucac acccccaggt t 21

<210> 103
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 103
cugggggugu gaacccaaut t 21

<210> 104
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 104
auuggguuca cccccccagt t 21

<210> 105
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 105
ccuuuucccg aacgggagat t 21

<210> 106
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 106
ucucccgguuc gggaaaaggt t 21

<210> 107
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 107
gaacgggaga ggggaucgat t 21

<210> 108
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 108
ucgauccecu cucccgguuct t 21

<210> 109
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 109
acgggagagg ggaucgacat t 21

<210> 110
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 110
ugucgaucce cucucccgut t 21

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 111
agaggggauc gacaucgat t 21

<210> 112
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 112
ucggaugucg aucccccucut t 21

<210> 113
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 113
ggggaucgac auccgaggat t 21

<210> 114
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 114
uccucggaug ucgauccect t 21

<210> 115
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 115
gggaucgaca uccgaggaat t 21

<210> 116
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 116
uuccucggau gucgauccct t 21

<210> 117
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 117
acauccgagg aacccagcat t 21

<210> 118
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 118	
ugcuggguuc cucggaugut t	21
<210> 119	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 119	
ggaacccagc aguucccaut t	21
<210> 120	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 120	
augggaacug cuggguucct t	21
<210> 121	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 121	
aguuaauaugg augauguggu a	21
<210> 122	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 122	
ggaugugucu gcggcguuuu a	21
<210> 123	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 123	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 124	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 124	
acucguggug gacuucucuc a	21

<210> 125 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 125 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 126 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 126 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 127 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 127 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 128 <211> 19 <212> RNA	

	<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 128 ucguggugga cuucucuca	19
	<210> 129 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
●	<400> 129 acucguggug gacuucucuc a	21
	<210> 130 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 130 acucguggug gacuucucuc a	21
●	<210> 131 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 131 acucguggug gacuucucuc a	21
	<210> 132 <211> 21	

<212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 132 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 133 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 133 gugguggacu ucucuca	17
<210> 134 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 134 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 135 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 135 ucguggugga cuucucucau u	21
<210> 136	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 136	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 137	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 137	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 138	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 138	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 139	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 139	
acucguggug gacuucucuc a	21

<210> 140 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 140 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 141 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 141 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 142 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 142 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 143 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 143 acucguggug gacuucucuc a	21

<210> 144 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 144 uauuuuccuag gguacaa	17
<210> 145 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 145 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 146 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 146 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 147 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 147 acucguggug gacuucucuc a	21

<210> 148 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 148 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 149 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 149 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 150 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 150 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 151 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 151	

acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 152 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 152 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 153 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 153 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 154 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 154 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 155 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 155
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 156
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 157
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 157
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 158
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 158
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 159
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 159 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 160 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 160 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 161 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 161 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 162 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 162 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 163 <211> 21 <212> DNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 163	
acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 164	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 164	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 165	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 165	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 166	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	

<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 166
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 167
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 167
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 168
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 168
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 169
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 170
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 170
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 171
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 171
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 172
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 172
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 173
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 173
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 174	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 174	
gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 175	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 175	
gguggacuuc ucucaauuuu u	21
<210> 176	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 176	
gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 177	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 177	
gugguggacu ucucucaauu u	21

<210> 178 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 178 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 179 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 179 gguggacuuc ucucaauuu	19
<210> 180 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 180 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 181 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 181	

gguggacuuc ucucaauuu	19
<210> 182 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 182 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 183 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 183 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 184 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 184 uggacuucuc ucaauuu	17
<210> 185 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 185
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 186
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 186
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 187
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 187
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 188
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 188
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 189
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 189
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 190
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 190
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 191
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 191
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 192
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 192
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 193
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 193
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 194
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 194
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 195
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 195
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 196
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 196
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 197
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 197
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 198
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 198
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 199
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 199
gugguggact tcucucaauu u 21

<210> 200
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 200
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 201

<211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 201 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 202 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 202 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 203 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 203 gugguggacu tcucucaauu u	21
<210> 204 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 204 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 205 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 205 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 206 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 206 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 207 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 207 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 208 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 208
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 209
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 209
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 210
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 210
gugguggacu ucucucaauu u 21

● <210> 211
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 211

gugguggacu tcucucaauu u	21
<210> 212 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 212 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 213 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 213 gguggacuuc ucucaauuu	19
<210> 214 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 214 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 215 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 215 gugcacuucg cuucaccucu g	21
<210> 216 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 216 guugacaaaa auccucacaa u	21
<210> 217 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 217 uguugacaaa aauccucaca a	21
<210> 218 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 218 gguggacuuc ucucaauuuu a	21
<210> 219 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 219 ucuuuuggag uguggauucg a	21
<210> 220 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 220 ucuuuuggag uguggauucg a	21
<210> 221 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 221 acuguucaag ccuccaagcu a	21
<210> 222 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 222 ucugccgauc cauacugcgg a	21
<210> 223 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 223 augugucugc ggcguuuuau a	21
<210> 224 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 224 ccccgucugu gccuucucau a	21
<210> 225 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 225 gccuaaucau cucuuguuca u	21
<210> 226 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 226 ucuagacucg ugguggacuu c	21
<210> 227 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 227
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 228
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 228
uuuuucuugu ugacaaaaau a 21

<210> 229
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 229
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 230
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 230
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 231
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 231
cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 232
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 232
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 233
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 233
cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 234
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 234
gcaacuuiuuu caccucugcc u 21

<210> 235
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 235
gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 236
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 236
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 237
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 237
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 238
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 238
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 239
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 239
uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 240
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 240
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 241
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 241
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 242
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 242
uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 243
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 243	
gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 244	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 244	
uugacaaaaa uccucacaau a	21
<210> 245	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 245	
aagccuccaa gcugugccuu a	21
<210> 246	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 246	
ccucuucauc cugcugcuau a	21
<210> 247	
<211> 21	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 247	
ccugcugcua ugccucaucu u	21
<210> 248	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 248	
caucuucuug uugguucuuc u	21
<210> 249	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 249	
ccgucugugc cuucucaucu a	21
<210> 250	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 250	
ccucaucuuc uuguugguuc u	21
<210> 251	

<211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 251 ccaccaaaug ccccuauuu a	21
<210> 252 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 252 gcuccucugc cgauccauac u	21
<210> 253 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 253 guugacaaaa auccucacaa u	21
<210> 254 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 254 uguugacaaa aauccucaca a	21

<210> 255 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 255 gguggacuuc ucucaauuuu a	21
<210> 256 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 256 ucuuuuggag uguggauucg a	21
<210> 257 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 257 ucuuuuggag uguggauucg a	21
<210> 258 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 258 acuguucaag ccuccaagcu a	21

<210> 259	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 259	
ucugccgauc cauacugcgg a	21
<210> 260	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 260	
aguuaauagg augauguggu a	21
<210> 261	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 261	
augugucugc ggcguuuuau a	21
<210> 262	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 262	
ccccgucugu gccuucucau a	21

<210> 263 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 263 gccuaaucau cucuuguuca u	21
<210> 264 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 264 ucuagacucg ugguggacuu c	21
<210> 265 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 265 cugccgaucc auacugcgga a	21
<210> 266 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 266	

aucuucuugu ugguucuucu a	21
<210> 267	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 267	
uucucucaau uuucuagggg a	21
<210> 268	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 268	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 269	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 269	
gugcacuucg cuucaccucu g	21
<210> 270	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 270 guuuuuucuug uugacaaaaa u	21
<210> 271 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 271 cugccuaauc aucucuuguu a	21
<210> 272 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 272 uccucacaau accacagagu a	21
<210> 273 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 273 cuuguugaca aaaauccuca a	21
<210> 274 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 274 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 275 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 275 gcaacuuuuu caccucugcc u	21
<210> 276 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 276 gggaacaaga gcuacagcau a	21
<210> 277 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 277 ucaucuucuu guugguucuu a	21
<210> 278 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 278
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 279
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 279
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 280
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 280
uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 281
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 281
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 282
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 282
ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 283
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 283
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 284
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 284
uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 285
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 285
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 286
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 286
uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 287
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 287
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 288
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 288
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 289
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 289
aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 290
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 290
ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 291
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 291
ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 292
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 292
caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 293
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 293
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 294
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 294
ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 295
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 295
ccaccaaaug ccccuauuu a 21

<210> 296
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 296
gcuccucugc cgauccauac u 21

<210> 297
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 297
acucguggug tacuucucuc a 21

<210> 298
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 298
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 299
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 299
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 300
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 300
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 301
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 301
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 302
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 302
acucguggug tacuucacuc a 21

<210> 303
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 303
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 304
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 304
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 305
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 305
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 306
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 306
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 307
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 307
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 308
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 308
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 309
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 309
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 310
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 310
acucguggug gacuucucuc a 21

● <210> 311
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 311

acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 312
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 312
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 313
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 313
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 314
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 314
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 315
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 315
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 316
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 316
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 317
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 317
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 318
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 318
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 319
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 319
acucguggug gacuuccuca 20

<210> 320
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 320
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 321
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 321
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 322
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 322
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 323
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 323
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 324
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 324
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 325 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 325 acucguggtg gacuucacuc a	21
<210> 326 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 326 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 327 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 327 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 328 <211> 21 <212> RNA	

<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 328 acucguggug gacuucacuc a	21
<210> 329 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 329 acucguggtg tacuucacuc a	21
<210> 330 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 330 acucguggug gacuucccuc a	21
<210> 331 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 331	

acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 332 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 332 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 333 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 333 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 334 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 334 acucguggtg gacuuctcuc a	21

<210> 335 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 335 acucguggug gacuucgcuc a	21
<210> 336 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 336 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 337 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 337 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 338 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 338 acucguggug gacuucucuc a	21

<210> 339 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 339 acucguggtg gacuucacuc a	21
<210> 340 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 340 aguuaauagg augauguggu a	21
<210> 341 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 341 ggaugugucu gcggcguuuu a	21
<210> 342 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 342
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 343
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 343
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 344
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 344
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 345
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 345
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 346

<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 346	
ucguggugga cuucucuca	19
<210> 347	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 347	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 348	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 348	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 349	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 349	
acucguggug gacuucucuc a	21

<210> 350 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 350 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 351 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 351 gugguggacu ucucuca	17
<210> 352 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 352 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 353 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 353 ucguggugga cuucucucau u	21

<210> 354
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 354
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 355
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 355
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 356
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 356
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 357
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 357
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 358
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 358
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 359
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 359
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 360
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 360
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 361
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 361

acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 362	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 362	
uauuuuccuag gguacaa	17
<210> 363	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 363	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 364	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 364	
ucguggugga cuucucuca	19
<210> 365	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 365 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 366 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 366 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 367 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 367 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 368 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 368 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 369 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 369 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 370 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 370 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 371 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 371 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 372 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 372 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 373 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 373
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 374
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 374
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 375
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 375
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 376
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 376
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 377
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 377
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 378
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 378
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 379
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 379
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 380
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 380
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 381
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 381
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 382
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 382
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 383
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 383
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 384
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 384
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 385
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 385
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 386
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 386
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 387
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 387
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 388
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 388
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 389
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 389
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 390
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 390
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 391
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 391

gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 392 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 392 gguggacuuc ucucaauuuu u	21
<210> 393 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 393 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 394 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 394 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 395 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 395 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 396 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 396 gguggacuuc ucucaauuu	19
<210> 397 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 397 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 398 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 398 gguggacuuc ucucaauuu	19
<210> 399 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 399 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 400 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 400 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 401 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 401 uggacuucuc ucaauuu	17
<210> 402 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 402 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 403 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 403
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 404
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 404
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 405
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 405
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 406
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 406
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 407
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 407
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 408
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 408
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 409
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 409
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 410
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 410
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 411
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 411
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 412
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 412
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 413
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 413
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 414
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 414
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 415
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 415
gugguggact tcucucaauu u 21

<210> 416
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 416
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 417
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 417
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 418
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 418
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 419
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 419
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 420
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 420
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 421
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 421
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 422
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 422
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 423
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 423
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 424
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 424
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 425
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 425
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 426

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 426
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 427
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 427
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 428
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 428
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 429
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 429 gguggacuuc ucucaauuu	19
<210> 430 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 430 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 431 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 431 gugcacuucg cuucaccucu g	21
<210> 432 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 432 guugacaaaa auccucacaa u	21
<210> 433 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 433
uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 434
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 434
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 435
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 435
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 436
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 436
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 437
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 437
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 438
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 438
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 439
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 439
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 440
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 440
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 441
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 441
gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 442
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 442
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 443
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 443
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 444
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 444
uuuuucuugu ugacaaaaau a 21

<210> 445
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 445
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 446
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 446
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 447
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 447
cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 448
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 448
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 449
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 449
cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 450
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 450
gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 451
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 451
gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 452
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 452
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 453
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 453	
cugcugcuau gccucaucuu a	21
<210> 454	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 454	
guuggaugug ucugcggcgu u	21
<210> 455	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 455	
uucauccugc ugcuaugccu a	21
<210> 456	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 456	
uucuuguuga caaaaauccu a	21
<210> 457	
<211> 21	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 457	
uauauggaug augugguauu a	21
<210> 458	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 458	
uucauccugc ugcuaugccu c	21
<210> 459	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 459	
gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 460	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 460	
uugacaaaaa uccucacaau a	21
<210> 461	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 461	
aagccuccaa gcugugccuu a	21
<210> 462	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 462	
ccucuucauc cugcugcuau a	21
<210> 463	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 463	
ccugcugcua ugccucaucu u	21
<210> 464	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 464	
caucuucuug uugguucuuc u	21

<210> 465
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 465
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 466
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 466
ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 467
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 467
ccaccaaaug ccccuauuu a 21

<210> 468
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 468
gcuccucugc cgauccauac u 21

<210> 469
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 469
guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 470
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 470
uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 471
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 471
gguggacuuc ucucauuuuu a 21

<210> 472
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 472
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 473
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 473
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 474
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 474
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 475
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 475
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 476
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 476

aguuauaugg augauguggu a	21
<210> 477	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 477	
augugucugc ggcguuuuau a	21
<210> 478	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 478	
ccccgucugu gccuucucau a	21
<210> 479	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 479	
gccuaaucau cucuuguuca u	21
<210> 480	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 480
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 481
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 481
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 482
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 482
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 483
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 483
uucucucaau uuucuagggg a 21

<210> 484
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 484 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 485 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 485 gugcacuucg cuucaccucu g	21
<210> 486 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 486 guuuuucuug uugacaaaaa u	21
<210> 487 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 487 cugccuaauc aucucuuguu a	21
<210> 488 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 488
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 489
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 489
cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 490
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 490
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 491
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 491
gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 492
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 492
gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 493
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 493
ucaucuucuu guugguucuu a 21

<210> 494
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 494
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 495
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 495
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 496
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 496
uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 497
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 497
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 498
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 498
ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 499
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 499
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 500
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 500
uucauccugc ugcuavgccu c 21

<210> 501
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 501
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 502
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 502
uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 503
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 503
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 504
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 504
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 505
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 505
aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 506
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 506
ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 507
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 507
ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 508
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 508 caucuucuug uugguucuuc u	21
<210> 509 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 509 ccgucugugc cuucucaucu a	21
<210> 510 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 510 ccucaucuuc uuguugguuc u	21
<210> 511 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 511 ccaccaaaug ccccuauuu a	21
<210> 512 <211> 21	

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 512
gcuccucugc cgauccauac u 21

<210> 513
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 513
acucguggug tacuucucuc a 21

<210> 514
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 514
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 515
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 515 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 516 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 516 acucguggug gacuucacuc a	21
<210> 517 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 517 acucguggtg tacuucacuc a	21
<210> 518 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 518 acucguggug tacuucacuc a	21

<210> 519 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 519 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 520 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 520 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 521 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 521 acucguggtg gacuuctcuc a	21
<210> 522 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 522
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 523
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 523
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 524
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 524
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 525
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 525
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 526

<211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 526 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 527 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 527 acucguggtg gacuucacuc a	21
<210> 528 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 528 acucguggug gacuucacuc a	21
<210> 529 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 529 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 530 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 530 acucguggtg gacuuctcuc a	21
<210> 531 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 531 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 532 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 532 acucguggug gacuuctcuc a	21

<210> 533
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 533
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 534
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 534
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 535
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 535
acucguggug gacuuccuca 20

<210> 536

<211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 536 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 537 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 537 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 538 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 538 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 539 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 539
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 540
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 540
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 541
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 541
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 542
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 542
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 543
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 543
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 544
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 544
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 545
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 545 acucguggtg tacuucacuc a	21
<210> 546 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 546 acucguggug gacuucccuc a	21
<210> 547 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 547 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 548 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 548 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 549 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 549
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 550
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 550
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 551
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 551
acucguggug gacuucgcuc a 21

