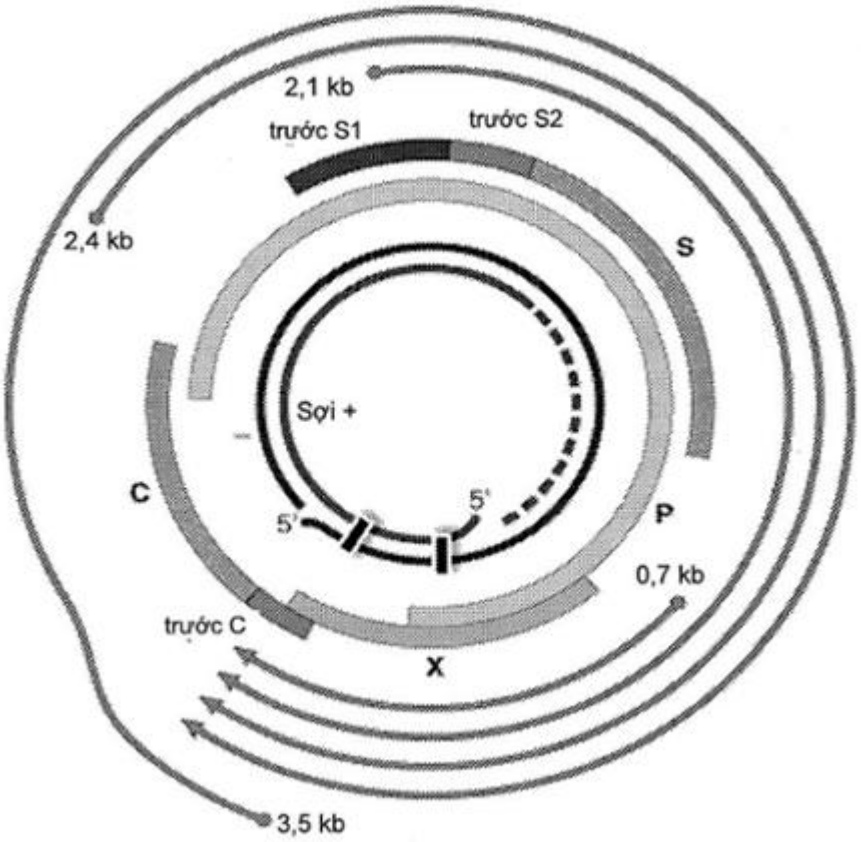
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(11) **1-0032290**
(51)[7] **C12N 15/113**; A61K 31/713
(13) **B**

(21) 1-2017-02179
(22) 10/11/2015
(86) PCT/US2015/059916 10/11/2015
(87) WO 2016/077321 19/05/2016
(30) 62/077,672 10/11/2014 US; 62/077,799 10/11/2014 US; 62/137,464 24/03/2015 US
(45) 25/06/2022 411
(43) 25/09/2017 354A
(73) ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, United States of America
(72) HINKLE, Gregory (US); SEPP-LORENZINO, Laura (US); JADHAV, Vasant (IN); MAIER, Martin (DE); MILSTEIN, Stuart (US); MANOHARAN, Muthiah (US); RAJEEV, Kallanthottathil, G. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) TÁC NHÂN ARNI SỢI KÉP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA TÁC NHÂN ARNI SỢI KÉP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến tác nhân ARNi, *ví dụ*, tác nhân ARNi sợi kép, nhắm đích bộ gen của virut viêm gan siêu vi B (HBV), và dược phẩm chứa tác nhân ARNi sợi kép này. Sáng chế cũng đề cập đến tế bào chứa tác nhân ARNi sợi kép và phương pháp in vitro để ức chế sự biểu hiện gen của virut viêm gan siêu vi B (HBV) hoặc sự sao chép của HBV trong tế bào.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tác nhân ARNi sợi kép và dược phẩm chứa tác nhân ARNi sợi kép này. Sáng chế cũng đề cập đến tế bào chứa tác nhân ARNi sợi kép và phương pháp in vitro để ức chế sự biểu hiện gen của virut viêm gan siêu vi B (HBV) hoặc sự sao chép của HBV trong tế bào.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trên toàn thế giới có hơn 400 triệu người nhiễm mạn tính HBV và, do đó, có nguy cơ tăng về tiến triển bệnh gan nặng, như viêm gan mạn tính, xơ gan, suy gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) gây ra ước tính 600.000 ca tử vong mỗi năm.

Tiến triển tự nhiên của nhiễm HBV mạn tính bao gồm bốn giai đoạn liên tiếp: (1) giai đoạn 'khoan dung miễn dịch' ban đầu, mức cao của sao chép virut và viêm gan tối thiểu; (2) giai đoạn phản ứng miễn dịch, viêm gan đáng kể và tăng huyết thanh aminotransferaza; với một số bệnh nhân tiến triển đến (3) giai đoạn 'không sao chép', chuyển đảo huyết thanh thành kháng-HBe; mức thấp hoặc không phát hiện virut huyết (dưới 2000 IU/ml bởi các thử nghiệm trên cơ sở PCR); phân giải viêm gan; và (4) viêm gan B mạn tính âm tính với HBeAg, do sự nổi lên đột biến virut đặc hiệu, mà ngăn cản sự tạo ra HBeAg nhưng không cản trở sao chép virut. Dạng viêm gan B mạn tính (CHB) này khác biệt ở sự dao động mức huyết thanh ADN của HBV và huyết thanh aminostransferazas (ALT và AST), và bệnh gan tiến triển. Quan trọng là cần lưu ý rằng CHB có thể có mặt hoặc là CHB dương tính với HBeAg hoặc âm tính với HBeAg. Nghiên cứu theo chiều dọc của các bệnh nhân mắc CHB chi ra rằng nhiễm bệnh tích lũy 5 năm của xơ gan tiến triển nằm trong khoảng từ 8 đến 20%. Nhiễm bệnh tích lũy 5 năm của mất bù gan là khoảng 20%. Nhiễm bệnh trên toàn thế giới của HCC tăng và hiện là loại ung thư phổ biến thứ năm. Nhiễm bệnh hàng năm của HCC liên quan đến HBV cao, nằm trong khoảng 2-5% khi xơ gan được xác định.

Mục tiêu chủ yếu của điều trị HBV là chặn lâu dài sự sao chép HBV và cải thiện bệnh gan. Các mục tiêu ngắn hạn quan trọng về mặt lâm sang là đạt được chuyển đảo huyết thanh HBeAg, bình thường hóa huyết thanh ALT và AST, phân giải viêm gan

và để ngăn mất bù gan. Mục tiêu sau cùng của điều trị là đạt được đáp ứng ổn định để phòng tiến triển xơ gan, ung thư gan và kéo dài sự sống. Nhiễm HBV không thể tiệt trừ hoàn toàn do sự duy trì của dạng đặc biệt của ADN virut vòng gắn chặt đồng hóa trị (ccc ADN của HBV) trong nhân tế bào gan lây nhiễm. Tuy nhiên, việc loại bỏ huyết thanh HBsAg dẫn đến điều trị là dấu hiệu kết thúc nhiễm HBV mạn tính và liên quan đến kết quả dài hạn tốt nhất.