<210> 552
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 552
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 553
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 553
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 554
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 554
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 555
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 555
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 556
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 556
uaccacauca uccaauuaac uga 23

<210> 557
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 557
uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 558
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 558
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 559
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 559
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 560
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 560
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 561
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 561
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 562
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 562
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 563
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 563
ugagagaagu ccaccacgag u 21

<210> 564
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 564
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 565
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 565
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 566
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 566
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 567
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 567
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 568
<211> 19
<212> RNA

	<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 568 ugagagaagu ccaccacga	19
	<210> 569 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
●	<400> 569 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
	<210> 570 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 570 ugagagaagu ccaccacgau u	21
●	<210> 571 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 571 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
	<210> 572 <211> 23	

<212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 572 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 573 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 573 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 574 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 574 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 575 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 575 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 576	

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 576 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 577 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 577 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 578 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 578 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 579 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 579 ugagagaagu ccaccacga	19

<210> 580
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 580
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 581
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 581
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 582
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 582
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 583
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 583
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 584 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 584 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 585 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 585 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 586 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 586 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 587 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 587 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23

<210> 588 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 588 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 589 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 589 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 590 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 590 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 591 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 591	

ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 592 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 592 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 593 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 593 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 594 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 594 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 595 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 595
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 596
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 596
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 597
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 597
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 598
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 598
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 599
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 599
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 600
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 600
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 601
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 601
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 602
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 602
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 603
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 603	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 604	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 604	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 605	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 605	
aaaauagagag aaguccacca cga	23
<210> 606	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 606	
aaaauagagag aaguccacca cga	23
<210> 607	
<211> 23	

<212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 607 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 608 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 608 aaa<u>u</u>gagag aaguccacc	19
<210> 609 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 609 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 610 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 610 aaa<u>u</u>gagag aaguccaccu u	21
<210> 611	

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 611 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 612 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 612 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 613 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 613 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 614 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 614 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca c	21

<210> 615 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 615 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 616 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 616 aaa<u>u</u>gagag aaguccaccu u	21
<210> 617 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 617 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 618 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 618 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23

<210> 619 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 619 aaaauugagag aaguccacc	19
<210> 620 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 620 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 621 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 621 aaaauugagag aaguccaccu u	21
<210> 622 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 622 aaaauugagag aaguccacca cga	23

<210> 623 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 623 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 624 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 624 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 625 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 625 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 626 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 626	

aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 627	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 627	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 628	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 628	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 629	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 629	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 630	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 630
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 631
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 631
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 632
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 632
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 633
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 633
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 634
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 634
aaaauugagag aagtcaccca cga 23

<210> 635
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 635
aaaauugagag aaguccaccca cga 23

<210> 636
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 636
aaaauugagag aaguccaccca cga 23

<210> 637
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 637
aaaauugagag aaguccaccca cga 23

<210> 638
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 638	
aaaauugagag aagtccacca cga	23
<210> 639	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 639	
aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 640	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 640	
aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 641	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 641	

aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 642
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 642
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 643
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 643
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 644
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 644
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 645
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 645
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 646
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 646
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 647
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 647
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 648
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 648
aaaugagag aaguccacca c 21

<210> 649
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 649
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 650
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 650
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 651
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 651
auugugagga uuuuugucac caa 23

<210> 652
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 652
uugugaggau uuuuugucaac aag 23

<210> 653
<211> 23
<212> RNA

	<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 653 uaaaauugag agaaguccac cac	23
	<210> 654 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
●	<400> 654 ucgaauccac acuccaaaag aca	23
	<210> 655 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 655 ucgaauccac acuccaaaag aca	23
●	<210> 656 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 656 uagcuuggag gcuugaacaa gac	23
	<210> 657 <211> 23	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 657	
uccgcaguau ggauCGGcag agg	23
<210> 658	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 658	
uauaaaacgc cgcagacaca ucc	23
<210> 659	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 659	
uauGAGAagg cacagacggg gag	23
<210> 660	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 660	
augaacaaga gaugauuagc gag	23
<210> 661	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 661	
gaaguccacc acgagucuag acu	23
<210> 662	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 662	
uuccgcagua uggaucggca gag	23
<210> 663	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 663	
uauuuuuguc aacaagaaaa acc	23
<210> 664	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 664	
uagaagaacc aacaagaaga uga	23

<210> 665
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 665
auuuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 666
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 666
uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 667
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 667
uacucugugg uauugugagg auu . 23

<210> 668
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 668
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 669 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 669 aggcagaggu gaaaaaguug cau	23
<210> 670 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 670 uauugcuguag cucuuguucc caa	23
<210> 671 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 671 aaauugagaga aguccaccag cag	23
<210> 672 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 672 uaagaugagg cauagcagca gga	23

<210> 673 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 673 aacgccgcag acacauccaa cga	23
<210> 674 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 674 uaggcauagc agcaggauga aga	23
<210> 675 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 675 uaggauuuuu gucaacaaga aaa	23
<210> 676 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 676	

uaauaccaca ucauccauau aac	23
<210> 677	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 677	
gaggc auagc agcaggauga aga	23
<210> 678	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 678	
uagaggugaa gcgaagugca cac	23
<210> 679	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 679	
uauugugagg auuuuuguca aca	23
<210> 680	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 680 uaaggcacag cuuggaggcu uga	23
<210> 681 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 681 uauagcagca ggaugaagag gaa	23
<210> 682 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 682 aagaugaggc auagcagcag gau	23
<210> 683 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 683 agaagaacca acaagaagau gag	23
<210> 684 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 684 uagaugagaa ggcacagacg ggg	23
<210> 685 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 685 agaaccaaca agaaugag gca	23
<210> 686 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 686 uaagauaggg gcauuuggug guc	23
<210> 687 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 687 aguauggauc ggcagaggag cca	23
<210> 688 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 688
auugugagga uuuuugucac caa 23

<210> 689
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 689
uugugaggau uuuuugucac aag 23

<210> 690
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 690
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 691
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 691
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 692
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 692
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 693
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 693
uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 694
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 694
uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 695
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 695
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 696
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 696
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 697
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 697
uagagaagg cacagacggg gag 23

<210> 698
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 698
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 699
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 699
gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 700
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 700
uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 701
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 701
uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 702
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 702
uccccuagaa aaugagaga agu 23

<210> 703
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 703
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 704
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 704
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 705
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 705
auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 706
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 706
uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 707
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 707
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 708
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 708
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 709
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 709
aaaau gagag aaguccacca cga 23

<210> 710
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 710
aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

● <210> 711
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 711
uau gcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 712
<211> 23

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 712	
uaagaaccaa caagaaug agg	23
<210> 713	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 713	
uaagaugagg cauagcagca gga	23
<210> 714	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 714	
aacgccgcag acacauccaa cga	23
<210> 715	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 715	
uaggcauagc agcaggauga aga	23
<210> 716	

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 716 uaggauuuuu gucaacaaga aaa	23
<210> 717 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 717 uaaaacgccg cagacacauc cag	23
<210> 718 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 718 uaauaccaca ucauccauau aac	23
<210> 719 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 719 gaggcauagc agcaggauga aga	23

<210> 720 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 720 uagaggugaa gcgaagugca cac	23
<210> 721 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 721 uauugugagg auuuuuguca aca	23
<210> 722 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 722 uuugcgucag caaacacuug gca	23
<210> 723 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 723 uuugcgucag caaacacuug gca	23

<210> 724
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 724
uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 725
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 725
uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 726
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 726
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 727
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 727
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 728 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 728 uagaugagaa ggcacagacg ggg	23
<210> 729 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 729 agaaccaaca agaagaugag gca	23
<210> 730 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 730 uaagauaggg gcauuuggug guc	23
<210> 731 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 731	

aguauggauc ggcagaggag cca 23

- <210> 732
- <211> 23
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源
- <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 732
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

- <210> 733
- <211> 23
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源
- <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

- <220>
- <221> 來源
- <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 733
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

- <210> 734
- <211> 23
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源
- <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 734
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

- <210> 735
- <211> 23
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 735
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 736
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 736
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 737
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 737
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 738
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 738
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 739
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 739
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 740
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 740
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 741
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 741

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 742
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 742
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 743
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 743
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 744
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 744
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 745
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 745
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 746
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 746
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 747
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 747
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 748
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 748
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 749
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 749
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 750
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 750
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 751
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 751
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 752
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 752
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 753
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 753
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 754
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 754
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 755
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 755
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 756
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 756
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 757
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 757
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 758
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 758
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 759
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 759
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 760
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 760
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 761
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 761
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 762
<211> 23

<212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 762 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 763 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 763 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 764 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 764 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 765 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 765
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 766
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 766
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 767
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 767
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 768
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 768
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 769
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 769
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 770
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 770
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

● <210> 771
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 771

ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 772	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 772	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 773	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 773	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 774	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 774	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23

<210> 775
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 775
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 776
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 776
uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 777
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 777
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 778
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 778
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 779 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 779 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 780 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 780 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 781 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 781 ugagagaagu ccaccacgag u	21
<210> 782 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 782 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23

<210> 783 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 783 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 784 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 784 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 785 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 785 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 786 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 786	

ugagagaagu ccaccacga	19
<210> 787	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 787	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 788	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 788	
ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 789	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 789	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 790	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 790 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 791 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 791 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 792 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 792 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 793 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 793 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 794 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 794 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 795 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 795 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 796 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 796 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 797 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 797 ugagagaagu ccaccacga	19
<210> 798 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 798
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 799
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 799
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 800
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 800
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 801
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 801
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 802
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 802
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 803
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 803
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 804
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 804
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 805
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 805
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 806
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 806
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 807
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 807
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 808
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 808
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 809
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 809
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 810
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 810
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 811
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 811
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 812
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 812
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 813
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 813
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 814 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 814 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 815 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 815 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 816 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 816 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 817 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 817 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23

<210> 818
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 818
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 819
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 819
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 820
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 820
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 821
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 821

ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 822 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 822 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 823 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 823 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 824 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 824 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 825 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 825
aaaugagag aaguccacc 19

<210> 826
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 826
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 827
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 827
aaaugagag aaguccaccu u 21

<210> 828
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 828
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 829
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 829 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 830 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 830 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 831 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 831 aaaauugagag aaguccacca c	21
<210> 832 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 832 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 833 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 833
aaaugagag aaguccaccu u 21

<210> 834
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 834
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 835
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 835
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 836
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 836
aaaugagag aaguccacc 19

<210> 837
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 837
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 838
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 838
aaaugagag aaguccaccu u 21

<210> 839
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 839
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 840
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 840
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 841
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 841
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 842
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 842
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 843
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 843
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 844
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 844
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 845
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 845
aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 846
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 846
aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 847
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 847
aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 848
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 848
aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 849
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 849
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 850
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 850
aaaugagag aagtccacca cga 23

<210> 851
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 851
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 852
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 852
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 853
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 853
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 854
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 854
aaaugagag aagtccacca cga 23

<210> 855
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 855
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 856
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 856
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 857
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 857
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 858
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 858
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 859
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 859
aaaugagag aagtccacca cga 23

<210> 860 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 860 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 861 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 861 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 862 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 862 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 863 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 863 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23

<210> 864 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 864 aaaauugagag aaguccacca c	21
<210> 865 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 865 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 866 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 866 cagaggugaa gcgaagugca cac	23
<210> 867 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 867 auugugagga uuuuugucaa caa	23

<210> 868
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 868
uugugaggau uuuugucaac aag 23

<210> 869
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 869
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 870
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 870
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 871
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 871

ucgaauccac acuccaaaag aca	23
<210> 872	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 872	
uagcuuggag gcuugaacaa gac	23
<210> 873	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 873	
uccgcaguau ggaucggcag agg	23
<210> 874	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 874	
uauaaaaacgc cgcagacaca ucc	23
<210> 875	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 875
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 876
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 876
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 877
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 877
gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 878
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 878
uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 879
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 879
uauuuuuguc aacaagaaaa acc

23

<210> 880
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 880
uagaagaacc aacaagaaga uga

23

<210> 881
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 881
auuuuuguca acaagaaaaa ccc

23

<210> 882
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 882
uaacaagaga ugauuaggca gag

23

<210> 883
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 883
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 884
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 884
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 885
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 885
aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 886
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 886
uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 887
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 887
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 888
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 888
uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 889
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 889
aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 890
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 890
uaggc auagc agcaggau ga aga 23

<210> 891
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 891
uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 892
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 892
uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 893
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 893
gaggc auagc agcaggauga aga 23

<210> 894
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 894
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 895
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 895
uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 896
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 896
uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 897
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 897
uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 898
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 898
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 899
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 899
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 900
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 900
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 901
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 901
agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 902
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 902
uaagauaggg gcauuuggug guc 23

<210> 903
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 903	
aguauggauc ggcagaggag cca	23
<210> 904	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 904	
auugugagga uuuuugucac caa	23
<210> 905	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 905	
uugugaggau uuuugucac aag	23
<210> 906	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 906	
uaaaauugag agaaguccac cac	23
<210> 907	
<211> 23	

<212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 907 ucgaauccac acuccaaaag aca	23
<210> 908 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 908 ucgaauccac acuccaaaag aca	23
<210> 909 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 909 uagcuuggag gcuugaacaa gac	23
<210> 910 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 910 uccgcaguau ggaucggcag agg	23
<210> 911	

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 911 uaccacauca uccauauaac uga	23
<210> 912 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 912 uauaaaacgc cgcagacaca ucc	23
<210> 913 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 913 uaugagaagg cacagacggg gag	23
<210> 914 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 914 augaacaaga gaugauuagc gag	23

<210> 915 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 915 gaaguccacc acgagucuag acu	23
<210> 916 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 916 uuccgcagua uggaucggca gag	23
<210> 917 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 917 uagaagaacc aacaagaaga uga	23
<210> 918 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 918 uccccuagaa aaugagaga agu	23

<210> 919	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 919	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 920	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 920	
cagaggugaa gcgaagugca cac	23
<210> 921	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 921	
auuuuuguca acaagaaaaa ccc	23
<210> 922	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 922	
uaacaagaga ugauuaggca gag	23

<210> 923
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 923
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 924
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 924
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 925
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 925
aaaau gagag aaguccacca cga 23

<210> 926
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 926

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 927
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 927
uauugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 928
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 928
uaagaaccaa caagaagaug agg 23

<210> 929
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 929
uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 930
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 930
aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 931
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 931
uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 932
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 932
uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 933
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 933
uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 934
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 934 uaauaccaca ucauccauau aac	23
<210> 935 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 935 gaggc auagc agcaggauga aga	23
<210> 936 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 936 uagaggugaa gcgaagugca cac	23
<210> 937 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 937 uauugugagg auuuuuguca aca	23
<210> 938 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 938 uuugcgucag caaacacuug gca	23
<210> 939 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 939 uuugcgucag caaacacuug gca	23
<210> 940 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 940 uaaggcacag cuuggaggcu uga	23
<210> 941 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 941 uauagcagca ggaugaagag gaa	23
<210> 942 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 942
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 943
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 943
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 944
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 944
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 945
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 945
agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 946
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 946
uaagauaggg gcauuuggug guc 23

<210> 947
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 947
aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 948
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 948
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 949
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 949
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 950
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 950
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 951
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 951
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 952
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 952
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 953
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 953
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 954
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 954
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 955
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 955
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 956
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 956

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 957
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 957
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 958
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 958
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 959
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 959
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 960
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 960
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 961
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 961
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 962
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 962
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 963
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 963
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 964
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 964
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 965
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 965
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

● <210> 966
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 966
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 967
<211> 23

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 967	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 968	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 968	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 969	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 969	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23

<210> 970 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 970 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 971 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 971 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 972 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 972 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 973 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 973
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 974
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 974
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 975
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 975
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

● <210> 976
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 976
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 977
<211> 23

<212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 977 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 978 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 978 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 979 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 979 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 980 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 980
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 981
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 981
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 982
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 982
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 983
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 983
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 984
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”



<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 984
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 985
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”



<400> 985
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 986
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 986

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 987
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 987
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 988
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 988
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 989
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 989
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 990
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 990
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 991
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 991
aguuaauagg augauguggu a 21

<210> 992
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 992
ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 993
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 993
nacucguggu ggacuucucu ca 22

<210> 994
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 994
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 995
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 995
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 996
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 996
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 997
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 997
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 998
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 998
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 999
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 999
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1000
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1000
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1001
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1001
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1002
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1002
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1003
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1003
gugguggacu ucucuca 17

<210> 1004
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1004	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 1005	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 經修飾之鹼基	
<222> (1)..(1)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<220>	
<221> 經修飾之鹼基	
<222> (23)..(23)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 1005	
nucguggugg acuucucuca uun	23
<210> 1006	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1006	
acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 1007	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1007
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1008
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1008
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1009
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1009
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1010
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<220>
<221> 經修飾之鹼基

<222> (21)..(21)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 1010
nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 1011
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1011
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1012
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1012
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1013
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1013
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1014
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1014
uauuuuccuag gguacaa 17

<210> 1015
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1015
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1016
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 1016
nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 1017
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1017
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1018
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1018
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1019
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1019
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1020
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1020
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1021
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1021
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1022
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1022
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1023
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1023
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1024
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1024
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1025
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1025
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1026
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1026
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1027
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1027
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1028
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1028
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1029
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1029
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1030
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1030
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1031
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1031
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1032
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1032
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1033
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 1033
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1034
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1034
acucguggug gacuucucuc a 21

● <210> 1035
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1035
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1036
<211> 21

<212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1036 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 1037 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1037 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 1038 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1038 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 1039 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1039
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1040
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1040
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1041
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1041
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1042
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1042
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1043
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1043
uggacuuucuc ucaauuu 17

<210> 1044
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1044
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1045
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 1045
ngguggacuu cucucaauuu uun 23

<210> 1046
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1046
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1047
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1047
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1048
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1048
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1049
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1049
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 1050
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1050
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1051
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 1051
ngguggacuu cucucaauuu n 21

<210> 1052
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1052
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1053
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1053
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1054
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1054
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 1055
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1055
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1056
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 1056 ngguggacuu cucucaauuu n	21
<210> 1057 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1057 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 1058 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1058 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 1059 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1059 gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 1060 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1060
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1061
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1061
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1062
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1062
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1063
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1063
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1064
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1064
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1065
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1065
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1066
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1066
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1067
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1067
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1068
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1068
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1069
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1069
gugguggact tcucucaauu u 21

<210> 1070
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 1070
ngugguggac uucucucaau uu 22

<210> 1071
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1071
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1072
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1072
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1073
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1073
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 1074
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1074
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1075
<211> 21

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1075	
gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 1076	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1076	
gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 1077	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1077	
gugguggacu ucucucaauu u	21
<210> 1078	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1078
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 1079
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1079
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1080
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1080
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1081
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1081
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 1082
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1082
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1083
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1083
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 1084
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1084
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1085
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1085
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 1086
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1086	
guugacaaaa auccucacaa u	21
<210> 1087	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1087	
uguugacaaa aauccucaca a	21
<210> 1088	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1088	
gguggacuuc ucucaauuuu a	21
<210> 1089	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1089	
ucuuuuggag uguggauucg a	21
<210> 1090	
<211> 21	

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1090
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 1091
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1091
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 1092
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1092
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 1093
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1093
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 1094

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1094	
ccccgucugu gccuucucau a	21
<210> 1095	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1095	
gccuaaucau cucuuguuca u	21
<210> 1096	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1096	
ucuagacucg ugguggacuu c	21
<210> 1097	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1097	
cugccgaucc auacugcgga a	21

<210> 1098
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1098
uuuuucuugu ugacaaaaa a 21

<210> 1099
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1099
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 1100
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1100
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 1101
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1101
cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 1102 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1102 uccucacaau accacagagu a	21
<210> 1103 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1103 cuuguugaca aaaauccuca a	21
<210> 1104 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1104 gcaacuuuuu caccucugcc u	21
<210> 1105 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1105 gggaacaaga gcuacagcau a	21

<210> 1106
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1106
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1107
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1107
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 1108
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1108
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 1109
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1109

uucauccugc ugcuaugccu a	21
<210> 1110	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1110	
uucuuguuga caaaaauccu a	21
<210> 1111	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1111	
uauauggaug augugguauu a	21
<210> 1112	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1112	
uucauccugc ugcuaugccu c	21
<210> 1113	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1113 gugc<u>ac</u>uucg cuuc<u>acc</u>ucu a	21
<210> 1114 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1114 uugac<u>aaaa</u> uccuc<u>aca</u>au a	21
<210> 1115 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1115 aagccu<u>ccaa</u> gcugug<u>ccu</u> a	21
<210> 1116 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1116 ccucu<u>uca</u>uc cugcug<u>cu</u>au a	21
<210> 1117 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1117 ccugcugcua ugccucaucu u	21
<210> 1118 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1118 caucuucuug uugguucuuc u	21
<210> 1119 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1119 ccgucugugc cuucucaucu a	21
<210> 1120 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1120 ccucaucuuc uuguuguuc u	21
<210> 1121 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1121 ccaccaaaug ccccuauuu a	21
<210> 1122 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1122 gcuccucugc cgauccauac u	21
<210> 1123 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1123 guugacaaaa auccucacaa u	21
<210> 1124 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1124 uguugacaaa aauccucaca a	21
<210> 1125 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1125
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1126
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1126
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 1127
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1127
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 1128
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1128
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 1129
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1129
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 1130
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1130
aguuauaugg augauguggu a 21

<210> 1131
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1131
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 1132
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1132
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 1133
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1133
gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 1134
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1134
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 1135
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1135
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 1136
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1136
aucuucuugu ugguuucuuc a 21

<210> 1137
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1137
uucucucaau uuucuagggg a 21

<210> 1138
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1138
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1139
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1139
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 1140
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1140
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 1141
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1141
cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 1142
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 1142
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 1143
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1143
cuuguugaca aaaauccuca a 21

● <210> 1144
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1144
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1145
<211> 21

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1145	
gcaacuuuuu caccucugcc u	21
<210> 1146	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1146	
gggaacaaga gcuacagcau a	21
<210> 1147	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1147	
ucaucuucuu guugguucuu a	21
<210> 1148	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1148	
cugcugcuau gccucaucuu a	21
<210> 1149	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1149	
guuggaugug ucugcggcgu u	21
<210> 1150	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1150	
uucauccugc ugcuaugccu a	21
<210> 1151	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1151	
uucuuguuga caaaaauccu a	21
<210> 1152	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1152	
ggaugugucu gcggcguuuu a	21

<210> 1153 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1153 uauauggaug augugguauu a	21
<210> 1154 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1154 uucauccugc ugcuaugccu c	21
<210> 1155 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1155 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 1156 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1156 uugacaaaaa uccucacaau a	21

<210> 1157 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1157 ccaaguguuu gcugacgcaa a	21
<210> 1158 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1158 ccaaguguuu gcugacgcaa a	21
<210> 1159 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1159 aagccuccaa gcugugccuu a	21
<210> 1160 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1160 ccucuucauc cugcugcuau a	21

<210> 1161 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1161 ccugcugcua ugccucaucu u	21
<210> 1162 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1162 caucuucuug uugguucuuc u	21
<210> 1163 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1163 ccgucugugc cuucucaucu a	21
<210> 1164 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1164	

ccucaucuuu uuguugguu u	21
<210> 1165	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1165	
ccaccaaau g ccccauucu a	21
<210> 1166	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1166	
gcuccucugc cgauccauu u	21
<210> 1167	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1167	
acucguggu tucuucucu a	21
<210> 1168	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1168
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1169
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1169
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1170
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1170
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 1171
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1171
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 1172
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 1172
acucguggug tacuucacuc a 21

<210> 1173
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1173
acucguggug gacuucucuc a 21

● <210> 1174
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1174
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1175
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1175
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 1176
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1176
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1177
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1177
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1178
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1178
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 1179
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1179
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1180
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1180
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1181
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1181
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 1182
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1182
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 1183
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1183
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1184
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1184
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 1185
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1185
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1186
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1186
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1187
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1187
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 1188
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1188
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 1189
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (17).. (17)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-4-甲氧基-3-磷酸酯
(無甲基 2'-OMe 呋喃糖)

<400> 1189
acucguggug gacuucncuc a 21

<210> 1190 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1190 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 1191 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1191 acucguggug gacuuctcuc a	21
<210> 1192 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1192 acucguggug gacuucucuc a	21

<210> 1193
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1193
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 1194
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1194
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 1195
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1195
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 1196
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1196
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1197
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-4-甲氧基-3-磷酸酯
(無甲基 2’-OMe 呋喃糖)

<400> 1197
nacucguggu ggacuuctcu ca 22

<210> 1198
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1198
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 1199
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1199
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 1200
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1200
acucguggug gacuucccuc a 21

<210> 1201
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1201
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1202
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1202
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1203
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-4-甲氧基-3-磷酸酯
(無甲基 2’-OMe 呋喃糖)

<400> 1203
nacucguggu ggacuuctcu ca 22

<210> 1204
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1204
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 1205
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1205
acucguggug gacuucgcuc a 21

<210> 1206
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1206
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1207
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1207
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1208
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1208
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1209
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1209
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 1210
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1210
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 1211
<211> 23

<212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1211 uaaaacgccg cagacacauc cag	23
<210> 1212 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1212 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1213 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1213 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1214 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1214 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1215	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1215	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1216	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1216	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1217	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1217	
ugagagaagu ccaccacgag u	21
<210> 1218	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1218	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23

<210> 1219 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1219 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1220 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1220 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1221 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1221 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1222 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1222 ugagagaagu ccaccacga	19

<210> 1223
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1223
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1224
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1224
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1225
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1225
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1226
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1226
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1227 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1227 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1228 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1228 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1229 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1229 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1230 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1230	

ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1231	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1231	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1232	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1232	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1233	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1233	
ugagagaagu ccaccacga	19
<210> 1234	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1234 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1235 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1235 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1236 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1236 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1237 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1237 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1238 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1238
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1239
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1239
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1240
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1240
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1241
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1241
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1242
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1242
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1243
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1243
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1244
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1244
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1245
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1245
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1246
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1246
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1247
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1247
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1248
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1248
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1249
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1249
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1250

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1250 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1251 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1251 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1252 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1252 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1253 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1253
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1254
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1254
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1255
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1255
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1256
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1256
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1257
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1257
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1258
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1258
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1259
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1259
aaaau gagag aaguccacca cga 23

<210> 1260
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1260
aaaau gagag aaguccacca cga 23

<210> 1261
<211> 23

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1261	
aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1262	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1262	
aaaauugagag aaguccacc	19
<210> 1263	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1263	
aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1264	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1264	
aaaauugagag aaguccaccu u	21
<210> 1265	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1265	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1266	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1266	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1267	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1267	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1268	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1268	
aaauugagag aaguccacca c	21

<210> 1269 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1269 aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1270 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1270 aaauugagag aaguccaccu u	21
<210> 1271 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1271 aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1272 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1272 aaauugagag aaguccacca cga	23

<210> 1273 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1273 aaaauugagag aaguccacc	19
<210> 1274 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1274 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1275 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1275 aaaauugagag aaguccaccu u	21
<210> 1276 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1276 aaaauugagag aaguccacca cga	23

<210> 1277
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1277
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1278
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1278
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1279
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1279
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1280
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1280

aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1281	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1281	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1282	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1282	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1283	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1283	
aaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1284	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1284 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 1285 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1285 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 1286 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1286 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 1287 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1287 aaa<u>u</u>gagag aaguccacca cga	23
<210> 1288 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1288
aaauugagag aagtcaccca cga 23

<210> 1289
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1289
aaauugagag aaguccaccca cga 23

<210> 1290
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1290
aaauugagag aaguccaccca cga 23

<210> 1291
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1291
aaauugagag aaguccaccca cga 23

<210> 1292
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1292 aaaauugagag aagtccacca cga	23
<210> 1293 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1293 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1294 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1294 aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 1295 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1295	

aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1296
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1296
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1297
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1297
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 1298
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1298
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1299
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1299
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1300
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1300
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1301
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1301
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1302
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1302
aaaugagag aaguccacca c 21

<210> 1303
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1303
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1304
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1304
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1305
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1305
auugugagga uuuuugucac caa 23

<210> 1306
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1306
uugugaggau uuuuugucac aag 23

<210> 1307
<211> 23
<212> RNA

	<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 1307 uaaaauugag agaaguccac cac	23
	<210> 1308 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
●	<400> 1308 ucgaauccac acuccaaaag aca	23
	<210> 1309 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 1309 ucgaauccac acuccaaaag aca	23
●	<210> 1310 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 1310 uagcuuggag gcuugaacaa gac	23
	<210> 1311 <211> 23	

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1311
uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 1312
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1312
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 1313
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1313
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 1314
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1314
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 1315

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1315 gaaguccacc acgagucuag acu	23
<210> 1316 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1316 uuccgcagua uggaucggca gag	23
<210> 1317 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1317 uaauuuuguc aacaagaaaa acc	23
<210> 1318 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1318 uagaagaacc aacaagaaga uga	23

<210> 1319 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1319 auuuuuguca acaagaaaaa ccc	23
<210> 1320 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1320 uaacaagaga ugauuaggca gag	23
<210> 1321 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1321 uacucugugg uauugugagg auu	23
<210> 1322 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1322 uugaggauuu uugucaacaa gaa	23

<210> 1323 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1323 aggcagaggu gaaaaaguug cau	23
<210> 1324 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1324 uagcuguag cucuuguucc caa	23
<210> 1325 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1325 aaugagaga aguccaccag cag	23
<210> 1326 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1326 uaagaugagg cauagcagca gga	23

<210> 1327
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1327
aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 1328
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1328
uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 1329
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1329
uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 1330
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1330

uauuaccaca ucauccauau aac	23
<210> 1331	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1331	
gaggcauagc agcaggauga aga	23
<210> 1332	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1332	
uagaggugaa gcgaagugca cac	23
<210> 1333	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1333	
uauugugagg auuuuuguca aca	23
<210> 1334	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1334
uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 1335
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1335
uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 1336
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1336
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 1337
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1337
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 1338
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1338 uagaugagaa ggcacagacg ggg	23
<210> 1339 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1339 agaaccaaca agaaugag gca	23
<210> 1340 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1340 uaagauagg gcauuuggug guc	23
<210> 1341 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1341 aguauggauc ggcagaggag cca	23
<210> 1342 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1342
auugugagga uuuuugucaa caa 23

<210> 1343
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1343
uugugaggau uuuugucaac aag 23

<210> 1344
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1344
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1345
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1345
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 1346
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1346
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 1347
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1347
uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 1348
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1348
uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 1349
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1349
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 1350
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1350
uauaaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 1351
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1351
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 1352
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1352
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 1353
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1353
gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 1354
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1354
uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 1355
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1355
uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 1356
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1356
uccccuagaa aaugagaga agu 23

<210> 1357
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1357
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1358
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1358
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1359
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1359
auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 1360
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1360
uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 1361
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1361
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 1362
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1362

uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 1363

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1363

aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1364

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1364

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 1365

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1365

uauhcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 1366

<211> 23

<212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1366 uaagaaccaa caagaagaug agg	23
<210> 1367 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1367 uaagaugagg cauagcagca gga	23
<210> 1368 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1368 aacgccgcag acacauccaa cga	23
<210> 1369 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1369 uaggcauagc agcaggauga aga	23
<210> 1370	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1370	
uaggauuuuu gucaacaaga aaa	23
<210> 1371	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1371	
uaaaacgccg cagacacauc cag	23
<210> 1372	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1372	
uaauaccaca ucauccauau aac	23
<210> 1373	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1373	
gaggcauagc agcaggauga aga	23

<210> 1374
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1374
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1375
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1375
uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 1376
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1376
uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 1377
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1377
uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 1378 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1378 uaaggcacag cuuggaggcu uga	23
<210> 1379 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1379 uauagcagca ggaugaagag gaa	23
<210> 1380 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1380 aagaugaggc auagcagcag gau	23
<210> 1381 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1381 agaagaacca acaagaagau gag	23

<210> 1382
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1382
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 1383
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1383
agaaccaaca agaaugag gca 23

<210> 1384
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1384
uaagauagg gcauuuggug guc 23

<210> 1385
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1385

aguauggauc ggcagaggag cca	23
<210> 1386	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1386	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1387	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1387	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 1388	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1388	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23

<210> 1389
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1389
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1390
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1390
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1391
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1391
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1392
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1392	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1393	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1393	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 1394	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1394	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 1395	

<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1395	
ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 1396	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1396	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1397	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1397	
ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1398	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1398
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1399
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1399
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1400
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1400
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1401
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1401
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1402
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1402
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1403
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1403
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1404
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1404
ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 1405
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

.