Phương pháp điều trị chuẩn cho HBV bao gồm các liệu pháp miễn dịch trên cơ sở interferon hoặc thymosin a1 và chặn việc sản sinh virut bằng cách ức chế HBV polymeraza. Các chất ức chế HBV polymeraza là hiệu quả trong việc làm giảm sự sản sinh virut nhưng có ít đến không hiệu quả trong việc giảm nhanh HBsAg hoặc có thể làm giảm chậm HBsAg với xử lý trong thời gian dài ở số lượng bệnh nhân giới hạn (như là trường hợp với tenofovir disoproxil fumarat). Liệu pháp miễn dịch trên cơ sở interferon có thể thu được việc giảm cả sản sinh virut và loại bỏ sớm HBsAg khỏi máu nhưng chỉ trong phần trăm nhỏ các đối tượng được điều trị. Vai trò thường được chấp nhận của HBsAg trong máu là cô lập kháng thể kháng HBsAg và cho phép phân tử virut lây nhiễm trốn khỏi phát hiện miễn dịch mà có thể là một trong các nguyên nhân tại sao nhiễm HBV vẫn là tình trạng mạn tính. Ngoài ra tất cả HBsAg, HBeAg và HBcAg đều có đặc tính ức chế miễn dịch và sự duy trì của các protein virut này trong máu của người bệnh sau khi dùng bất kỳ trong các điều trị hiện có đối với HBV có thể có tác động đáng kể trong việc ngăn bệnh nhân không thu được kiểm soát miễn dịch của nhiễm HBV.

Mặc dù cả ba protein HBV cơ bản (HBsAg, HBeAg và HBcAg) đều có đặc tính ức chế miễn dịch, HBsAg bao gồm đại đa số protein HBV trong việc lưu thông của đối tượng nhiễm HBV. Ngoài ra, khi loại bỏ (*thông qua* chuyển đảo huyết thanh) HBeAg hoặc làm giảm trong virut huyết của huyết thanh không liên quan đến sự tiến triển của kiểm soát duy trì của điều trị loại bỏ nhiễm HBV, việc loại bỏ huyết thanh HBsAg khỏi máu (và chuyển đảo huyết thanh) trong nhiễm HBV là chỉ báo phòng bệnh đã biết của đáp ứng kháng virut trong điều trị mà sẽ dẫn đến kiểm soát của điều trị loại bỏ nhiễm HBV (mặc dù ns chỉ xảy ra ở phần nhỏ các bệnh nhân nhận liệu pháp miễn dịch). Do đó, khi giảm cả ba protein HBV chính (HBsAg, HBeAg và HBcAg) có thể tạo ra loại bỏ tối ưu hiệu quả ức chế, việc chỉ loại bỏ HBsAg có thể đủ cho và trong bản thân nó để loại bỏ khối ức chế virut của chức năng miễn dịch trong đối tượng mắc HBV.

Do đó, khi vắng mặt bất kỳ chế độ điều trị hiện tại mà có thể khôi phục kiểm soát miễn dịch của HBV trong tỷ lệ lớn bệnh nhân, có nhu cầu đối với điều trị hiệu quả chống lại nhiễm HBV mà có thể ức chế sao chép virut cũng như khôi phục kiểm soát miễn dịch trong đa số bệnh nhân. Theo đó, có nhu cầu trongn lĩnh vực đối với các liệu pháp thay thế và liệu pháp kết hợp cho các đối tượng mắc HBV và/hoặc có bệnh liên quan đến HBV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm iARN mà tác động đến phân cắt phiên mã ARN trung gian bởi phức hợp câm được cảm ứng bởi ARN (RISC) của gen của virut viêm gan siêu vi B (HBV). Gen HBV có thể ở trong tế bào, *ví dụ,* tế bào trong đối tượng, nhưngười.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp và liệu pháp để điều trị cho đối tượng mắc rối loạn mà có thể có lợi từ việc ức chế hoặc giảm biểu hiện của gen HBV, *ví dụ,* nhiễm HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV, như nhiễm viêm gan B mạn tính (CHB), xơ gan, suy gan, và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), sử dụng chế phẩm iARN mà tác động đến phân cắt phiên mã ARN trung gian bởi phức hợp câm được cảm ứng bởi ARN (RISC) of gen HBV để ức chế biểu hiện của gen HBV.

Các tác nhân ARNi theo sáng chế được thiết kế để nhắm đích các vùng trong bộ gen HBV mà có thể lưu giữ qua tất cả 8 kiểu huyết thanh của HBV. Ngoài ra, các tác nhân ARNi theo sáng chế được thiết kế để ức chết tất cả các bước của vòng đời HBV, *ví dụ,* sao chép, lắp ghép, bài tiết của virut, và bài tiết của kháng nguyên dưới virut, bằng cách ức chế biểu hiện của nhiều hơn một gen HBV. Cụ thể là, do phiên mã của bộ gen HBV tạo ra các ARN polyxistronic, trùng lặp, tác nhân ARNi theo sáng chế nhắm đích gen HBV đơn tạo ra ức chế đáng kể biểu hiện của hầu hết hoặc toàn bộ phiên mã HBV. Ví dụ, vì bộ gen HBV được dịch mã thành mARN đơn, tác nhân ARNi theo sáng chế nhắm đích gen S sẽ tạo ra ức chế không chỉ biểu hiện của gen S mà cả biểu hiện của gen của enzym phiên mã ngược "xuôi chiều". Hơn nữa, các tác nhân ARNi theo sáng chế được thiết kế để ức chế sao chép virut HBV bằng cách nhắm đích gen cấu trúc HBV, và gen X HBV nhờ đó xâm nhập vào hệ miễn dịch của đối tượng để tìm ra và đáp ứng sự có mặt của HBsAg để tạo ra kháng thể kháng HBV để xóa bỏ nhiễm HBV. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, cần hiểu rằng kết hợp hoặc dưới kết hợp của các đặc điểm trên và các vị trí đích cụ thể và/hoặc cải biến cụ thể trong các tác nhân ARNi này đem đến

cho các tác nhân ARNi theo sáng chế tính hiệu quả, tính ổn định, tính an toàn, hiệu nghiệm, và tính bền cải thiện.

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa này bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:1, và sợi đối nghĩa này bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:2, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một phương án, một hoặc nhiều trong số 3 khác biệt nucleotit trong trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa là lỗi bắt cặp nucleotit trong sợi đối nghĩa.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều trong số 3 khác biệt nucleotit trong trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa là lỗi bắt cặp nucleotit trong sợi có nghĩa.

Theo một phương án, tất cả các nucleotit của sợi có nghĩa này và tất cả các nucleotit của sợi đối nghĩa này là các nucleotit được cải biến.

Theo một phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa bao gồm vùng bổ sung mà bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với bất kỳ một trong số các trình tự được liệt kê ở bất kỳ một trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26.

Theo một phương án, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến này được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải

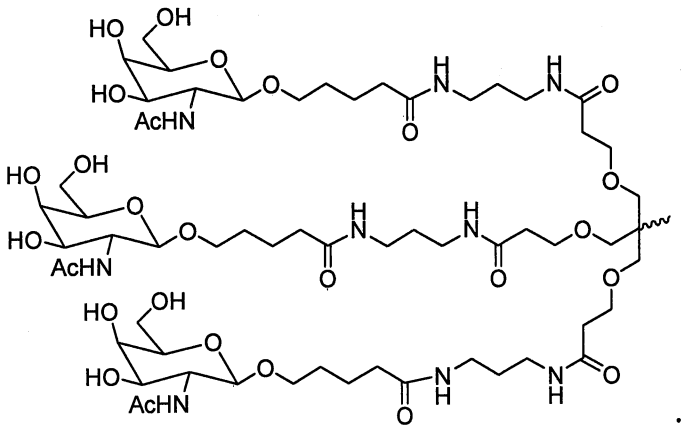
biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một phương án, ít nhất một sợi bao gồm phần nhô 3' của ít nhất 1 nucleotit. Theo một phương án khác, ít nhất một sợi bao gồm phần nhô 3' của ít nhất 2 nucleotit.

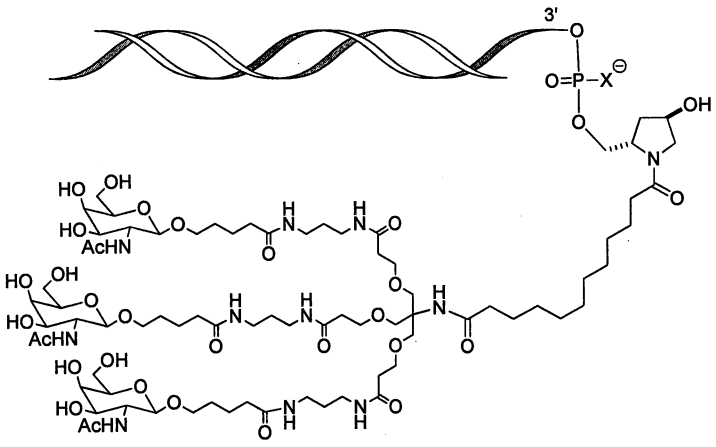
Theo một phương án, vùng sợi kép có chiều dài 15-30 cặp nucleotit. Theo phương án khác, vùng sợi kép có chiều dài 17-23 cặp nucleotit. Theo phương án khác nữa, vùng sợi kép có chiều dài 17-25 cặp nucleotit. Theo một phương án, vùng sợi kép e có chiều dài 23-27 cặp nucleotit. Theo phương án khác, vùng sợi kép có chiều dài 19-21 cặp nucleotit. Theo phương án khác nữa, vùng sợi kép có chiều dài 21-23 cặp nucleotit.

Theo một phương án, mỗi sợi có 15-30 nucleotit. Theo phương án khác, mỗi sợi có 19-30 nucleotit.

Theo một phương án, phối tử là



Theo một phương án, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau đây



trong đó X là O hoặc S.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được chọn từ nhóm bao gồm tác nhân ARNi được liệt kê trong bất kỳ một trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và ansợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ ID NO:5), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Sáng chế còn đề xuất tác nhân ARNi bao gồm trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của chúng so với trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa ở trước.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ ID NO:7), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba. Sáng chế còn đề xuất tác nhân ARNi bao gồm trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của chúng so với trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa ở trước.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Tác nhân ARNi sợi kép bao gồm

sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ ID NO:9), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba. Sáng chế còn đề xuất tác nhân ARNi bao gồm trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của chúng so với trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa ở trước.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa bao gồm 5'-CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ ID NO:37), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38),

trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba. Sáng chế còn đề xuất tác nhân ARNi bao gồm trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của chúng so với trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa ở trước.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ ID NO:11), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba. Sáng chế còn đề xuất tác nhân ARNi bao

gồm trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của chúng so với trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa ở trước.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ ID NO:39), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba. Sáng chế còn đề xuất tác nhân ARNi bao gồm trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của chúng so với trình tự nucleotit có nghĩa và đối nghĩa ở trước.

Theo một phương án, tất cả nucleotit của sợi có nghĩa này và tất cả nucleotit của sợi đối nghĩa này chứa một cải biến.

Theo một phương án, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến này được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một phương án, nhóm bắt chước 5'-phosphat là 5'-vinyl phosphat (5'-VP).

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca –

3' (SEQ ID NO:13) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:14), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:17) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:18), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:19) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:20) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:23) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-PasAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:24) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf,

Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm

5'-csgsuggudGgucdTucucuaaauu – 3' (SEQ ID NO:35) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'- asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu – 3' (SEQ ID NO:36), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; dA, dC, dG, và dT là deoxyriboza A, C, G, và T; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:27) và sợi đối nghĩa bao gồm

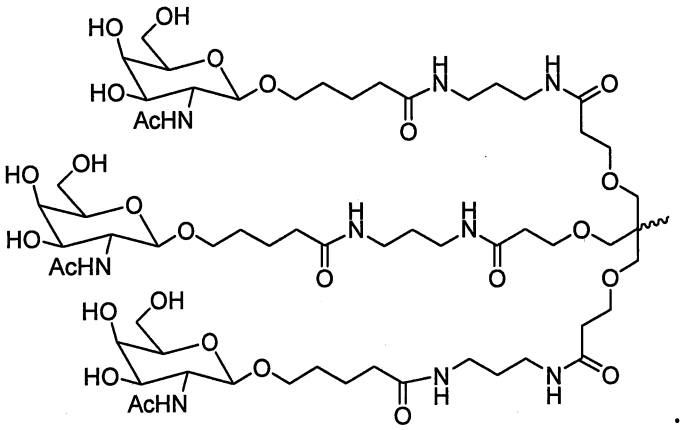
5'- PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:28) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm

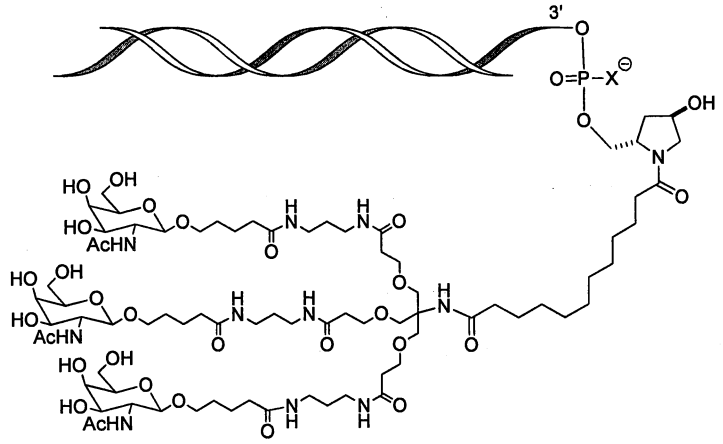
5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án, phối tử là



Theo một phương án, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau đây



trong đó X là O hoặc S.

Theo một phương án, P là nhóm bắt chước 5'-phosphat. Theo một phương án, nhóm bắt chước 5'-phosphat là 5'-vinyl phosphat (5'-VP).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm hai hoặc nhiều tác nhân ARNi sợi kép để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào, trong đó mỗi tác nhân ARNi sợi kép độc lập bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó mỗi trong số các sợi có nghĩa này độc lập bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:1, và mỗi trong số các sợi đối nghĩa này độc lập bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:2, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của mỗi trong số các sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của mỗi trong số các sợi đối nghĩa này độc lập là các nucleotit cải biến, trong đó mỗi trong số các sợi có nghĩa này độc lập liên hợp với

phối tử gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một phương án, một hoặc nhiều trong số 3 khác biệt nucleotit trong trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa là lỗi bắt cặp nucleotit trong sợi đối nghĩa. Theo một phương án khác, một hoặc nhiều trong số 3 khác biệt nucleotit trong trình tự nucleotit của sợi đối nghĩa là lỗi bắt cặp nucleotit trong sợi có nghĩa.

Theo một phương án, tất cả các nucleotit của sợi có nghĩa này và tất cả các nucleotit của sợi đối nghĩa này là các nucleotit được cải biến.

Theo một phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa này bao gồm vùng bổ sung mà bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với bất kỳ một trong số các trình tự được liệt kê ở bất kỳ một trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26.