<400> 1405
ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 1406
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1406
ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 1407
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1407 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 1408 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1408 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1409 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1409 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1410 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1410 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 1411 <211> 23	

<212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1411 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1412 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1412 ugagagaagt ccaccacgag ucu	23
<210> 1413 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1413 ugagagaagu ccaccacgag ucu	23
<210> 1414 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1414
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1415
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1415
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1416
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1416
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1417
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1417
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1418
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”



<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1418
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1419
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”



<400> 1419
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1420
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1420
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1421
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1421
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1422
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1422
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1423
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1423
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1424
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1424
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1425
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1425
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1426
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源

<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1426
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1427
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1427
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1428
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1428
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1429
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1429
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1430
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1430
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1431
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 1431
nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 1432
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 經修飾之鹼基 <222> (1)..(1) <223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 1432 nacucguggu ggacuucucu ca	22
<210> 1433 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1433 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1434 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1434 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1435 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 經修飾之鹼基 <222> (1)..(1) <223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<220> <221> 經修飾之鹼基 <222> (23)..(23)	

<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 1435 nucguggugg acuucucuca uun	23
<210> 1436 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	.
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1436 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 1437 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1437 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1438 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1438 acucguggug gacuucucuc a	21
<210> 1439 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1439
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1440
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1440
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1441
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1441
gcacuucgcu ucaccucua 19

<210> 1442
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1442
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 1443
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1443
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 1444
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1444
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 1445
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1445
gcacuucgcu ucaccucua 19

<210> 1446
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1446
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 1447
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1447
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1448
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1448
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1449
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1449
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1450
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1450
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 1451
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1451
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1452
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1452
uggugguctu cucuaaaau 19

<210> 1453
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1453
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1454
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1454
cguggugguuc tucucuaaaau u 21

<210> 1455
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1455
gguggacuuc ucuaaauuuu a 21

<210> 1456
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1456
gguggacuuc ucuaaauuuu a 21

<210> 1457
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1457 uggacuactc ucaaauuua	19
<210> 1458 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1458 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1459 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1459 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1460 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1460 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1461 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1461
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1462
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1462
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1463
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1463
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1464
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1464
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1465
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1465
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1466
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1466
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1467
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1467
ugagagaagu ccaccacgag uuu 23

<210> 1468
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1468
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1469
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1469
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1470
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1470
uagaggugaa gcgaagugca c 21

<210> 1471
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1471
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1472
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1472
uauaaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 1473
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1473
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1474
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1474
uagaggugaa gcgaagugcu u 21

<210> 1475
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1475
aaaauugagag aaguccacca c 21

<210> 1476
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1476
aaauagagaga aguccaccag cag 23

<210> 1477
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1477
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1478
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1478
aaugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1479
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1479
aaaugagag aaguccacca c 21

<210> 1480
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1480
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1481
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1481
aaugagaga aguccaccau u 21

<210> 1482
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1482
aaaugagag aaguccacca cga 23

<210> 1483
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1483
aaugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 1484
<211> 23

<212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1484 uaaaauugag agaaguccac cac	23
<210> 1485 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1485 uaaaauugag agaaguccac cac	23
<210> 1486 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1486 uaaaauugag agaaguccau u	21
<210> 1487 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1487
acgaagggaag gccucgagt t 21

<210> 1488
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1488
cgaagggaagg cccucgagat t 21

<210> 1489
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1489
gaagggaaggc ccucgagaat t 21

<210> 1490
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1490
aggaaaggccc ucgagaacat t 21

<210> 1491
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1491
ggaaggcccu cgagaacaat t 21

<210> 1492
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1492
gaaggcccuc gagaacaagt t 21

<210> 1493
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1493
ggggugugaa cccccucgat t 21

<210> 1494
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1494
gggugugaac ccccucgaat t 21

<210> 1495
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1495
ggugugaacc cccucgaagt t 21

<210> 1496
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1496
ugugaacccc cucgaaggut t 21

<210> 1497
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1497
aaaaucccug gcuggggaat t 21

<210> 1498
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1498
aaucccuggc uggggaacat t 21

<210> 1499
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1499
aucccu ggcu ggggaacaut t 21

<210> 1500
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1500
aagagcgggu ucaccgacat t 21

<210> 1501
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1501
agagcggguu caccgacaat t 21

<210> 1502
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1502
gagcgggguuc accgacaagt t 21

<210> 1503
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1503
gcggguucac cgacaaggat t 21

<210> 1504
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1504
cggguucacc gacaaggagt t 21

<210> 1505
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1505
ggguucaccg acaaggagat t 21

<210> 1506
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1506
gguucaccga caaggagagt t 21

<210> 1507
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1507
gggagggacu ggacaucagt t 21

<210> 1508
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1508
ggguagagga aaggaagaat t 21

<210> 1509
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1509
gaggcgggac cacagaagat t 21

<210> 1510
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1510
acagaagaag gaaggcccut t 21

<210> 1511
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1511
gaagaagagg aacuccgat t 21

<210> 1512
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1512
cagggauac gacgaaagat t 21

<210> 1513
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1513
gggaugacga cgaaagagat t 21

<210> 1514
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1514
ggaugacgac gaaagagaat t 21

<210> 1515
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1515
ccugggggug ugaacccaat t 21

<210> 1516
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1516
cugggggugu gaacccaaut t 21

<210> 1517
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1517
ccuuuuucccg aacgggagat t 21

<210> 1518
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1518
gaacgggaga ggggaucgat t 21

<210> 1519
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1519
acgggagagg ggaucgacat t 21

<210> 1520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1520
agaggggauc gacaucgat t 21

<210> 1521
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1521
ggggaucgac auccgaggat t 21

<210> 1522
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1522
gggaucgaca uccgaggaat t 21

<210> 1523
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1523
acauccgagg aaccagcat t 21

<210> 1524
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1524
ggaaccagc aguuccaut t 21

<210> 1525
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1525 cucgagggcc uuccuucgt t	21
<210> 1526 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1526 ucucgagggc cuuccuucgt t	21
<210> 1527 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1527 uucucgaggg ccuuccuuct t	21
<210> 1528	

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1528
uguucucgag ggccuuccut t 21

<210> 1529
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1529
uuguucucga gggccuucc t 21

<210> 1530
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1530
cuuguucucg agggccuuct t 21

<210> 1531 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1531 ucgagggggg ucacaccct t	21
<210> 1532 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1532 uucgaggggg uucacaccct t	21
<210> 1533 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1533	

cuucgagggg guucacacct t 21

<210> 1534
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1534
accuucgagg gguucacat t 21

<210> 1535
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1535
uuccccagcc agggauuuut t 21

<210> 1536
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1536
uguuuccccag ccagggaaut t

21

<210> 1537
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1537
auguucccca gccagggaaut t

21

<210> 1538
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1538
ugucggugaa cccgcucuut t

21

<210> 1539
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源

<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1539
uugucgguga acccgucut t 21

<210> 1540
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1540
cuugucggug aacccgcuct t 21

<210> 1541
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1541
uccuugucgg ugaacccgct t 21

<210> 1542
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1542
cuccuugucg gugaaccct t 21

<210> 1543
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1543
ucuccuuguc ggugaaccct t 21

<210> 1544
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1544
cucuccuugu cggugaacct t 21

<210> 1545
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1545
cugaugucca gucccuccct t 21

<210> 1546
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1546
uucuuccuuu ccucuaccct t 21

<210> 1547
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1547
ucuucugugg ucccgccuct t 21

<210> 1548
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1548
agggccuucc uucuucugut t 21

<210> 1549
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1549
uccggaguuc cucuucuuct t 21

<210> 1550
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1550
ucuuucgucg ucaucccugt t 21

<210> 1551
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1551
ucucuuucgu cgucauccct t 21

<210> 1552
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1552
uucucuuucg ucgucauccct t 21

<210> 1553
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1553
uuggguucac acccccaggt t 21

<210> 1554
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1554
auuggguuca cccccccagt t 21

<210> 1555
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1555
ucucccguuc gggaaaaggt t 21

<210> 1556
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1556
ucgauccecu cucccgguuct t 21

<210> 1557
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1557
ugucgaucucc cucuccgut t 21

<210> 1558
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1558
ucggaugucg aucccccucut t 21

<210> 1559
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1559
uccucggaug ucgauccect t 21

<210> 1560
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1560
uuccucggau gucgauccct t 21

<210> 1561
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1561
ugcugggguuc cucggaugut t 21

<210> 1562
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1562 augggaacug cuggguucct t	21
<210> 1563 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1563 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1564 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1564 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1565 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1565 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1566 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1566 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 1567 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1567 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 1568 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1568 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 1569 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1569 cgugguggac uucucucaau u	21
<210> 1570 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1570
cguggugguc tucucuaaaau u 21

<210> 1571
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1571
gguggacuuc ucucuaauuuu a 21

<210> 1572
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1572
gguggacuuc ucucuaauuuu a 21

<210> 1573
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1573
gguggacuuc ucucuaauuuu a 21

<210> 1574
<211> 21

<212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1574 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1575 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1575 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1576 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1576 ugagagaagu ccaccacgau u	21
<210> 1577 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1577 uagaggugaa gcgaagugca cuu	23
<210> 1578	

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1578 uagaggugaa gcgaagugca cuu	23
<210> 1579 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1579 uagaggugaa gcgaagugca cuu	23
<210> 1580 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1580 aaugagaga aguccaccag cag	23
<210> 1581 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1581 aaugagaga aguccaccag cuu	23

<210> 1582 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1582 uaaaauugag agaaguccac cac	23
<210> 1583 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1583 uaaaauugag agaaguccac cac	23
<210> 1584 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1584 uaaaauugag agaaguccac cac	23
<210> 1585 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1585 ucguggugga cuucucuca	19

<210> 1586 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1586 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1587 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1587 ucguggugga cuucucuca	19
<210> 1588 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1588 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 1589 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1589 gugcacuucg cuucaccucu a	21

<210> 1590
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1590
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1591
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1591
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1592
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1592
cguggugguc tucucuaaa u 21

<210> 1593
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1593
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1594
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1594
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1595
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1595
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1596
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1596
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1597
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1597
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1598
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1598
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1599
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1599
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1600
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1600
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1601
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1601
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1602
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1602
aaugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1603
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1603
aaugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 1604
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1604
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1605
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1605
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1606
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1606
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1607
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1607
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1608
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1608

ugcacuucgc uucaccucug a	21
<210> 1609	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1609	
gugugcacuu cgcuccaccu a	21
<210> 1610	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1610	
cgugugcacu ucgcuccacc u	21
<210> 1611	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1611	
gugcacuucg cuccaccucu a	21
<210> 1612	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1612
ccgugugcac uucgcuucac a 21

<210> 1613
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1613
cacuucgcuu caccucugca a 21

<210> 1614
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1614
acuucgcuuc accucugcac a 21

<210> 1615
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1615
ggcuguaggc auaaaauuggu a 21

<210> 1616
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1616 uucgcuucac cucugcacgu a	21
<210> 1617 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1617 ucgcuucacc ucugcacguc a	21
<210> 1618 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1618 cuucgcuuca ccucugcacg u	21
<210> 1619 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1619 ccccgucugu gccuucucau a	21
<210> 1620 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1620 ccgucugugc cuucucaucu a	21
<210> 1621 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1621 ccagcaccau gcaacuuuuu a	21
<210> 1622 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1622 caccagcacc augcaacuuu u	21
<210> 1623 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1623 caccaugcaa cuuuuucacc u	21
<210> 1624 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1624
caaugucaac gaccgaccuu a 21

<210> 1625
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1625
cgcuucaccu cugcacgucg a 21

<210> 1626
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1626
accuugaggc auacuucaaa g 21

<210> 1627
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1627
ccgaccuuga ggcauacuuc a 21

<210> 1628
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1628
gaccuugagg cauacuucaa a 21

<210> 1629
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1629
accgaccuug aggcauacuu a 21

<210> 1630
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1630
ucgcauggag accaccguga a 21

<210> 1631
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1631
uuacauaaga ggacucuugg a 21

<210> 1632
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1632
ucuuacauaa gaggacucuu a 21

<210> 1633
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1633
acuucaaaga cuguuuguuu a 21

<210> 1634
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1634
uacuucaaag acuguuuguu u 21

<210> 1635
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1635
auacuucaaa gacuguuugu u 21

<210> 1636
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1636
uuguuuuaag acugggagga a 21

<210> 1637
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1637
gcauacuuca aagacuguuu a 21

<210> 1638
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1638
caaagacugu uuguuuuaag a 21

<210> 1639
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1639
agacuguuug uuuaaagacu a 21

<210> 1640
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1640
guuuguuuuaa agacugggag a 21

<210> 1641
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 1641
gggggaggag auuagauuaa a 21

<210> 1642
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1642
ggggaggaga uuagauuaaa g 21

● <210> 1643
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1643
guugggggag gagauuagau u 21

<210> 1644
<211> 21

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1644	
uugggggagg agauuagauu a	21
<210> 1645	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1645	
gggaggagau uagauuaaag a	21
<210> 1646	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1646	
uuagauuaaa ggucuuugua a	21
<210> 1647	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1647	
uagauuaaag gucuuuguac u	21
<210> 1648	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1648	
auuagauuaa aggucuuugu a	21
<210> 1649	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1649	
gaggagauua gauuaaaggu a	21
<210> 1650	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1650	
ggacucuugg acucucugca a	21
<210> 1651	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1651	
acucuuggac ucucugcaau a	21

<210> 1652
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1652
agauuaaagg ucuuuguacu a 21

<210> 1653
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1653
agaggugaag cgaagugcac acg 23

<210> 1654
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1654
ucagagguga agcgaagugc aca 23

<210> 1655
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1655
uaggugaagc gaagugcaca cgg 23

<210> 1656 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1656 aggugaagcg aagugcacac ggu	23
<210> 1657 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1657 uagaggugaa gcgaagugca cac	23
<210> 1658 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1658 ugugaagcga agugcacacg guc	23
<210> 1659 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1659 uugcagaggu gaagcgaagu gca	23

<210> 1660 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1660 ugugcagagg ugaagcgaag ugc	23
<210> 1661 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1661 uaccaauuua ugccuacagc cuc	23
<210> 1662 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1662 uacgugcaga ggugaagcga agu	23
<210> 1663 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1663	

ugacgugcag aggugaagcg aag	23
<210> 1664 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1664 acgugcagag gugaagcgaa gug	23
<210> 1665 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1665 uagagaagg cacagacggg gag	23
<210> 1666 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1666 uagaugagaa ggcacagacg ggg	23
<210> 1667 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1667 uaaaaaguug cauggugcug gug	23
<210> 1668 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1668 aaaaguugca uggugcuggu gcg	23
<210> 1669 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1669 aggugaaaaa guugcauggu gcu	23
<210> 1670 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1670 uaaggucggu cguugacauu gca	23
<210> 1671 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1671 ucgacgugca gaggugaagc gaa	23
<210> 1672 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1672 cuuugaagua ugccucaagg ucg	23
<210> 1673 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1673 ugaaguaugc cucaaggucg guc	23
<210> 1674 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1674 uuugaaguau gccucaaggu cgg	23
<210> 1675 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1675
uaaguaugcc ucaaggucgg ucg 23

<210> 1676
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1676
uucacggugg ucuccaugcg acg 23

<210> 1677
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1677
uccaagaguc cucuuaugua aga 23

<210> 1678
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1678
uaagaguccu cuuauguaag acc 23

<210> 1679
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1679
uaaacaaca gucuugaag uau 23

<210> 1680
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1680
aaacaacag ucuugaagu aug 23

<210> 1681
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1681
aacaacagu cuugaagua ugc 23

<210> 1682
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1682
uuccuccag uuuuaaca aac 23

<210> 1683
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1683
uaaacagucu uugaaguaug ccu 23

<210> 1684
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1684
ucuuuaaaca aacagucuuu gaa 23

<210> 1685
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1685
uagucuuuaa acaaacaguc uuu 23

<210> 1686
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1686
ucucccaguc uuuaaacaaa cag 3

<210> 1687
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1687
uuuaaucuaa ucuccucucc caa 23

<210> 1688
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1688
cuuuaaucua aucuccucucc cca 23

<210> 1689
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1689
aaucuaaucu ccucuccccaa cuc 23

<210> 1690
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1690
uaaucuaauc uccuccccca acu 23

<210> 1691
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1691
ucuuuaaucu aaucuccucc ccc 23

<210> 1692
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1692
uuacaaagac cuuuaaucua auc 23

<210> 1693
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1693
aguacaaaga ccuuuaaucu aau 23

<210> 1694
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1694
uacaaagacc uuuaaucuaa ucu 23

<210> 1695
<211> 23
<212> RNA

	<213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 1695 uaccuuuaau cuaaucuccu ccc	23
	<210> 1696 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
●	<400> 1696 uugcagagag uccaagaguc cuc	23
	<210> 1697 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 1697 uauugcagag aguccaagag ucc	23
●	<210> 1698 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
	<400> 1698 uaguacaaaag accuuuaauc uaa	23
	<210> 1699 <211> 21	

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1699
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1700
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1700
ugcacuucgc uucaccucug a 21

<210> 1701
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1701
gugugcacuu cgcuucaccu a 21

<210> 1702
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1702
cgugugcacu ucgcuucacc u 21

<210> 1703

<211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1703 gugcacuucg cuucaccucu a	21
<210> 1704 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1704 ccgugugcac uucgcuucac a	21
<210> 1705 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1705 cacuucgcuu caccucugca a	21
<210> 1706 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1706 acuucgcuuc accucugcac a	21

<210> 1707
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1707
ggcuguaggc auaaauggu a 21

<210> 1708
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1708
uucgcuucac cucugcacgu a 21

<210> 1709
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1709
ucgcuucacc ucugcacguc a 21