Theo một phương án, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến này được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào, chế phẩm bao gồm (a) tác nhân ARNi sợi kép thứ nhất bao gồm sợi có nghĩa thứ nhất và sợi đối nghĩa thứ nhất tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ nhất này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị

ba; và (b) tác nhân ARNi sợi kép thứ hai bao gồm sợi có nghĩa thứ hai và sợi đối nghĩa thứ hai tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ hai này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ hai này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ hai này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; trong đó mỗi sợi có nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ IDNO:5),

5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ IDNO:7),

5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ IDNO:9),

5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ IDNO:37),

5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ IDNO:11), và

5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), vàtrong đó mỗi sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6),

5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8),

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10),

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38),

5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12), và

5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó).

Theo một phương án, sợi có nghĩa thứ nhất và thứ hai và/hoặc tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai bao gồm một cải biến.

Theo một phương án, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến này được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl

nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một phương án, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm:

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:13)

5'-usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:14);

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15)

5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16);

5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:17)

5'-usAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:18);

5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:19)

5'-PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:20);

5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21)

5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22);

5'- csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:23)

5'-PasAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:24);

5'-csgsuggudGgucdTucucuaaauu – 3' (SEQ ID NO:35)

5'- asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu – 3' (SEQ ID NO:36);

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25)

5'- usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26);

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:27)

5'- PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:28); và

5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41)

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; dA, dC, dG, và dT là deoxyriboza A, C, G, và T; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai là

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15)

5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16);

5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21)

5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án khác, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai là

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25)

5'- usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26); và

5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41)

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép bao gồm các tác nhân ARNi được liệt kê trong bất kỳ một trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26.

Sáng chế còn đề xuất các vật truyền và tế bào bao gồm tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế.

Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép được dùng trong dung dịch không được đệm. Theo một phương án, dung dịch không đệm là nước muối hoặc nước.

Theo một phương án khác, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với dung dịch đệm. Theo một phương án, dung dịch đệm bao gồm axetat, xitrat, prolamin, cacbonat, hoặc phosphat hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo phương án khác, dung dịch đệm là nước muối đệm phosphat (PBS).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế biểu hiện gen của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Phương pháp bao gồm cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế; và duy trì tế bào tạo thành trong khoảng thời gian đủ để thu được thoái biến phiên mã ARNm của gen HBV, nhờ đó ức chế biểu hiện của gen HBV trong tế bào.

Theo một phương án, gen HBV được chọn từ nhóm bao gồm C, X, P, S, và kết hợp của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sao chép của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Phương pháp bao gồm cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế; và duy trì tế bào tạo thành trong khoảng thời gian đủ để thu được thoái biến phiên mã ARNm của gen HBV, nhờ đó ức chế sao chép của HBV trong tế bào.

Theo một phương án, tế bào là ở đối tượng. Theo một phương án, đối tượng là người.

Theo một phương án, đối tượng mắc bệnh liên quan đến HBV.

Theo một phương án, biểu hiện gen của HBV được ức chế bởi ít nhất khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 98% hoặc khoảng 100%.

Theo một phương án, sao chép của HBV trong tế bào được ức chế bởi ít nhất

khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 98% hoặc khoảng 100%.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức phương pháp làm giảm mức ADN của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong đối tượng nhiễm HBV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó làm giảm mức HBV ccc DNA trong đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức kháng nguyên của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong đối tượng nhiễm HBV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó làm giảm mức kháng nguyên của HBV trong đối tượng.

Theo một phương án, kháng nguyên HBV là HBsAg. Theo một phương án khác, kháng nguyên HBV là HBeAg.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm nạp virut của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong đối tượng nhiễm HBV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó làm giảm nạp virut của HBV trong đối tượng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức alanin aminotransferaza (ALT) trong đối tượng nhiễm HBV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó làm giảm mức ALT trong đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức aspartat aminotransferaza (AST) trong đối tượng nhiễm HBV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó làm giảm mức AST trong đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng mức kháng thể kháng virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong đối tượng nhiễm HBV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó làm tăng mức kháng thể kháng HBV trong đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó điều trị cho đối tượng này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế, hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó điều trị cho đối tượng này.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến HBV được chọn từ nhóm bao gồm nhiễm virut viêm gan D, viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến HBV là viêm gan mạn tính và đối tượng dương tính với HBeAg. Theo một phương án khác, rối loạn liên quan đến HBV là viêm gan mạn tính và đối tượng âm tính với HBeAg.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ ID NO:5) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3'

(SEQ ID NO:6) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ ID NO:5) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ ID NO:7) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'-

UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ ID NO:7) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ ID NO:9) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'-

AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ ID NO:9) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'-AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa bao gồm 5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ ID NO:37), (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-

AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép, trong đó sợi có nghĩa bao gồm 5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ ID NO:37) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ ID NO:11) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12) (hoặc trình tự nucleotit

mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ ID NO:11) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ ID NO:39) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ ID NO:39) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một phương án, tất cả nucleotit của sợi có nghĩa này và tất cả nucleotit của sợi đối nghĩa này chứa một cải biến.

Theo một phương án, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến này được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải

biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một phương án, nhóm bắt chước 5'-phosphat là 5'-vinyl phosphat (5'-VP).

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:13) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:14) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:17) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:18) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:19) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:20) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf,

Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:23) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'-PasAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:24) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-csgsuggudGgucdTucucuaaaauu – 3' (SEQ ID NO:35) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu – 3' (SEQ ID NO:36), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; dA, dC, dG, và dT là deoxyriboza A, C, G, và T; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:27) và sợi đối nghĩa bao gồm

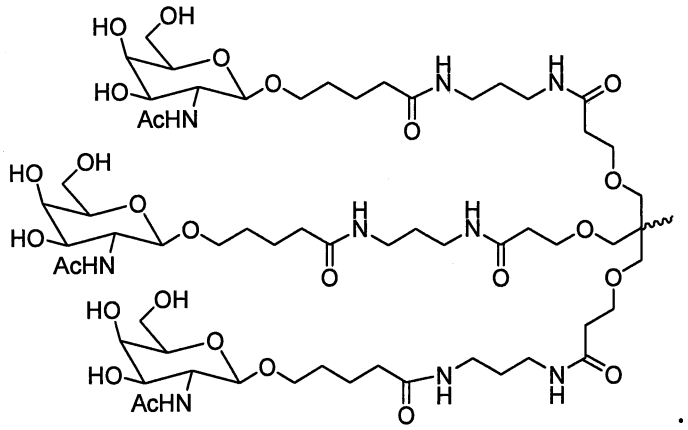
5'- PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:28) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án khác, sợi có nghĩa bao gồm

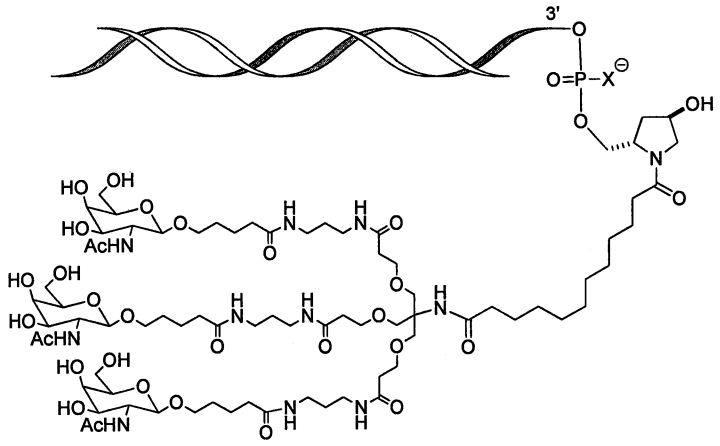
5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một phương án, phối tử là