<210> 1710
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1710
cuucgcuuca ccucugcacg u 21

<210> 1711	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1711	
ccccgucugu gccuucucau a	21
<210> 1712	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1712	
ccgucugugc cuucucaucu a	21
<210> 1713	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1713	
ccagcaccau gcaacuuuuu a	21
<210> 1714	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1714	
caccagcacc augcaacuuu u	21

<210> 1715
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1715
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1716
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1716
caaugucaac gaccgaccuu a 21

<210> 1717
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1717
cgcuucaccu cugcacgucg a 21

<210> 1718
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1718

accuugaggc auacuucaaa g	21
<210> 1719	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1719	
ccgaccuuga ggcauacuuc a	21
<210> 1720	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1720	
gaccuugagg cauacuucaa a	21
<210> 1721	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1721	
accgaccuug aggcauacuu a	21
<210> 1722	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1722 ucgcauggag accaccguga a	21
<210> 1723 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1723 uuacauaaga ggacucuugg a	21
<210> 1724 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1724 ucuuacauaa gaggacucuu a	21
<210> 1725 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1725 acuucaaaga cuguuuguuu a	21
<210> 1726 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1726 uacuucaaag acuguuuguu u	21
<210> 1727 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1727 auacuucaaa gacuguuugu u	21
<210> 1728 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1728 uuguuuaaaag acugggagga a	21
<210> 1729 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1729 gcauacuuca aagacuguuu a	21
<210> 1730 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1730
caaagacugu uuguuuaaag a 21

<210> 1731
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1731
agacuguuug uuuaaagacu a 21

<210> 1732
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1732
guuuguuuuaa agacugggag a 21

<210> 1733
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1733
gggggaggag auuagauuaa a 21

<210> 1734
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1734
ggggaggaga uuagauuaaa g 21

<210> 1735
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1735
guugggggag gagauuagau u 21

<210> 1736
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1736
uugggggagg agauuagauu a 21

<210> 1737
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1737
gggaggagau uagauuaag a 21

<210> 1738
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1738
uuagauuaaa ggucuuugua a 21

<210> 1739
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1739
uagauuaaag gucuuuguac u 21

<210> 1740
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1740
auuagauuaa aggucuuugu a 21

<210> 1741
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1741
gaggagauua gauuaaaggu a 21

<210> 1742
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1742
ggacucuugg acucucugca a 21

<210> 1743
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1743
acucuuggac ucucugcaau a 21

<210> 1744
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1744
agauuaaagg ucuuuguacu a 21

<210> 1745
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1745
agaggugaag cgaagugcac acg 23

<210> 1746
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1746
ucagagguga agcgaagugc aca 23

<210> 1747
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1747
uaggugaagc gaagugcaca cgg 23

<210> 1748
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1748
aggugaagcg aagugcacac ggu 23

<210> 1749
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1749
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1750
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1750	
ugugaagcga agugcacacg guc	23
<210> 1751	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1751	
uugcagaggu gaagcgaagu gca	23
<210> 1752	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1752	
ugugcagagg ugaagcgaag ugc	23
<210> 1753	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1753	
uaccaauuuu ugccuacagc cuc	23
<210> 1754	
<211> 23	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1754	
uacgugcaga ggugaagcga agu	23
<210> 1755	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1755	
ugacgugcag aggugaagcg aag	23
<210> 1756	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1756	
acgugcagag gugaagcgaa gug	23
<210> 1757	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1757	
uaugagaagg cacagacggg gag	23
<210> 1758	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1758	
uagaugagaa ggcacagacg ggg	23
<210> 1759	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1759	
uaaaaaguug cauggugcug gug	23
<210> 1760	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1760	
aaaaguugca uggugcuggu gcg	23
<210> 1761	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1761	
aggugaaaaa guugcauggu gcu	23

<210> 1762 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1762 uaaggucggu cguugacauu gca	23
<210> 1763 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1763 ucgacgugca gaggugaagc gaa	23
<210> 1764 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1764 cuuugaagua ugccucaagg ucg	23
<210> 1765 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1765 ugaaguaugc cucaaggucg guc	23

<210> 1766 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1766 uuugaaguau gccucaaggu cgg	23
<210> 1767 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1767 uaaguaugcc ucaaggucgg ucg	23
<210> 1768 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1768 uucacggugg ucuccaugcg acg	23
<210> 1769 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1769 uccaagaguc cucuuaugua aga	23

<210> 1770 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1770 uaagaguccu cuuauguaag acc	23
<210> 1771 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1771 uaaacaaca gucuugaag uau	23
<210> 1772 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1772 aaacaaacag ucuugaagu aug	23
<210> 1773 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1773	

aacaaacagu cuuugaagua ugc	23
<210> 1774	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1774	
uuccucccag ucuuuuaaaca aac	23
<210> 1775	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1775	
uaaacagucu uugaaguaug ccu	23
<210> 1776	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1776	
ucuuuuaaaca aacagucuuu gaa	23
<210> 1777	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1777 uagucuuuuaa acaaacaguc uuu	23
<210> 1778 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1778 ucucccaguc uuuaaacaaa cag	23
<210> 1779 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1779 uuuaaaucuaa ucuccucucc caa	23
<210> 1780 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1780 cuuuaaaucua aucuccucucc cca	23
<210> 1781 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1781 aaucuaaucu ccucceccaa cuc	23
<210> 1782 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1782 uaaucuaauc uccucceccaa acu	23
<210> 1783 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1783 ucuuuaaucu aaucuccucc ccc	23
<210> 1784 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1784 uuacaaagac cuuuaaucua auc	23
<210> 1785 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1785
aguacaaaga ccuuuaaucu aau 23

<210> 1786
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1786
uacaaagacc uuuaaucuaa ucu 23

<210> 1787
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1787
uaccuuuaau cuaaucuccu ccc 23

<210> 1788
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1788
uugcagagag uccaagaguc cuc 23

<210> 1789
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1789
uauugcagag aguccaagag ucc 23

<210> 1790
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1790
uaguacaaag accuuuaauc uaa 23

<210> 1791
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1791
gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1792
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1792
gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1793
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1793	
gugugcacuu cguucaca	19
<210> 1794	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1794	
gugugcacuu cguucaca	19
<210> 1795	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1795	
ugugcacuuc gcuucaccuc u	21
<210> 1796	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1796	
ugugcacuuc gcuucaccuc u	21
<210> 1797	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1797
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1798
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1798
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1799
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1799
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1800
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1800
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1801
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1801
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1802
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1802
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1803
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1803
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1804
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1804
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1805
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1805
agaggugaag cgaagugcac auu 23

<210> 1806
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 1806
agaggugaag cgaagugcac auu 23

<210> 1807
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1807
aaaaguugca uggugcuggu guu 23

● <210> 1808
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1808
aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1809
<211> 23

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1809	
aggugaaaaa guugcauggu guu	23
<210> 1810	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1810	
aggugaaaaa guugcauggu guu	23
<210> 1811	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1811	
gucugugccu ucucaucua	19
<210> 1812	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1812	
gucugugccu ucucaucua	19
<210> 1813	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1813	
gugugcacuu cgcuucaca	19
<210> 1814	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1814	
gugugcacuu cgcuucaca	19
<210> 1815	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1815	
ugugcacuuc gcuucaccuc u	21
<210> 1816	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1816	
ugugcacuuc gcuucaccuc u	21

<210> 1817 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1817 caccagcacc augcaacuuu u	21
<210> 1818 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1818 caccagcacc augcaacuuu u	21
<210> 1819 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1819 caccaugcaa cuuuuucacc u	21
<210> 1820 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1820 caccaugcaa cuuuuucacc u	21

<210> 1821
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1821
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1822
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1822
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1823
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1823
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1824
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1824
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1825 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1825 agaggugaag cgaagugcac auu	23
<210> 1826 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1826 agaggugaag cgaagugcac auu	23
<210> 1827 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1827 aaaaguugca uggugcuggu guu	23
<210> 1828 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1828	

aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1829
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1829
aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1830
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1830
aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1831
<211> 16
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> 來源
<223> /註= “未知之說明：RFGF 肽”

<400> 1831
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 1832
<211> 11
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> 來源
<223> /註= “未知之說明：RFGF 類似肽”

<400> 1832
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 1833
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類免疫缺失症病毒

<400> 1833
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 1834
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila sp.

<400> 1834
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 1835
<211> 1692
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列之說明：合成性多核苷酸"

<400> 1835
gcgacgcct cgaacttggg cggcgagtc agcagtcctc tctttatcag aaaagagtaa 60
gagcactgag gactgccgcc tcttgctgag atgagccggt ccgagttgaa gaagaagcgc 120
gatggaagag aagatattct cgagaagtgg gtgagtggaa gaaagaaagc ggaggaactc 180
gagaggggatc tccggaagac aaagaagaag atcaagaaac ttgaggtcga aaatccctgg 240
ctgggaaaca tcaaaggaat tctcggaaag aaggacaggg atggagaggg ggctcccccg 300
gcgaagaggg cccggacgga ccagatggag atagactccg ggcctaggaa gaggcctctc 360
aggggaggat tcaccgacag ggagaggcag gatcaccgac gaaggaaggc cctcgagaac 420
aagaagaagc agctagccgc gggaggggaag agcctgagca aggaggagga agaggaactc 480
ggaaggttga cccgggaaga cgaggaaagg aaaagaagag tagccggccc gcgggttggg 540

ggtgtgaacc ccctcgaagg cggatcgagg ggagcgcccg ggggcggctt cgtccccagc	600
atgcaaggag tcccggagtc ccccttcgct cggacggggg aggggctgga cataagagga	660
acccgggggat tcccatagga tatactcttc ccatccgata cacccttctc tccccagagt	720
tgtcgtcccc agtgaataaa gcggggtttcc actcacaggt tcaccgtctc gcgtccttct	780
ttcctcttcg ggtcggcatg gcatctccac ctctctgcgg tccgacctgg gcatccgaag	840
gaggacgcac gtccactcgg atggctaagg gagagccact tttctctcga ttctctatcg	900
gaatctagag agattttgtgg gtcccatctg ccattaccga ggggacggtc ccctcggaat	960
gttgcccagc cggcgccagc gaggaggctg ggaccatgcc ggccatcagg taagaaagga	1020
tggaacgcgg accctgcaga gtgggggtccc gccattcctg ggcgaccctt gggggggggag	1080
tcggaatcga gcatcgggaa gggcatccca tggctccact ggtccccggt gttcccagca	1140
ccccctcgg tcactttcga aggggggtccg gggctccgct agatggggac gataagtcga	1200
gttccccggg ataagcctca ctctgtcccct ctcggggggc ggaacacca ccggctagcc	1260
ccgttgcttt ctttgctttc ctctctgctt cggctctccc ctactcctag catctcctcc	1320
tatcgctatg gccttactcc taccgctcga agcgccctctg ttcgctgaag gggtcctctg	1380
gaggtgattt ctctgctcat ctccgagtgt gttcctccct ctggtgttct caacccttcg	1440
gccgggagtgc tctccaaact tgggcgtcgg gcctttcgga tcgggggggc ccccccttct	1500
cttccatctg tcctctttcc ccttccgaga tgtctccagc gttatgggga aagcttccga	1560
ctcttgatt ctcttttggc cttcttggga gacatctcct cggcgttcca atactcttta	1620
ccactttacc cctctcgggc actgacctt cccccgcgga ctcttcgctc ggaattggcc	1680
catggcggcc gc	1692

- <210> 1836
- <211> 1692
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源
- <223> /註="人工序列之說明：合成性多核苷酸"

<400> 1836	
gcgatcgcca tgggccaatt ccgagcgaag agtccgcggg ggaaggatca gtgcccgaga	60
ggggtaaagt ggtaaagagt attggaacgc cgaggagatg tctcccaaga aggccaaaag	120

agaatacaag agtcggaagc tttccccata acgctggaga catctcggaa ggggaaagag	180
gacagatgga agagaagggg gggccccccc gatccgaaag gcccgacgcc caagtttgga	240
gagcactccg gccgaagggt tgagaacacc agagggagga acacactcgg agatgagcag	300
agaaatcacc tccagaggac cccttcagcg aacagaggcg cttcgagcgg taggagtaag	360
gccatagcga taggaggaga tgctaggagt agggggagac cgaagcgagg aggaaagcaa	420
agaaagcaac ggggctagcc ggtgggtgtt ccgccccccg agaggggacg agtgaggctt	480
atcccgggga actcgactta tcgtcccat ctagcgggac cccggacccc cttcgaaagt	540
gaccggaggg ggtgctggga acaccgggga ccagtggagc catgggatgc cttcccgat	600
gctcgattcc gactcccccc ccaagggtcg ccaggaatg gcgggacccc actctgcagg	660
gtccggttc catcctttct tacctgatgg ccggcatggt ccagcctcc tcgtggcgc	720
cggctgggca, acattccgag gggaccgtcc cctcggtaat ggcgaatggg acccaciaat	780
ctctctagat tccgatagag aatcgagaga aaagtggctc tcccttagcc atccgagtgg	840
acgtgcgtcc tccttcggat gccaggtcg gaccgcgagg aggtggagat gccatgccga	900
cccgaagagg aaagaaggac gcgagacggt gaacctgtga gtggaaaccc gctttattca	960
ctggggacga caactctggg gagagaaggg tggatcggat gggaagagta tatectatgg	1020
gaatccccgg gtacctctta tgtccagccc ctccccgctc cgagcgaagg gggactccgg	1080
gactccttgc atgctgggga cgaagccgcc cccgggcgct cccctcgatc cgccttcgag	1140
ggggttcaca cccccaaccc gcggggccggc tactcttctt ttcttttctt cgtcttcccg	1200
ggtcaacctt ccgagttcct cttectcttc cttgctcagg ctcttccttc ccgcggctag	1260
ctgctttctt ttgtttctga gggccttctt tcgtcgggtga tcctgcctct cctgtcgggt	1320
gaatcctccc ctgagaggcc tcttcctagg ccgagagtct atctccatct ggtccgtccg	1380
ggccctcttc gccgggggag cccctctctc atccctgtcc ttctttccga gaattccttt	1440
gatgtttccc agccagggat tttegacctc aagtttcttg atcttcttct ttgtcttccg	1500
gagatecctc tcgagttcct ccgctttctt tcttccactc acccaattct cgagaatatc	1560
ttctcttcca tcgcgtttct tcttcaactc ggaccggctc atctcgacaa gaggcggcag	1620
tcctcagtgc tcttactctt ttctgataaa gaggagactg ctggactcgc cgcccaagtt	1680
cgaggcggcc gc	1692

<210> 1837
<211> 105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列之說明：合成性多核苷酸"

<400> 1837
gcgatcgca agacaaagaa gaagatcaag aaacttgagg tcgaaaatcc ctggctggga 60
aacatcaaag gaattctcgg aaagaaggac agggatggcg gccgc 105

<210> 1838
<211> 105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列之說明：合成性多核苷酸"

<400> 1838
gcgatcgcca tccctgtcct tctttccgag aattcctttg atgtttccca gccagggatt 60
ttcgacctca agtttcttga tcttcttctt tgtcttcgcg gccgc 105

<210> 1839
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列之說明：合成性寡核苷酸"

<400> 1839
ucccaagaag gccaaaagag a 21

<210> 1840
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列之說明：合成性寡核苷酸"

<400> 1840
aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 1841
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1841
ucuuuucuga uaaagaggag a 21

<210> 1842
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1842
agugguaaag aguauuggaa a 21

<210> 1843
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1843
cucaaguuuu uugaucuucu u 21

<210> 1844
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1844
aaggccaaaa gagaauacaa a 21

<210> 1845
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1845
gaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 1846
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1846
aggccaaaag agaauacaag a 21

<210> 1847
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1847
cgauagagaa ucgagagaaa a 21

<210> 1848
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1848
gauagagaau cgagagaaaa g 21

<210> 1849
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1849
accacaaau cucucuagau u 21

<210> 1850
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1850
ggaugggaag aguauauccu a 21

<210> 1851
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1851
ccgauagaga aucgagagaa a 21

<210> 1852
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1852
uccgauagag aaucgagaga a 21

<210> 1853
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1853
ugaguggaaa cccgcuuuau u 21

<210> 1854
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1854
ccuucuuucc gagaauuccu u 21

<210> 1855
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1855
cugugagugg aaacccgcuu u 21

<210> 1856
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1856
gacccacaaa ucucucuaga u 21

<210> 1857
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1857
gcugggaaac aucaaaggaa u 21

<210> 1858
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1858
acaguuggaa ggcucaagga g 21

<210> 1859
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1859
aaggaggagg aacgaguccg a 21