Theo một phương án, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau đây



trong đó X là O hoặc S.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến HBV được chọn từ nhóm bao gồm nhiễm virut viêm gan D, viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến HBV là viêm gan mạn tính và đối tượng dương tính với HBeAg. Theo một phương án khác, rối loạn liên quan đến HBV là viêm gan mạn tính và đối tượng âm tính với HBeAg.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của chế phẩm để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Chế phẩm bao gồm: (a) tác nhân ARNi sợi kép thứ nhất bao gồm sợi có nghĩa thứ nhất và sợi đối nghĩa thứ nhất tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như

tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ nhất liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; và (b) tác nhân ARNi sợi kép thứ hai bao gồm sợi có nghĩa thứ hai và sợi đối nghĩa thứ hai tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ hai và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ hai là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ hai liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; trong đó mỗi sợi có nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ IDNO:5),

5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ IDNO:7),

5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ IDNO:9),

5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ IDNO:37),

5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ IDNO:11), và

5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với bất kỳ trong số các trình tự nucleotit trước đó), và trong đó mỗi sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6);

5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38),

5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12), và

5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%

tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với bất kỳ trong số các trình tự nucleotit trước đó), nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của chế phẩm để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào. Chế phẩm bao gồm: (a) tác nhân ARNi sợi kép thứ nhất bao gồm sợi có nghĩa thứ nhất và sợi đối nghĩa thứ nhất tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ nhất liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; và (b) tác nhân ARNi sợi kép thứ hai bao gồm sợi có nghĩa thứ hai và sợi đối nghĩa thứ hai tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ hai này và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ hai này là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ hai này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; trong đó mỗi sợi có nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ IDNO:5),

5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ IDNO:7),

5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ IDNO:9),

5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ IDNO:37),

5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ IDNO:11),và

5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với bất kỳ trong số các trình tự nucleotit trước đó), và trong đó mỗi sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6);

5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38),

5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12),and

5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với bất kỳ trong số các trình tự nucleotit trước đó), nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một phương án, tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và thứ hai và tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai bao gồm một cải biến.

Theo một phương án, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến này được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một phương án, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm:

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:13)

5'-usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:14);

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15)

5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16);

5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:17)

5'-usAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:18);

5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:19)

5'-PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:20);

5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21)

5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22);

5'- csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:23)

5'-PasAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:24);

5'-csgsuggudGgucdTucucuaaauu – 3' (SEQ ID NO:35)

5'- asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu – 3' (SEQ ID NO:36);

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25)

5'- usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26);

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:27)

5'- PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:28); và

5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41)

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; dA, dC, dG, và dT là deoxyriboza A, C, G, và T; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai là

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15)

5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16); và

5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21)

5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-

phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án khác, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai là

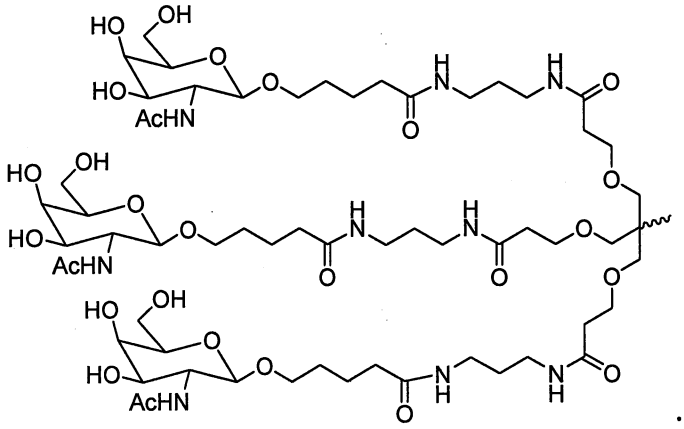
5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25)

5'- usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26); và

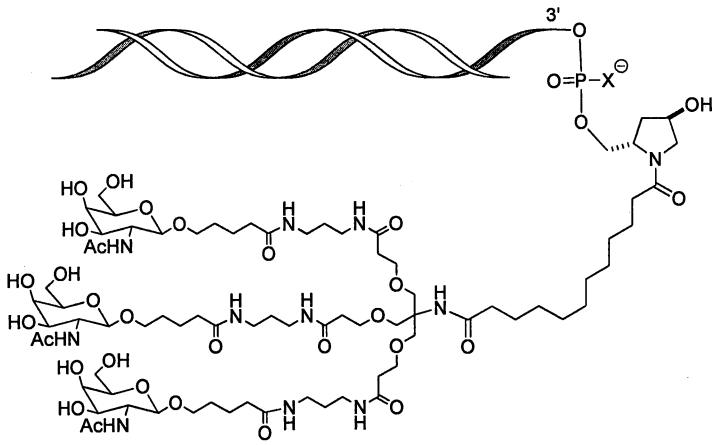
5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41)

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2'-flo A, G, C hoặc U; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một phương án, phối tử là



Theo một phương án, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau đây



trong đó X là O hoặc S.

Theo một phương án, đối tượng là người.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến HBV được chọn từ nhóm bao gồm nhiễm virut viêm gan D, viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến HBV là viêm gan mạn tính và đối tượng dương tính với HBeAg. Theo một phương án khác, rối loạn liên quan đến HBV là viêm gan mạn tính và đối tượng âm tính với HBeAg.

Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 10 mg/kg hoặc khoảng 0,5 mg/kg đến 50 mg/kg.

Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 10 mg/kg đến 30 mg/kg. Theo một phương án khác, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 3 mg/kg. Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 10 mg/kg.

Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg hai lần mỗi tuần.

Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều cố định nằm trong khoảng từ 50 mg đến 200 mg.

Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép được dùng dưới da. Theo một phương án khác, tác nhân ARNi sợi kép được dùng trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được dùng thành hai hoặc nhiều liều.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được dùng ở khoảng cách được chọn từ nhóm bao gồm 12 giờ một lần, 24 giờ một lần, 48 giờ một lần, 72 giờ một lần, và 96 giờ một lần.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được dùng hai lần mỗi tuần. Theo phương án khác, tác nhân ARNi được dùng cách tuần.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm cho đối tượng dùng tác nhân chữa bệnh bổ sung.

Theo một phương án, tác nhân chữa bệnh bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm tác nhân chống virut, chất ức chế enzym phiên mã ngược, kích tố miễn dịch, vắcxin

chữa bệnh, tác nhân ức chế virut xâm nhập, oligonucleotit mà ức chế bài tiết hoặc giải phóng HbsAg, chất ức chế vỏ protein, chất ức chế cccADN, và kết hợp của bất kỳ trong số chúng.

Theo một phương án khác, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm cho đối tượng dùng chất ức chế enzym phiên mã ngược. Theo một phương án khác nữa, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm cho đối tượng dùng chất ức chế enzym phiên mã ngược và kích tố miễn dịch.