<210> 1860
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1860	
ucuccucuuu aucagaaaag a	21
<210> 1861	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1861	
uccagcaguc uccucuuuau a	21
<210> 1862	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1862	
aaagaagaag aucaagaaac u	21
<210> 1863	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1863	
aagaagaaga ucaagaaacu u	21
<210> 1864	
<211> 21	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1864	
gaggucgaaa aucccgugcu a	21
<210> 1865	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1865	
cccuggcugg gaaacaucaa a	21
<210> 1866	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1866	
cuggcuggga aacaucaaag a	21
<210> 1867	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1867	
uggcugggaa acaucaaag a	21
<210> 1868	

<211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1868 ggcugggaaa caucaaagga a	21
<210> 1869 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1869 ucaaaggaau ucucggaaag a	21
<210> 1870 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1870 ugggaaacau caaaggaaau a	21
<210> 1871 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1871 ggaaacauca aaggaaauuc a	21

<210> 1872 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1872 gaaacaucaa aggaauucuc a	21
<210> 1873 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1873 aaacaucaaa ggaauucucg a	21
<210> 1874 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1874 caucaaagga auucucggaa a	21
<210> 1875 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1875 aaaggauuc ucggaaagaa a	21

<210> 1876 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1876 aaggaa<u>uu</u>cu cggaagaag a	21
<210> 1877 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1877 ggcccucgag aacaagaaga a	21
<210> 1878 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1878 gcccucgaga acaagaagaa a	21
<210> 1879 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1879 cccucgagaa caagaagaag a	21

<210> 1880
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1880
ggaaaggaaa agaagaguag a 21

<210> 1881
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1881
aaggaaaaga agaguagccg a 21

<210> 1882
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1882
ggggguguga acccccucga a 21

<210> 1883
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1883

gggugugaac ccccucgaag a	21
<210> 1884	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1884	
aguuucuuga ucuucuucu u	21
<210> 1885	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1885	
ucuuuucuga uaaagaggag a	21
<210> 1886	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1886	
agugguaaag aguauuggaa a	21
<210> 1887	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1887
cucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 1888
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1888
aaggccaaaa gagaauacaa a 21

<210> 1889
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1889
aggccaaaag agaauacaag a 21

<210> 1890
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1890
cgauagagaa ucgagagaaa a 21

<210> 1891
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1891
gauagagaau cgagagaaaa g 21

<210> 1892
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1892
acccacaaaau cucucuagau u 21

<210> 1893
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1893
ggaugggaag aguauauccu a 21

<210> 1894
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1894
ccgauagaga aucgagagaa a 21

<210> 1895
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1895
uccgauagag aaucgagaga a 21

<210> 1896
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1896
ugaguggaaa cccgcuuuau u 21

<210> 1897
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1897
ccuucuuucc gagaauuccu u 21

<210> 1898
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1898
cugugagugg aaacccgcuu u 21

<210> 1899
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1899
gaccacaaaa ucucucuaga u 21

<210> 1900
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1900
gcugggaaac aucaaaggaa u 21

<210> 1901
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1901
acaguuggaa ggcucaaggaa g 21

<210> 1902
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1902
aaggaggagg aacgaguccg a 21

<210> 1903
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1903
ucuccucuuu aucagaaaag a 21

<210> 1904
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1904
uccagcaguc uccucuuuau a 21

<210> 1905
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1905
aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 1906
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1906
aagaagaaga ucaagaaacu u 21

<210> 1907
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1907
gaggucgaaa auccucggcu a 21

<210> 1908
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1908
cccuggcugg gaaacaucaa a 21

<210> 1909
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1909
cuggcuggga aacaucaaag a 21

<210> 1910
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1910
uggcugggaa acaucaaagg a 21

<210> 1911
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1911
ggcugggaaa caucaaagga a 21

<210> 1912
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1912
ucaaaggaa uucuggaaag a 21

<210> 1913
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1913
ugggaaacau caaaggaa u a 21

<210> 1914
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1914
ggaaacauca aaggaa ucu a 21

<210> 1915
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1915
gaaacaucaa aggaauucuc a 21

<210> 1916
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 1916
caucaaagga auucucggaa a 21

<210> 1917
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1917
aaaggaaauuc ucggaaagaa a 21

● <210> 1918
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1918
aaggaaauucu cggaaagaag a 21

<210> 1919
<211> 21

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1919	
acgaaggaag gccucgaga a	21
<210> 1920	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1920	
ggcccucgag aacaagaaga a	21
<210> 1921	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1921	
gccucgaga acaagaaga a	21
<210> 1922	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1922	
cccucgagaa caagaagaag a	21
<210> 1923	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1923	
ggaaaggaaa agaagaguag a	21
<210> 1924	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1924	
aaggaaaaga agaguagccg a	21
<210> 1925	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1925	
ggggguguga acccccucga a	21
<210> 1926	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1926	
gggugugaac ccccucgaag a	21

<210> 1927 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1927 aaacuugagg ucgaaaaua	19
<210> 1928 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1928 aaacuugagg ucgaaaaua	19
<210> 1929 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1929 aaacuugagg ucgaaaaua	19
<210> 1930 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1930 aaacuugagg ucgaaaaua	19

<210> 1931 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1931 agaaacuuga ggucgaaaau a	21
<210> 1932 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1932 gaucaagaaa cuugaggua	19
<210> 1933 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1933 gaucaagaaa cuugaggua	19
<210> 1934 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1934 gaucaagaaa cuugaggua	19

<210> 1935
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1935
aagaucaaga aacuugaggu a 21

<210> 1936
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1936
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 1937
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1937
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 1938
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1938

ucaagaaacu ugaggucga	19
<210> 1939 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1939 ucaagaaacu ugaggucga	19
<210> 1940 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1940 ucaagaaacu ugagcucga	19
<210> 1941 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1941 ucaagaaacu ugaggucga	19
<210> 1942 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1942
aagaucaaga aacuugaga

19

<210> 1943
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1943
aagaucaaga aacuugaga

19

<210> 1944
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1944
aagaucaaga aacuugaga

19

<210> 1945
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1945
aagaucaaga aacuugaga

19

<210> 1946
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1946 aagaucaaga aacuagaga	19
<210> 1947 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1947 agaagaucaa gaaacuugag a	21
<210> 1948 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1948 caucaaagga auucucgga	19
<210> 1949 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1949 caucaaagga auucucgga	19
<210> 1950 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1950
caucaaagga auucucgga 19

<210> 1951
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 1951
caucaaagga auuctcgga 19

<210> 1952
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1952
aacaucaaag gaauucucgg a 21

● <210> 1953
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1953
aucaagaaac uugagguca 19

<210> 1954
<211> 19

<212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1954 aucaagaaac uugagguca	19
<210> 1955 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1955 aucaagaaac uugagguca	19
<210> 1956 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1956 aucaagaaac uugagguca	19
<210> 1957 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1957 aucaagaaac uugacguca	19
<210> 1958	

<211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1958 agaUCAagaa acUUGagguc a	21
<210> 1959 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1959 gaagAUcaag aaacuUGaa	19
<210> 1960 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1960 gaagAUcaag aaacuUGaa	19
<210> 1961 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1961 gaagAUcaag aaacuUGaa	19

<210> 1962 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1962 gaagaucaag aaactugaa	19
<210> 1963 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1963 aagaagauca agaaacuuga a	21
<210> 1964 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1964 caaaggaaau cucggaaag	19
<210> 1965 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1965
caaaggaauu cucggaaag 19

<210> 1966
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1966
caaaggaauu cucggaaag 19

<210> 1967
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1967
caaaggaauu cucggaaag 19

<210> 1968
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1968
caaaggaauu cucgcaaag 19

<210> 1969
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1969
aucaaaaggaa uucucggaaa g 21

<210> 1970
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1970
caagaaacuu gaggucgaa 19

<210> 1971
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1971
caagaaacuu gaggucgaa 19

<210> 1972
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1972
caagaaacuu gaggucgaa 19

<210> 1973
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1973 caagaaacuu gaggucgaa	19
<210> 1974 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1974 caagaaacuu gaggtcgaa	19
<210> 1975 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1975 aucaagaaac uugaggucga a	21
<210> 1976 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1976 gaagaagauc aagaaacuu	19

<210> 1977 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1977 gaagaagauc aagaaacuu	19
<210> 1978 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1978 gaagaagauc aagaaacuu	19
<210> 1979 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1979 gaagaagauc aagaaacuu	19
<210> 1980 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1980 gaagaagauc aagaaacuu	19

<210> 1981
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1981
aagaagaaga ucaagaaacu u 21

<210> 1982
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1982
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 1983
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1983
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 1984
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1984
ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 1985
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1985
ggaaacauca aaggauua 19

<210> 1986
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1986
ggaaacauca aaggauua 19

<210> 1987
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1987
ugggaaacau caaaggauu a 21

<210> 1988
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1988

aaagaagaag aucaagaaac u	21
<210> 1989	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1989	21
aaagaagaag aucaagaaac u	
<210> 1990	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1990	21
aaagaagaag aucaagaaac u	
<210> 1991	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 1991	21
aaagaagaag aucaagaaac u	
<210> 1992	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 1992
aaagaagaag aucaagaaac u

21

<210> 1993
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1993
agaagaagau caagaaacu

19

<210> 1994
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1994
agaagaagau caagaaacu

19

<210> 1995
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1995
agaagaagau caagaaacu

19

<210> 1996
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1996
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1997
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1997
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1998
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1998
agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1999
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 1999
aacaucaaag gaauucuca 19

<210> 2000
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2000
aacaucaaaag gaauucuca 19

<210> 2001
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2001
aacaucaaaag gaauucuca 19

<210> 2002
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2002
aacaucaaaag gaauucuca 19

<210> 2003
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2003
aacaucaaaag gaautcuca 19

<210> 2004
<211> 19

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2004	
aacaucaaag gaauucuca	19
<210> 2005	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2005	
aggaaauucuc ggaaagaaa	19
<210> 2006	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2006	
aggaaauucuc ggaaagaaa	19
<210> 2007	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2007	
aggaaauucuc ggaaagaaa	19
<210> 2008	

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2008
aggaauucuc ggaaagaaa 19

<210> 2009
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2009
aggaauucuc ggaaagaaa 19

<210> 2010
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2010
aaaggaauuc ucggaaagaa a 21

<210> 2011
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2011
aaaggaauuc ucggaaaga 19

<210> 2012 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2012 aaaggaauuc ucggaaaga	19
<210> 2013 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2013 aaaggaauuc ucggaaaga	19
<210> 2014 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2014 aaaggaauuc ucggaaaga	19
<210> 2015 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2015 aaaggaauuc ucggaaaga	19

<210> 2016 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2016 ucaaaggaau ucucggaaag a	21
<210> 2017 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2017 ucucuuuugg ccuucuuggg aga	23
<210> 2018 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2018 aaagaagaag aucaagaaac uug	23
<210> 2019 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2019 ucuccucuuu aucagaaaag agu	23

<210> 2020 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2020 uuuccaauac ucuuuaccac uuu	23
<210> 2021 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2021 aagaagauca agaaacuuga ggu	23
<210> 2022 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2022 uuuguauucu cuuuuggccu ucu	23
<210> 2023 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2023	

aagaucaaga aacuugaggu cga	23
<210> 2024	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2024	
ucuuguauuc ucuuuuggcc uuc	23
<210> 2025	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2025	
uuuucucucg auucucuauc gga	23
<210> 2026	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2026	
cuuuucucuc gauucucuau cgg	23
<210> 2027	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2027
aaucuagaga gauuuguggg ucc 23

<210> 2028
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2028
uaggauauac ucuucccauc cga 23

<210> 2029
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2029
uuucucucga uucucuaucg gaa 23

<210> 2030
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2030
uucucucgau ucucuaucgg aaU 23

<210> 2031
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2031
aauaaagcgg guuuccacuc aca 23

<210> 2032
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2032
aaggaaauucu cggaaagaag gac 23

<210> 2033
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2033
aaagcggguu uccacucaca ggu 23

<210> 2034
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2034
aucuagagag auuugugggu ccc 23

<210> 2035
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2035 auuccuuuga uguuucccag cca	23
<210> 2036 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2036 ugucaaccuu ccgaguuccu cuu	23
<210> 2037 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2037 uuccuccucc uugcucaggc ucu	23
<210> 2038 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2038 ucuuuucuga uaaagaggag acu	23
<210> 2039 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源	

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2039
uauaaagagg agacugcugg acu 23

<210> 2040
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2040
aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2041
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2041
aaguuucuug aucuucuucu uug 23

<210> 2042
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2042
uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2043
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2043
uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2044
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2044
ucuuugaugu uucccagcca ggg 23

<210> 2045
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2045
uccuuugaug uuucccagcc agg 23

<210> 2046
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2046
uuccuuugau guuucccagc cag 23

<210> 2047
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2047
ucuuuccgag aauuccuuug aug 23

<210> 2048
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2048
uaauuccuuu gauguuuccc agc 23

<210> 2049
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2049
uagaauuccu uugauguuuc cca 23

<210> 2050
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2050
ugagaauucc uuugauguuu ccc 23

<210> 2051
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2051
ucgagaauuc cuuugauguu ucc 23

<210> 2052
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2052
uuuccgagaa uuccuuugau guu 23

<210> 2053
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2053
uuucuuuccg agaauuccuu uga 23

<210> 2054
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2054
ucuucuuucc gagaauuccu uug 23

<210> 2055
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2055
uucuucuugu ucucgagggc cuu 23

<210> 2056
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2056
uuucuucuug uucucgaggg ccu 23

<210> 2057
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2057
ucuucuucuu guucucgagg gcc 23

<210> 2058
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2058
ucuacucuuu uuuuuccuuuc cuc 23

<210> 2059
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2059
ucggcuacuc uucuuuuuccu uuc 23

<210> 2060
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2060
uucgaggggg uucacacccc caa 23

<210> 2061
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2061
ucuucgaggg gguucacacc ccc 23

<210> 2062
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2062
aaagaagaag aucaagaaac uug 23

<210> 2063

<211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2063 ucuccucuuu aucagaaaag agu	23
<210> 2064 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2064 uuuccaauac ucuuuaccac uuu	23
<210> 2065 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2065 aagaagauca agaaacuuga ggu	23
<210> 2066 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2066 uuuguauucu cuuuuggccu ucu	23

<210> 2067 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2067 ucuuguauuc uuuuuuggcc uuc	23
<210> 2068 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2068 uuuucucucg auucucuauc gga	23
<210> 2069 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2069 cuuuucucuc gauucucuau cgg	23
<210> 2070 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2070 aaucuagaga gauuuguggg ucc	23

<210> 2071 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2071 uaggauauac ucuucccauc cga	23
<210> 2072 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2072 uuucucucga uucucuaucg gaa	23
<210> 2073 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2073 uucucucgau ucucuaucgg aaU	23
<210> 2074 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2074 aaUaaagcgg guuuccacuc aca	23

<210> 2075 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2075 aaggaaauucu cggaaagaag gac	23
<210> 2076 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2076 aaagcggguu uccacucaca ggu	23
<210> 2077 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2077 aucuagagag auuugugggu ccc	23
<210> 2078 <211> 23 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2078	

auuccuuuga uguuucccag cca	23
<210> 2079	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2079	
ugucaaccuu ccgaguuccu cuu	23
<210> 2080	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2080	
uuccuccucc uugcucaggc ucu	23
<210> 2081	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2081	
ucuuuucuga uaaagaggag acu	23
<210> 2082	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2082
uauaaagagg agacugcugg acu 23

<210> 2083
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2083
aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2084
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2084
aaguuucuug aucuucuucu uug 23

<210> 2085
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2085
uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2086
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2086
uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2087
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2087
ucuuugaugu uucccagcca ggg 23

<210> 2088
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2088
uccuuugaug uucccagcc agg 23

<210> 2089
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2089
uuccuuugau guuucccagc cag 23

<210> 2090
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2090
ucuuuuccgag aaauccuuug aug 23

<210> 2091
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2091
uaauuccuuu gauguuuccc agc 23

<210> 2092
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2092
uagaauuccu uugauguuuc cca 23

<210> 2093
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2093
ugagaauucc uuugauguuu ccc 23

<210> 2094
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2094
uuuccgagaa uuccuuugau guu 23

<210> 2095
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2095
uuucuuuccg agaauuccuu uga 23

<210> 2096
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2096
ucuucuuucc gagaauuccu uug 23

<210> 2097
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2097
uucucgaggg ccuuccuucg ucg 23

<210> 2098
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2098
uucuucuugu ucucgagggc cuu 23

<210> 2099
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2099
uuucuucuug uucucgaggg ccu 23

<210> 2100
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2100
ucuucuucu guucucgagg gcc 23

<210> 2101
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2101
ucuacucuuc uuuuccuuuc cuc 23

<210> 2102
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2102
ucggcuacuc uucuuuuuccu uuc 23

<210> 2103
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2103
uucgagggggg uucacacccc caa 23

<210> 2104
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2104
ucuucgaggg gguucacacc ccc 23