Theo một phương án, chất ức chế enzym phiên mã ngược được chọn từ nhóm bao gồm Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), Tenofovir alafenamit, Lamivudin, Adefovir dipivoxil, Entecavir (ETV), Telbivudin, và AGX-1009.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm điều trị virut viêm gan D (HDV) trong đối tượng. Phương pháp điều trị có thể bao gồm bất kỳ phương pháp điều trị đã biết trong lĩnh vực. Theo một số phương án nhất định, HDV được điều trị trong đối tượng bằng cách sử dụng một hoặc nhiều tác nhân iARN nhắm đích HBV như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm phương pháp điều chỉnh, *ví dụ,* làm giảm, biểu hiện của PD-L1. Chế phẩm và phương pháp làm giảm biểu hiện của PD-L1 được đề xuất, ví dụ, trong công bố đơn PCT số WO2011/127180, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, kích tố miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm interferon pegylat hóa alfa 2a (PEG-IFN-α2a), Interferon alfa-2b, interleukin-7 người tái tổ hợp, và Chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 (TLR7).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến virut viêm gan siêu vi B (HBV), bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép,

trong đó tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:29, và sợi đối nghĩa này bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự

nucleotit nêu ở SEQ ID NO:30,

trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa là nucleotit cải biến,

trong đó sợi có nghĩa liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV), bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của chế phẩm để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào, chế phẩm này bao gồm

(a) tác nhân ARNi sợi kép thứ nhất bao gồm sợi có nghĩa thứ nhất và sợi đối nghĩa thứ nhất tạo thành vùng sợi kép,

trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất là nucleotit cải biến,

trong đó sợi có nghĩa thứ nhất này liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và

trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; và

(b) tác nhân ARNi sợi kép thứ hai bao gồm sợi có nghĩa thứ hai và sợi đối nghĩa thứ hai tạo thành vùng sợi kép,

trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ hai và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ hai là nucleotit cải biến,

trong đó sợi có nghĩa thứ hai liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và

trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba;

trong đó sợi có nghĩa thứ nhất bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:1, và sợi đối nghĩa thứ nhất này bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:2,

trong đó sợi có nghĩa thứ hai bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:29, và sợi đối nghĩa thứ hai bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:30, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một số phương án, sợi có nghĩa thứ nhất bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ IDNO:5),

5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ IDNO:7),

5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ IDNO:9),

5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ IDNO:37)

5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ IDNO:11), và

5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39), (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó), và sợi đối nghĩa thứ hai bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6);

5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38);

5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12); và

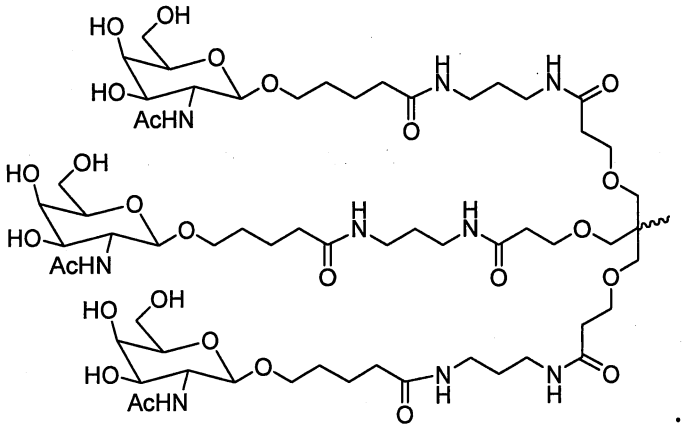
5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với trình tự nucleotit trước đó).

Theo một số khía cạnh, tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa và tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa bao gồm một cải biến.

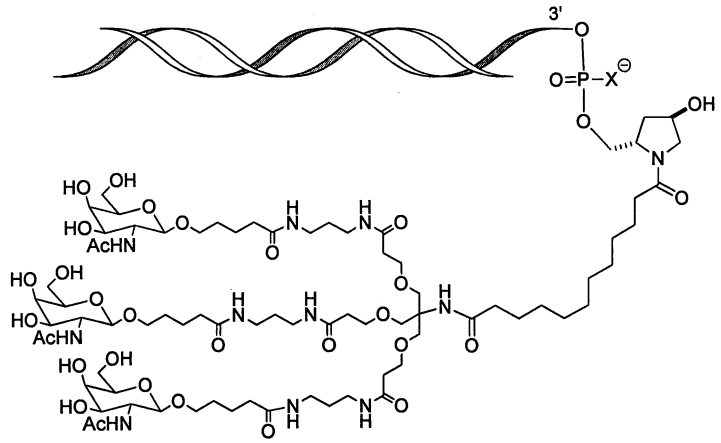
Theo một số phương án nhất định, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa,

nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một số phương án, phối tử là



Theo phương án cụ thể, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau



trong đó X là O hoặc S.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép và chế phẩm được đề xuất ở đây dùng để điều trị nhiễm HDV và/hoặc rối loạn liên quan đến HDV.

Theo đó, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sao chép của virut viêm gan D (HDV) trong tế bào. Phương pháp bao gồm (a) cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi sợi kép, chế phẩm, vật truyền, hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây; và (b) duy trì tế bào được tạo ra trong bước (a) trong khoảng thời gian đủ để thu được thoái biến phiên mã ARNm của gen HBV, nhờ đó ức chế sao chép của HDV trong tế bào.

Theo một số phương án nhất định, tế bào là ở trong đối tượng. Theo một số phương án nhất định, đối tượng là người.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm mức kháng nguyên của virut viêm gan D (HDV) trong đối tượng nhiễm HDV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, chế phẩm, vật truyền, hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây, nhờ đó làm giảm mức kháng nguyên HDV, *ví dụ,* S-HDAg hoặc L-HDAg, trong đối tượng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm nạp virut của virut viêm gan D (HDV) trong đối tượng nhiễm HDV. Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, chế phẩm, vật truyền, hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây, nhờ đó làm giảm nạp virut của HDV trong đối tượng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan D (HDV), bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi kép, chế phẩm, vật truyền, hoặc dược phẩm được đề xuất ở đây, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép. Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩas có thể được chọn từ các tác nhân ARNi sau trong đó, sợi có nghĩa bao gồm 5'-UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ ID NO:5), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6); sợi có nghĩa bao gồm 5'-GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ ID NO:7), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8); sợi có nghĩa bao gồm 5'-CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ ID NO:9), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10); sợi có nghĩa bao gồm 5'-CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ ID NO:37), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-

AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38); sợi có nghĩa bao gồm 5'-GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ ID NO:11), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12); hoặc sợi có nghĩa bao gồm 5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ ID NO:39), và sợi đối nghĩa bao gồm 5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40), trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một số phương án nhất định, tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa và tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa bao gồm một cải biến. Theo một số phương án nhất định, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat. Theo một số phương án nhất định, nhóm bắt chước 5'-phosphat là 5'-vinyl phosphat (5'-VP).

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm 5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:13) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:14) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm 5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16) , trong đó A, C, G, và U là

riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:17) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:18) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:19) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:20) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm 5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-AfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là

2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm 5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:23) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'-PasAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:24) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là

2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm

5'-csgsuggudGgucdTucucuaaauu – 3' (SEQ ID NO:35) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'- asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu – 3' (SEQ ID NO:36), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; dA, dC, dG, và dT là deoxyriboza A, C, G, và T; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'- usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là

2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:27) và sợi đối nghĩa bao gồm

5'- PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:28) , trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là

2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

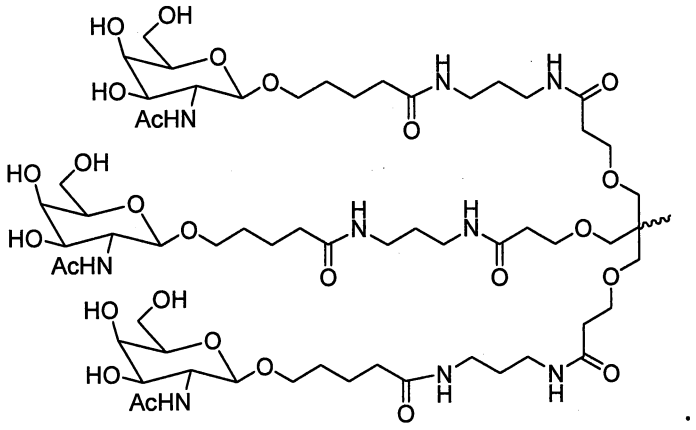
Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa bao gồm