<210> 2105
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2105
uauuuuucgac cucaaguuuu u 21

<210> 2106
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2106
uauuuucgac cucaaguuuu u 21

<210> 2107
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2107
uauuuucgac ctcaaguuuu u 21

<210> 2108
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2108
uauuuucgac ctcaaguuuu u 21

<210> 2109
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2109
uauuuuucgac cucaaguuuc u 21

<210> 2110
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2110
uaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 2111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2111
uaccucaagu utcuugaucu u 21

<210> 2112
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2112 uaccucaagu utcuugaucu u	21
<210> 2113 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2113 uaccucaagu uucuugaucu u	21
<210> 2114 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2114 ucgaccucaa guuucuugau u	21
<210> 2115 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2115 ucgaccucaa guuucuugau u	21
<210> 2116 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2116
ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2117
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2117
ucgaccucaa gtuucuugau u 21

<210> 2118
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2118
ucgaccucaa gtuucuugau u 21

<210> 2119
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2119
ucgaccucaa guuucuuga 19

<210> 2120
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2120
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2121
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2121
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2122
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2122
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2123
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2123
ucucaaguuu ctugaucuuu u 21

<210> 2124
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2124
ucucaaguuu ctugaucuuu u 21

<210> 2125
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2125
ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2126
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2126
uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2127 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2127 uccgagaauu ccuuugaugu u	21
<210> 2128 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2128 uccgagaauu ccuuugaugu u	21
<210> 2129 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2129 uccgagaauu ccuuugaugu u	21
<210> 2130 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2130 uccgagaauu ccuuugaugu u	21

<210> 2131 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2131 ugaccucaag uuucuugauu u	21
<210> 2132 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2132 ugaccucaag uuucuugauu u	21
<210> 2133 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2133 ugaccucaag uuucuugauu u	21
<210> 2134 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源	

<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2134
ugaccucaag utucuugauu u 21

<210> 2135
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2135
ugaccucaag utucuugauu u 21

<210> 2136
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2136
ugaccucaag uuucuugauc u 21

<210> 2137
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2137
uucagaauuc uugaucuuc u 21

<210> 2138

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2138
uucaaguuuc ugaucuucu u 21

<210> 2139
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2139
uucaaguuuc utgaucuucu u 21

<210> 2140
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2140
uucaaguuuc utgaucuucu u 21

<210> 2141
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2141
uucaaguuuc ugaucuucu u 21

<210> 2142
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2142
cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2143
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2143
cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2144
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2144
cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2145
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2145	
cuuuccgaga atuccuuuga u	21
<210> 2146	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2146	
cuuuccgaga atuccuuuga u	21
<210> 2147	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2147	
cuuuccgaga auuccuuuga u	21
<210> 2148	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2148
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2149
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2149
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2150
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2150
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2151
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2151
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2152
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2152
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2153
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2153
uucgaccuca aguuucuuga u 21

<210> 2154
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2154
aaguuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2155
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2155
aaguuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2156
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2156
aaguuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2157
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2157
aaguuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2158
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2158
aaguuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2159
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2159
aaguuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2160
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2160
uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2161
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2161
uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2162
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2162
uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2163
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2163
uauuuccuuu gauguuucuu 20

<210> 2164
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2164
uauuuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2165
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2165
uauuuccuuu gauguuuccc a 21

<210> 2166
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2166
aguuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2167
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2167
aguuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2168
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2168
aguuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2169
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2169
aguuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2170
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2170
aguuucuuga ucuucuucuu u 21

<210> 2171
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2171
aguuucuuga ucuucuucuu u 21

<210> 2172
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2172
aguuucuuga ucuucuucuu u 21

<210> 2173
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2173
aguuucuuga ucuucuucuu u 21

<210> 2174
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2174
aguuucuuga ucuucuucuu u 21

<210> 2175
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2175	
aguuucuuga ucuucuucu u	21
<210> 2176	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2176	
aguuucuuga ucuucuucu	19
<210> 2177	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2177	
ugagaauucc uuugauguuu u	21
<210> 2178	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2178	
ugagaauucc uuugauguuu u	21
<210> 2179	
<211> 21	

<212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2179 ugagaauucc uuugauguuu u	21
<210> 2180 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2180 ugagaauucc utugauguuu u	21
<210> 2181 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220> <221> 來源 <223> /註= “組合 DNA/RNA 分子之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2181 ugagaauucc utugauguuu u	21
<210> 2182 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2182
ugagaaauucc uuugauguu 19

<210> 2183
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2183
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2184
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2184
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2185
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2185
uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2186
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2186
uuucuuuccg agaauccuu u 21

<210> 2187
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2187
uuucuuuccg agaauccuu u 21

<210> 2188
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2188
uuucuuuccg agaauccuu u 21

<210> 2189
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2189
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2190
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2190
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2191
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

● <400> 2191
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2192
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2192
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

● <210> 2193
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2193
ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2194
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2194
ucuuuccgag aaauccuuug a 21

<210> 2195
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2195
ucccaagaag gccaaaagag a 21

<210> 2196
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2196
aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2197
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2197
ucuuuucuga uaaagaggag a 21

<210> 2198

<211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2198 agugguaaaag aguauuggaa a	21
<210> 2199 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2199 cucaaguuuc uugaucuucu u	21
<210> 2200 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2200 aaggccaaaa gagaauacaa a	21
<210> 2201 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2201 gaccucaagu uucuugaucu u	21

<210> 2202 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2202 aggccaaaag agaauacaag a	21
<210> 2203 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2203 cgauagagaa ucgagagaaa a	21
<210> 2204 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2204 gauagagaau cgagagaaaa g	21
<210> 2205 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2205 acccacaaau cucucuagau u	21

<210> 2206 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2206 ggaugggaag aguauauccu a	21
<210> 2207 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2207 ccgauagaga aucgagagaa a	21
<210> 2208 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2208 uccgauagag aaucgagaga a	21
<210> 2209 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2209 ugaguggaaa cccgcuuuau u	21

<210> 2210
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2210
ccuucuuucc gagaauuccu u 21

<210> 2211
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2211
cugugagugg aaacccgcuu u 21

<210> 2212
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2212
gaccacaaa ucucucuaga u 21

<210> 2213
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2213

gcugggaaac aucaaaggaa u 21

<210> 2214
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2214
acaguuggaa ggcucaagga g 21

<210> 2215
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2215
aaggaggagg aacgaguccg a 21

<210> 2216
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2216
ucuccucuuu aucagaaaag a 21

<210> 2217
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2217 uccagcaguc uccucuuuau a	21
<210> 2218 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2218 aaagaagaag aucaagaaac u	21
<210> 2219 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2219 aagaagaaga ucaagaaacu u	21
<210> 2220 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<400> 2220 gaggucgaaa aucccuggcu a	21
<210> 2221 <211> 21 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <221> 來源 <223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<400> 2221
cccuggcugg gaaacaucaa a 21

<210> 2222
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2222
cuggcuggga aacaucaaag a 21

<210> 2223
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2223
uggcugggaa acaucaaagg a 21

<210> 2224
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2224
ggcugggaaa caucaaagga a 21

<210> 2225
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2225
uccaaaggaau ucucggaaag a 21

<210> 2226
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2226
ugggaaacau caaaggaauu a 21

<210> 2227
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2227
ggaacauca aaggaauucu a 21

<210> 2228
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2228
gaaacaucaa aggaauucuc a 21

<210> 2229
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2229
aaacaucaaaa ggaauucucg a 21

<210> 2230
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2230
caucaaagga auucucggaa a 21

<210> 2231
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2231
aaaggaaauuc ucggaaagaa a 21

<210> 2232
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2232
aaggaaauucu cggaagaag a 21

<210> 2233
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2233
ggcccucgag aacaagaaga a 21

<210> 2234
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2234
gcccucgaga acaagaagaa a 21

<210> 2235
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2235
cccucgagaa caagaagaag a 21

<210> 2236
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2236
ggaaaggaaa agaagaguag a 21

<210> 2237
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2237
aaggaaaaga agaguagccg a 21

<210> 2238
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2238
ggggguguga acccccucga a 21

<210> 2239
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<400> 2239
gggugugaac ccccucgaag a 21

<210> 2240
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2240
naguuuuug aucuuuuuu uu 22

<210> 2241
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2241
nucuuuucug auaaagagga ga 22



<210> 2242
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2242
nagugguaaa gaguauugga aa 22



<210> 2243
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 2243	
ncucaaguuu cuugaucuuc uu	22
<210> 2244	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 經修飾之鹼基	
<222> (1)..(1)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 2244	
naaggccaaa agagaauaca aa	22
<210> 2245	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 經修飾之鹼基	
<222> (1)..(1)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 2245	
naggccaaaa gagaauacaa ga	22
<210> 2246	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2246
ncgauagaga aucgagagaa aa 22

<210> 2247
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2247
ngauagagaa ucgagagaaa ag 22

<210> 2248
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2248
naccacaaaa ucucucuaga uu 22

<210> 2249
<211> 22
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2249
nggaugggaa gaguauaucc ua 22

<210> 2250
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2250
nccgauagag aaucgagaga aa 22

<210> 2251
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2251
nuccgauaga gaaucgagag aa 22

<210> 2252
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2252
nugaguggaa acccgcuuua uu 22

<210> 2253
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2253
nccuucuuuc cgagaauucc uu 22

<210> 2254
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 2254	
ncugugagug gaaacccgcu uu	22
<210> 2255	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 經修飾之鹼基	
<222> (1)..(1)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 2255	
ngaccacaa aucucucuag au	22
<210> 2256	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	
<220>	
<221> 經修飾之鹼基	
<222> (1)..(1)	
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯	
<400> 2256	
ngcugggaaa caucaaagga au	22
<210> 2257	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 來源	
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”	

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2257
nacaguugga aggcucaagg ag 22

<210> 2258
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2258
naaggaggag gaacgagucc ga 22

<210> 2259
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2259
nucuccucuu uaucagaaaa ga 22

<210> 2260
<211> 22
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2260

nuccagcagu cuccucuuua ua 22

<210> 2261

<211> 22

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2261

naaagaagaa gaucaagaaa cu 22

<210> 2262

<211> 22

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>

<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2262

naagaagaag aucaagaaac uu 22

<210> 2263
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2263
ngaggucgaa aaucuccuggc ua 22



<210> 2264
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2264
ncccuggcug ggaaacauca aa 22



<210> 2265
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2265
ncuggcuggg aaacaucaaa ga 22

<210> 2266
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2266
nuggcuggga aacaucaaag ga 22

<210> 2267
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2267
nggcugggaa acaucaaagg aa 22

<210> 2268
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2268
nucaaaggaa uucucggaaa ga 22

<210> 2269
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2269
nugggaaaca ucaaaggaa u 22

<210> 2270
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2270
nggaaacauc aaaggaa u 22

<210> 2271
<211> 22
<212> RNA
<

213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2271
ngaaacauca aaggauucu ca 22

<210> 2272
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2272
ncaucaaagg aaucucgga aa 22

<210> 2273
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2273
naaaggaaau cucggaaga aa 22

<210> 2274
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2274
naaggaauuc ucggaaagaa ga 22

<210> 2275
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2275
nacgaaggaa ggcccucgag aa 22

<210> 2276
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註 = “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基

<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2276
nggcccucga gaacaagaag aa 22

<210> 2277
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2277
ngcccucgag aacaagaaga aa 22

<210> 2278
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2278
ncccucgaga acaagaagaa ga 22

<210> 2279
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2279
nggaaaggaa aagaagagua ga 22

<210> 2280
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2280
naaggaaaag aagaguagcc ga 22

<210> 2281
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註= “人工序列之說明：合成性寡核苷酸”

<220>
<221> 經修飾之鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯

<400> 2281
ngggggugug aacccccucg aa 22

<210> 2282
<211> 22
<212> RNA

發明摘要

※ 申請案號：104136994

※ 申請日：104.11.10.

※ IPC 分類：

A61K48/00 (2006.01)

A61K31/13 (2006.01)

A61K47/48 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

D 型肝炎病毒(HDV) iRNA 組成物及其使用方法

HEPATITIS D VIRUS (HDV) iRNA COMPOSITIONS

AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係關於以 D 型肝炎病毒(HDV)基因組為靶向之 RNAi 劑，如雙股 RNAi 劑，及使用此等 RNAi 劑來抑制一種或多種 HBV 基因之表現的方法以及治療患有 HDV 感染及/或 HDV 相關病症之患者的方法。

【英文】

The present invention relates to RNAi agents, *e.g.*, double-stranded RNAi agents, targeting the hepatitis D virus (HDV) genome, and methods of using such RNAi agents to inhibit expression of one or more HBV genes and methods of treating subjects having an HDV infection and/or HDV-associated disorder.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無代表化學式。

申請專利範圍

1. 一種雙股 RNAi 劑，係用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內之表現，其中，該雙股 RNAi 劑係包含形成雙股區域之選自下列所組成群組的正義股及反義股：

(a)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:29 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:30 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(b)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:31 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:32 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(c)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:33 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:34 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(d)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:35 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:36 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(e)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:37 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:38 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(f)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:39 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:40 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(g)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:41 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:42 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(h)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:43 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:44 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；以及

(i)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:2551 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:2552 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

其中，該正義股的實質上全部之核苷酸及該反義股的實質上全部之核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

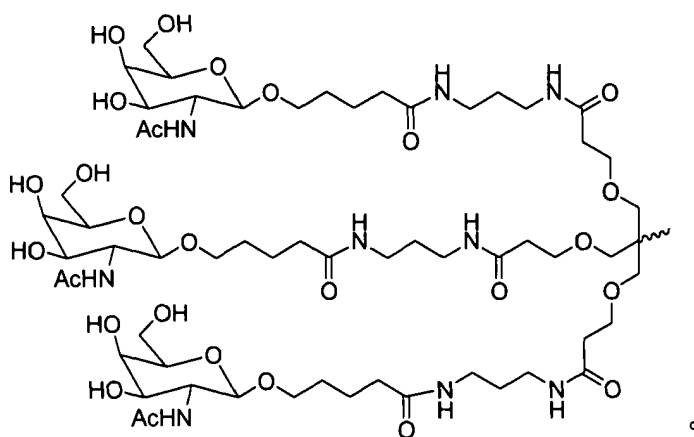
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異之一者或多者係該反義股中之誤配核苷酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異之一者或多者係該正義股中之誤配核苷酸。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係經修飾之核苷酸。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該正義股及該反義股係包含互補性區域，該區域係包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 11、12、31 及 32 任一者中列述之任一序列差異不多於 3 個核苷酸。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該正義股及該反義股係包含互補性區域，該區域係包含至少 15 個連續核苷酸，其與 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、及 AD-70275.1 之任意一個正義股及反義股差異不多於 3 個核苷酸。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該正義股及該反義股係包含互補性區域，該區域係包含至少 15 個連續核苷酸，其與 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、

AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、及 AD-70295.1 之任意一個正義股及反義股差異不多於 3 個核苷酸。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3' -末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2' -胺基修飾之核苷酸、2' -O-烯丙基修飾之核苷酸、2' -C-烷基修飾之核苷酸、2' -羥基修飾之核苷酸、2' -甲氧基乙基修飾之核苷酸、2' -O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含 5' -磷酸酯之核苷酸、以及包含 5' -磷酸酯模擬物之核苷酸。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，至少一股係包含至少 1 個核苷酸之 3' 突出。
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，至少一股係包含至少 2 個核苷酸之 3' 突出。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該雙股區域之長度係 15 至 30 對核苷酸對。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該雙股區域之長度係 17 至 23 對核苷酸對。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該雙股區域之長度係 17 至 25 對核苷酸對。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該雙股區域之長度係 23 至 27 對核苷酸對。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該雙股區域之長度係 19 至 21 對核苷酸對。
16. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該雙股區域之長度係 21 至 23 對核苷酸對。
17. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，每一股係具有 15 至 30 個核苷酸。
18. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，每一股係具有 19 至 30 個核苷酸。
19. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該配位子係



20. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該 RNAi 劑係如下方案所示者接合至該配位子

12、31 及 32 之任一者中提供之任一反義序列，

其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

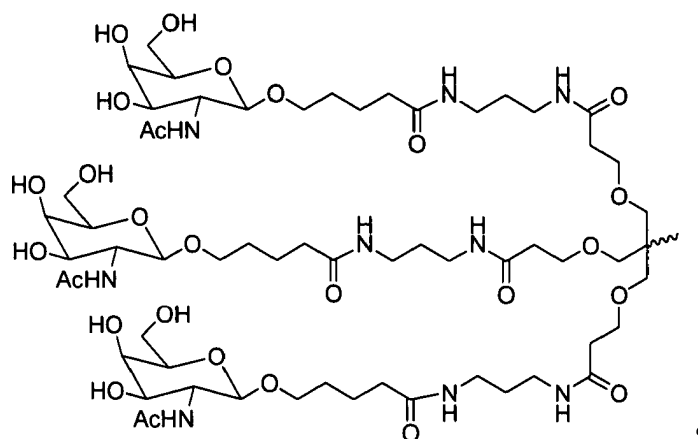
其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接的一個或多個 GalNAc 衍生物。