5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41) và sợi đối nghĩa bao gồm

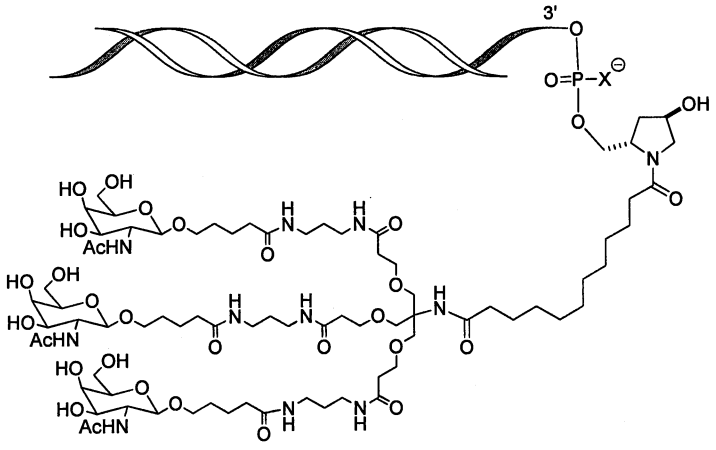
5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là

2′-flo A, G, C hoặc U; và s là cầu nối phosphothioat.

Theo một số phương án nhất định, phối tử là



Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau



, trong đó X là O hoặc S.

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan D (HDV). Phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của chế phẩm để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào, chế phẩm bao gồm (a) tác nhân ARNi sợi kép thứ nhất bao gồm sợi có nghĩa thứ nhất và sợi đối nghĩa thứ nhất tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ nhất liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; và (b) tác nhân ARNi sợi kép thứ hai bao gồm sợi có nghĩa thứ hai và sợi đối nghĩa thứ hai tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ hai và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ hai là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ hai liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; trong đó mỗi sợi có nghĩa thứ nhất và

thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ ID NO:5),

5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ ID NO:7),

5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ ID NO:9),

5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ ID NO:37),

5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ ID NO:11), và

5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39), và trong đó mỗi sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6);

5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38),

5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12), và

5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40), nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một số phương án nhất định, tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và thứ hai và tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai bao gồm một cải biến. Theo một số phương án nhất định, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai được chọn từ nhóm:

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:13)

5'-usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:14);

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15)

5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16);

5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:17)

5'-usAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:18);

5'-gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucua – 3' (SEQ ID NO:19)

5'-PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu – 3' (SEQ ID NO:20);

5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21)

5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22);

5'- csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:23)

5'-PasAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:24);

5'-csgsuggudGgucdTucucuaaauu – 3' (SEQ ID NO:35)

5'- asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu – 3' (SEQ ID NO:36);

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25)

5'- usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26);

5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:27)

5'- PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:28); và

5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41)

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; dA, dC, dG, và dT là deoxyriboza A, C, G, và T; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai là

5'-uscsguGfgUfGfGfacuucucuca – 3' (SEQ ID NO:15)

5'-PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu – 3' (SEQ ID NO:16); và

5'-csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauu – 3' (SEQ ID NO:21)

5'-asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg – 3' (SEQ ID NO:22), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai là

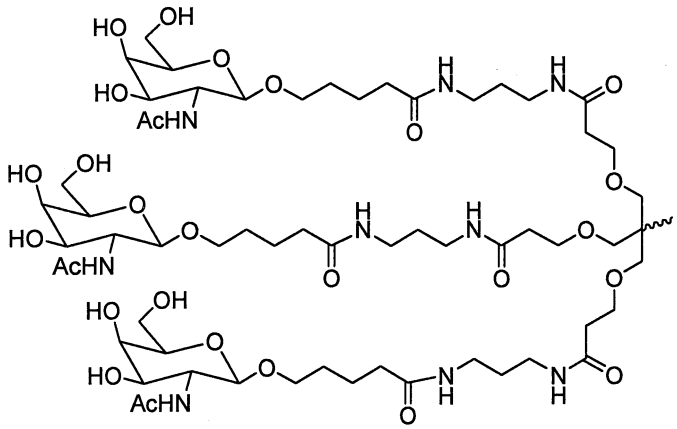
5'- gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuua – 3' (SEQ ID NO:25)

5'- usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc – 3' (SEQ ID NO:26); và

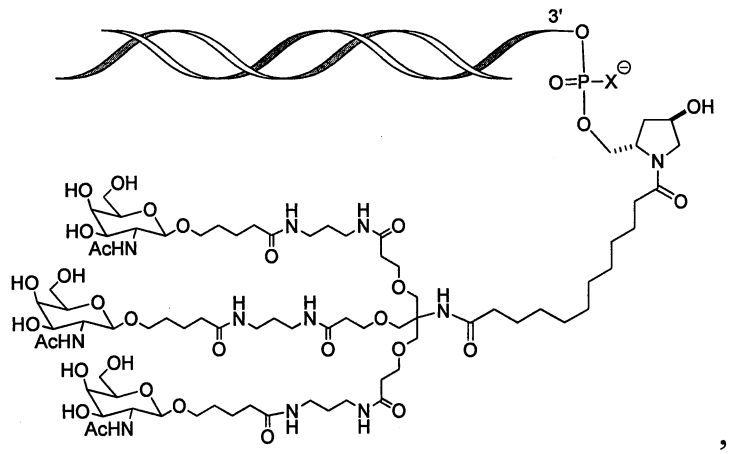
5'- gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca -3' (SEQ ID NO:41)

5'- usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu -3' (SEQ ID NO:42), trong đó A, C, G, và U là riboza A, C, G hoặc U; a, g, c và u là 2′-O-metyl (2′-OMe) A, U, C, hoặc G; Af, Cf, Gf hoặc Uf là 2′-flo A, G, C hoặc U; s là cầu nối phosphothioat; và P là 5'-phosphat hoặc nhóm bắt chước 5'phosphat.

Theo một số phương án nhất định, phối tử là



Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau



, trong đó X là O hoặc S.

Theo một số phương án nhất định, đối tượng là người.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 10 mg/kg hoặc khoảng 0,5 mg/kg đến 50 mg/kg. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 10 mg/kg đến 30 mg/kg. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 3 mg/kg. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 10 mg/kg. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg hai lần mỗi tuần. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng với liều cố định nằm trong khoảng từ 50 mg đến 200 mg.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng dưới da.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi sợi kép được dùng trong tĩnh mạch.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng thành hai hoặc nhiều liều. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng ở khoảng cách được chọn từ nhóm bao gồm 12 giờ một lần, 24 giờ một lần, 48 giờ một lần, 72 giờ một lần, và 96 giờ một lần. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng hai lần mỗi tuần. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng cách tuần. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng mỗi tháng một lần. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng cách tháng một lần. Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng ba tháng một lần.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi được dùng cho đối tượng với

tác nhân chữa bệnh bổ sung. Tác nhân chữa bệnh bổ sung bao gồm, ví dụ, tác nhân chống virut, chất ức chế enzym phiên mã ngược, kích tố miễn dịch, vắcxin chữa bệnh, tác nhân ức chế virut xâm nhập, oligonucleotit mà ức chế bài tiết hoặc giải phóng HbsAg, chất ức chế vỏ protein, chất ức chế ADN vòng gắn chặt đồng hóa trị (ccc) của HBV, và kết hợp của bất kỳ trong số chúng.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân bổ sung là chất ức chế enzym phiên mã ngược. Theo một số phương án nhất định, tác nhân bổ sung là chất ức chế enzym phiên mã ngược và kích tố miễn dịch. Chất ức chế enzym phiên mã ngược ví dụ bao gồm Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), Tenofovir alafenamit, Lamivudin, Adefovir dipivoxil, Entecavir (ETV), Telbivudin, và AGX-1009. Kích tố miễn dịch ví dụ bao gồm interferon pegylat hóa alfa 2a (PEG-IFN-α2a), Interferon alfa-2b, interleukin-7 người tái tổ hợp, và chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 (TLR7).