24. 如申請專利範圍第 23 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該 RNAi 劑係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一者所組成的群組。
25. 如申請專利範圍第 23 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該 RNAi 劑係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、及 AD-70295.1 之任一者所組成的群組。
26. 如申請專利範圍第 23 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係包含修飾。
27. 如申請專利範圍第 23 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，

該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該 5'-磷酸酯模擬物係 5'-乙烯基磷酸酯(5'-VP)。

29. 如申請專利範圍第 23 至 28 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中，該配位子係



30. 如申請專利範圍第 29 項所述之雙股 RNAi 劑，其中，

(d)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:35 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:36 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(e)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:37 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:38 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(f)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:39 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:40 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(g)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:41 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:42 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

(h)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:43 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:44 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；以及

(i)正義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:2551 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；且反義股係包含至少 15 個連續核苷酸，與 SEQ ID NO:2552 之核苷酸序列差異不多於 3 個核苷酸；

其中，該每一正義股的實質上全部之核苷酸及該每一反義股的實質上全部之核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該每一正義股係獨立接合至附接於 3' -末端之配位子，以及

其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

32. 如申請專利範圍第 31 項所述之組成物，其中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異的一者或多者係該反義股中之誤配核苷酸。
33. 如申請專利範圍第 31 項所述之組成物，其中，該反義股之核苷酸序列中 3 個核苷酸差異的一者或多者係該正義股中之誤配核苷酸。
34. 如申請專利範圍第 31 項所述之組成物，其中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係經修飾之核苷酸。
35. 如申請專利範圍第 31 項所述之組成物，其中，該正義股及該反義股係包含互補性區域，該區域係包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 11、12、31 及 32 之任一者中提供之任一序列差異不多於 3 個核苷酸。
36. 如申請專利範圍第 31 項所述之組成物，其中，該 RNAi 劑係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、

AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一者所組成的群組。

37. 如申請專利範圍第 31 項所述之組成物，其中，該 RNAi 劑係選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、及 AD-70295.1 之任一者所組成的群組。

38. 如申請專利範圍第 31 至 37 項中任一項所述之組成物，其中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含 5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含 5'-磷酸酯模擬物之核苷酸。

39. 一種組成物，係用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中之表現，該組成物係包含：

(a)第一雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第一正義股及第一反義股，

其中，該第一正義股之實質上全部核苷酸及該第一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該第一正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；以及

(b)第二雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第二正義股及第二反義股，

其中，該第二正義股之實質上全部核苷酸及該第二反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該第二正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及

其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；

其中，該第一正義股及第二正義股係各自獨立包含選自表 11、12、31 及 32 之任一者中提供之任一正義序列所組成群組的序列，以及

其中，該第一反義股及第二反義股係各自獨立包含選自表 11、12、31 及 32 之任一者中提供之任一反義序列所組成群組的序列。

40. 如申請專利範圍第 39 項所述之組成物，其中，該第一正義股及第二正義股係各自獨立包含選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、

AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、
AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、
AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、
AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、
AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、
或 AD-70275.1 之任一正義序列所組成群組的序列。

41. 如申請專利範圍第 39 項所述之組成物，其中，該第一反義股及第二反義股係各自獨立包含選自 AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、或 AD-70275.1 之任一反義序列所組成群組的序列。
42. 如申請專利範圍第 39 項所述之組成物，其中，該第一及第二正義股之全部核苷酸及/或該第一及第二反義股之全部核苷酸係包含修飾。
43. 如申請專利範圍第 39 項所述之組成物，其中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'

-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷酸醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸。

44. 一種雙股 RNAi 劑，係包含表 11、12、32 及 32 之任一者中提供之 RNAi 劑。
45. 一種載體，用於表現申請專利範圍第 1 項或第 23 項所述之雙股 RNAi 劑。
46. 一種細胞，係含有申請專利範圍第 1 項或第 20 項所述之雙股 RNAi 劑。
47. 一種醫藥組成物，包含申請專利範圍第 1 及 23 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，或申請專利範圍第 31 及 39 項之任一項之組成物，或申請專利範圍第 45 項之載體。
48. 如申請專利範圍第 47 項所述之醫藥組成物，其中，該雙股 RNAi 劑係以非緩衝溶液形式給藥。
49. 如申請專利範圍第 48 項所述之醫藥組成物，其中，該非緩衝溶液為生理鹽水或水。
50. 如申請專利範圍第 47 項所述之醫藥組成物，其中，該雙股 RNAi 劑係與緩衝溶液一起給藥。

51. 如申請專利範圍第 50 項所述之醫藥組成物，其中，該緩衝溶液係包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任意組合。
52. 如申請專利範圍第 51 項所述之醫藥組成物，其中，該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝液(PBS)。
53. 一種抑制 D 型肝炎病毒(HDV)基因於細胞內表現的方法，該方法係包含：
 - (a)令該細胞與申請專利範圍第 1 項及第 23 項任一者所述之雙股 RNAi 劑、或申請專利範圍第 31 項及第 39 項任一者之組成物、或申請專利範圍第 45 項之載體、或申請專利範圍第 47 至 52 項任一者所述之醫藥組成物接觸；以及
 - (b)將步驟(a)中製造之細胞保持一段時間，該時間係足以獲得 HDV 基因之 mRNA 轉錄本的降解，從而抑制 HDV 基因於該細胞中之表現。
54. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中，該 HDV 係選自 HDV-1、HDV-2、HDV-3、HDV-4、HDV-5、HDV-6、HDV-7、HDV-8、及其組合所組成之群組。
55. 如申請專利範圍第 53 或 54 項所述之方法，復包含抑制 HBV 基因於細胞中之表現。
56. 如申請專利範圍第 55 項所述之方法，其中，該細胞係與表 3、4、6、14、15、24、25、27、及 28 任一者中提供之雙股 iRNA 劑接觸。
57. 一種抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞中複製的方法，

該方法係包含：

(a)令該細胞與申請專利範圍第 1 項及第 23 項任一者所述之雙股 RNAi 劑、或申請專利範圍第 31 項及第 39 項任一者所述之組成物、或申請專利範圍第 45 項之載體、或申請專利範圍第 47 至 52 項任一者所述之醫藥組成物接觸；以及

(b)將步驟(a)中製造之細胞保持一段時間，該時間係足以獲得 HDV 基因之 mRNA 轉錄本的降解，從而抑制 HDV 基因於該細胞中之複製。

58. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中，該 HDV 係選自 HDV-1、HDV-2、HDV-3、HDV-4、HDV-5、HDV-6、HDV-7、HDV-8、及其組合所組成之群組。
59. 如申請專利範圍第 57 項或第 58 項所述之方法，復包含抑制 HBV 於細胞中之複製。
60. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中，該細胞係與表 3、4、6、14、15、24、25、27、及 28 任一者中提供之雙股 iRNA 劑接觸。
61. 如申請專利範圍第 54 項或第 57 項所述之方法，其中，該細胞係位於個體體內。
62. 如申請專利範圍第 61 項所述之方法，其中，該個體係人。
63. 如申請專利範圍第 54 項所述之方法，其中，該 HDV 基因表現係被抑制至少約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 98%、或

約 100%。

64. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中，該 HDV 於細胞中之複製被抑制至少約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 98%、或約 100%。
65. 一種降低感染有 D 型肝炎病毒(HDV)之個體體內 HDV 抗原含量的方法，係包含對該個體給藥治療有效量之申請專利範圍第 1 項或第 23 項任一項所述之雙股 RNAi 劑、或申請專利範圍第 31 項及第 39 項任一項所述之組成物、或申請專利範圍第 45 項所述之載體、或申請專利範圍第 47 項至第 52 項任一項所述之醫藥組成物，從而降低該個體體內 HBV 抗原之含量。
66. 一種降低感染有 HBV 之個體體內 D 型肝炎病毒(HDV)之病毒負載的方法，係包含對該個體給藥治療有效量之申請專利範圍第 1 項或第 23 項任一項所述之雙股 RNAi 劑、或申請專利範圍第 31 項及第 39 項任一項所述之組成物、或申請專利範圍第 45 項所述之載體、或申請專利範圍第 47 項至第 52 項任一項所述之醫藥組成物，從而降低該個體體內 HDV 抗原之病毒負載。
67. 如申請專利範圍第 65 項或第 66 項所述之方法，其中，該 HDV 係選自 HDV-1、HDV-2、HDV-3、HDV-4、HDV-5、HDV-6、HDV-7、HDV-8、及其組合所組成之群組。
68. 如申請專利範圍第 65 項至第 67 項中任一項所述之方

法，復包含抑制 HBV 於細胞中之複製。

69. 如申請專利範圍第 68 項所述方法，其中，該細胞係與表 3、4、6、14、15、24、25、27、及 28 任一者中提供之雙股 iRNA 劑接觸。
70. 一種治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)感染之個體的方法，係包含對該個體給藥治療有效量之申請專利範圍第 1 項或第 23 項任一項所述之雙股 RNAi 劑、或申請專利範圍第 31 項及第 39 項任一項所述之組成物、或申請專利範圍第 45 項所述之載體、或申請專利範圍第 47 項至第 52 項任一項所述之醫藥組成物，從而治療該個體。
71. 一種治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)感染之個體的方法，係包含對該個體給藥治療有效量之雙股 RNAi 劑，從而治療該個體，

其中，該雙股 RNAi 劑係包含形成雙股區域之正義股及反義股，

其中，該正義股係包含表 11、12、31 及 32 任一者中提供之正義序列的任一者，且該反義股係包含表 11、12、31 及 32 任一者中提供之反義序列的任一者，

其中，該正義股之實質上全部核苷酸及該反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及

其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子

附接之一個或多個 GalNAc 衍生物。

72. 如申請專利範圍第 71 項所述之方法，其中，該 HDV 係選自 HDV-1、HDV-2、HDV-3、HDV-4、HDV-5、HDV-6、HDV-7、HDV-8、及其組合所組成之群組。
73. 如申請專利範圍第 71 項或第 72 項所述之方法，復包含抑制 HBV 於細胞內之複製。
74. 如申請專利範圍第 73 項所述之方法，其中，該細胞係與表 3、4、6、14、15、24、25、27、及 28 任一者中提供之雙股 siRNA 劑接觸。
75. 如申請專利範圍第 71 項至第 74 項中任一項所述之方法，其中，該正義股之全部核苷酸及該反義股之全部核苷酸係包含修飾。
76. 如申請專利範圍第 71 項至第 74 項中任一項所述之方法，其中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基

個體，所述組成物係包含：

(a)第一雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第一正義股及第一反義股，

其中，該第一正義股之實質上全部核苷酸及該第一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該第一正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及

其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；以及

(b)第二雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第二正義股及第二反義股，

其中，該第二正義股之實質上全部核苷酸及該第二反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該第二正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及

其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；

其中，該第一正義股及第二正義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中提供之任一正義序列所組成群組的序列，以及

其中，該第一反義股及第二反義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中提供之任一反義序列所組成群組的序列。

81. 一種治療患有 D 型肝炎病毒(HDV)相關病症之個體的

方法，該方法係包含對該個體給藥治療有效量之用於抑制 D 型肝炎病毒(HDV)於細胞內表現的組成物，從而治療該個體，該組成物係包含

(a)第一雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第一正義股及第一反義股，

其中，該第一正義股之實質上全部核苷酸及該第一反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該第一正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及

其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；以及

(b)第二雙股 RNAi 劑，係包含形成雙股區域之第二正義股及第二反義股，

其中，該第二正義股之實質上全部核苷酸及該第二反義股之實質上全部核苷酸係經修飾之核苷酸，

其中，該第二正義股係接合至附接於 3' -末端之配位子，以及

其中，該配位子係透過二價或三價分支鏈連結子附接之一個或多個 GalNAc 衍生物；

其中，該第一正義股及第二正義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中提供之任一正義序列所組成群組的序列，以及

其中，該第一反義股及第二反義股係各自獨立包含選自表 11、12、31、及 32 任一者中提供之任一反

義序列所組成群組的序列。

82. 如申請專利範圍第 80 項及第 81 項中任一項所述之方法，其中，該第一及第二正義股之全部核苷酸及該第一及第二反義股之全部核苷酸係包含修飾。
83. 如申請專利範圍第 80 項及第 81 項中任一項所述之方法，其中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自下列所組成之群組：3'-末端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖核苷酸、未鎖核苷酸、構形限定之核苷酸、約束性乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、磷醯胺酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基磷酸酯基之核苷酸、包含 5'-磷酸酯之核苷酸、以及包含 5'-磷酸酯模擬物之核苷酸。
84. 如申請專利範圍第 80 項及第 81 項中任一項所述之方法，其中，該配位子係

AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、
AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、
AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、
AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、
AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、
或 AD-70275.1 之任一正義序列所組成群組的序列。

89. 如申請專利範圍第 80 項或第 81 項所述之方法，其中，
該第一及第二反義股係各自獨立包含選自由來自
AD-70260.1、AD-70232.1、AD-70249.1、AD-70244.1、
AD-70272.1、AD-70228.1、AD-70255.1、AD-70278.1、
AD-70295.1、AD-67200.1、AD-67211.1、AD-67199.1、
AD-67202.1、AD-67208.1、AD-67210.1、AD-70259.1、
AD-70267.1、AD-70272.1、AD-70271.1、AD-70268.1、
AD-70269.1、AD-70232.1、AD-70256.1、AD-70257.1、
or AD-70275.1 之任一反義序列所組成群組的序列。
90. 如申請專利範圍第 80 項或第 81 項所述之方法，復包
含抑制 HBV 於細胞中之複製。
91. 如申請專利範圍第 90 項所述之方法，其中，該細胞係
與表 3、4、6、14、15、24、25、27、及 28 任一者中
提供之任一雙股 iRNA 劑接觸。
92. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項
所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係以約 0.01 mg/kg
至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg 之劑量給
藥。

93. 如申請專利範圍第 92 項所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係以約 10 mg/kg 至約 30 mg/kg 之劑量給藥。
94. 如申請專利範圍第 92 項所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係以約 3 mg/kg 之劑量給藥。
95. 如申請專利範圍第 92 項所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係以約 10 mg/kg 之劑量給藥。
96. 如申請專利範圍第 92 項所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係以約 0.5 mg/kg 之劑量每週給藥二次。
97. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係以約 50 mg 至 200 mg 之固定劑量給藥。
98. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係經皮下給藥。
99. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，其中，該雙股 RNAi 劑係經靜脈給藥。
100. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，其中，該 RNAi 劑係以兩劑或更多劑給藥。
101. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，其中，該 RNAi 劑係以選自下述所組成群組之間隔給藥：每約 12 小時一次、每約 24 小時一次、每約 48 小時一次、每約 72 小時一次、及每約 96 小時一次。
102. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項

所述之方法，其中，該 RNAi 劑係每週給藥兩次。

103. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，其中，該 RNAi 劑係每兩週給藥一次。

104. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，復包含對該個體給藥額外之治療劑。

105. 如申請專利範圍第 104 項所述之方法，其中，該額外之治療劑係選自抗病毒劑、逆轉錄抑制劑、免疫刺激劑、治療性疫苗、病毒進入抑制劑、抑制 HbsAg 之分泌或釋放的寡核苷酸、殼蛋白抑制劑、共價閉合環狀 (ccc) HBV DNA 抑制劑、以 HBV 為靶向之雙股 iRNA 劑、及前述任意者之組合所組成之群組。

106. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，復包含對該個體給藥逆轉錄抑制劑。

107. 如申請專利範圍第 71 項、第 80 項或第 81 項中任一項所述之方法，復包含對該個體給藥逆轉錄抑制劑及免疫刺激劑。

108. 如申請專利範圍第 106 項或第 107 項所述之方法，其中，該逆轉錄抑制劑係選自富馬酸替諾福韋酯 (TDF)、替諾福韋艾拉酚胺、拉米夫定、阿德福韋酯、恩替卡韋 (ETV)、替比夫定、及 AGX-1009 所組成之群組。

109. 如申請專利範圍第 107 項所述之方法，其中，該免疫刺激劑係選自聚乙二醇化干擾素 α 2a (PEG-IFN- α 2a)、干擾素 α -2b、重組人介白素-7、及類 Toll 受體 7 (TLR7) 促進劑所組成之群組。

110. 如申請專利範圍第 105 項所述之方法，其中，該以 HBV 為靶向之雙股 iRNA 劑係表 3、4、6、14、15、24、25、27、及 28 任一者中提供的任一劑。

111. 如申請專利範圍第 110 項所述之方法，其中，該劑係 AD-65403、AD-66810、或其組合。