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm virut viêm gan D (HDV), bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của chế phẩm để ức chế biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào, chế phẩm bao gồm (a) tác nhân ARNi sợi kép thứ nhất bao gồm sợi đối nghĩa thứ nhất và sợi đối nghĩa thứ nhất tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ nhất liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; và (b) tác nhân ARNi sợi kép thứ hai bao gồm sợi có nghĩa thứ hai và sợi đối nghĩa thứ hai tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ hai và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ hai là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ hai liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; trong đó sợi có nghĩa thứ nhất bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:1, và sợi đối nghĩa thứ nhất bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:2, trong đó sợi có nghĩa thứ hai bao gồm ít nhất 15 nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:29, và sợi đối nghĩa thứ hai bao gồm ít nhất 15

nucleotit liền kề khác biệt bởi không quá 3 nucleotit so với trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:30, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một số phương án nhất định, sợi có nghĩa thứ nhất bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ IDNO:5),

5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ ID NO:7),

5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ ID NO:9),

5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ ID NO:37),

5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ ID NO:11), và

5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39), và

sợi đối nghĩa thứ hai bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6);

5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38),

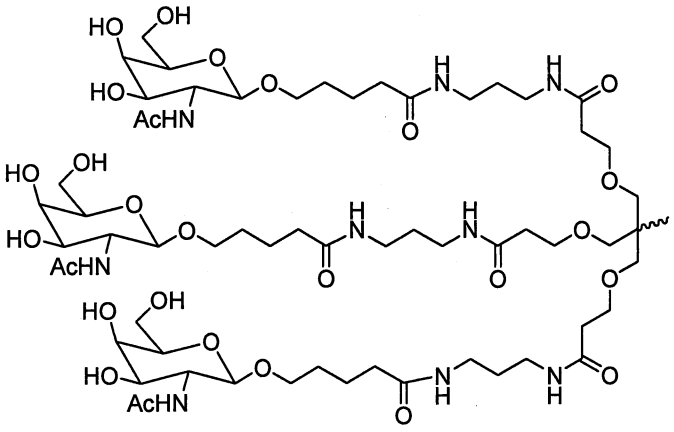
5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12), và

5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40).

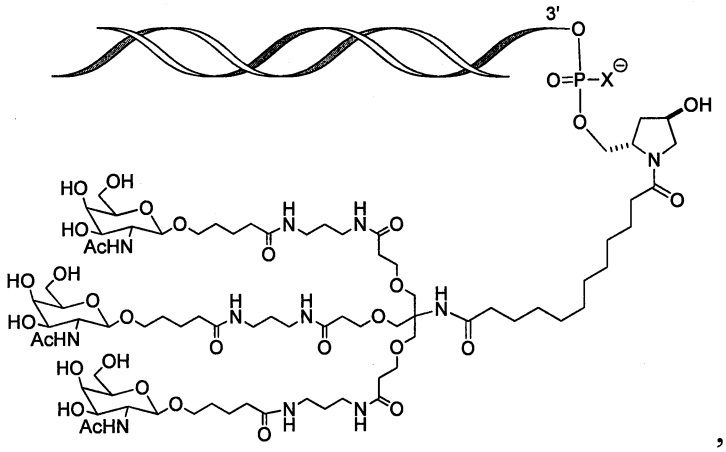
Theo một số phương án nhất định, tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa và tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa bao gồm một cải biến. Theo một số phương án nhất định, tác nhân bổ sung là ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm a dexoy-nucleotit, đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm

phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một số phương án nhất định, phối tử là



Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ sau



, trong đó X là O hoặc S.

Sáng chế còn được minh họa bởi phần mô tả chi tiết và các hình vẽ sau.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 mô tả sơ đồ cấu trúc của 3.2 kb bộ gen HBV sợi kép. Sao chép của bộ gen HBV xảy ra qua hợp chất trung gian ARN và tạo ra 4 phiên mã virut trùng lặp (khoảng 3,5 kb phiên mã, khoảng 2,4 kb phiên mã, khoảng 2,1 kb phiên mã, và khoảng 0,7 kb phiên mã) mã hóa bảy protein virut (trước S1, trước S2, S, P, X, trước C và C) được địch mã qua ba khung đọc.

Hình 2 là đồ thị mô tả biểu đồ giảm mức huyết thanh HBsAg được chuẩn hóa đến mức huyết thanh HBsAg trước liều sau khi dùng liều 3 mg/kg đơn tác nhân iARN

được chỉ thị.

Hình 3 là đồ thị mô tả biểu đồ giảm mức huyết thanh HBsAg được chuẩn hóa đến mức huyết thanh HBsAg trước liều sau khi dùng liều 3 mg/kg đơn tác nhân iARN được chỉ thị.

Hình 4 là đồ thị mô tả phần trăm của HBsAg trước liều còn lại vào ngày 5 và 10 sau khi dùng liều 3 mg/kg đơn tác nhân iARN được chỉ thị. Hình 4 cũng mô tả phần trăm của HBsAg còn lại vào ngày 10 sau liều so với phần trăm của HBsAG còn lại vào ngày 10 sau liều ở động vật được dùng 3 mg/kg dsARN đối chứng nhắm đích transtherytin chuột/chuột nhắt(mrTTR).

Hình 5 là đồ thị mô tả biểu đồ giảm mức huyết thanh HBsAg được chuẩn hóa đến mức huyết thanh HBsAg trước liều sau khi dùng liều 3 mg/kg đơn AD-65403.

Hình 6A là đồ thị mô tả sự giảm mức huyết thanh HBsAg được chuẩn hóa đến mức huyết thanh HBsAg trước liều trên thang tuyến tính tiêu chuẩn sau khi dùng liều đơn dưới da 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, hoặc 9 mg/kg của AD-66810.

Hình 6B là đồ thị mô tả sự giảm mức huyết thanh HBsAg được chuẩn hóa đến mức huyết thanh HBsAg trước liều trên thang $\log_{10}$ sau khi dùng liều đơn dưới da 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, hoặc 9 mg/kg của AD-66810.

Hình 7 là đồ thị mô tả sự giảm mức huyết tương HBsAg được chuẩn hóa đến mức huyết tương HBsAg trước liều trên thang $_{10}$ sau khi dùng liều dưới da 3 mg/kg ba lần mỗi tuần của AD-66810.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm iARN mà tác động đến sự phân cắt phiên mã ARN trung gian bởi phức hợp câm được cảm ứng bởi ARN (RISC) của virut viêm gan siêu vi B (HBV) gene. Gen có thể ở trong tế bào, *ví dụ*, tế bào trong đối tượng, như người. Việc sử dụng các iARN này tạo ra thoái biến nhắm đích của mARN của gen tương ứng (gen HBV) ở động vật có vú.

Các tác nhân ARNi theo sáng chế được thiết kế để nhắm đích các vùng trong bộ gen HBV mà có thể lưu giữ qua tất cả 8 kiểu huyết thanh của HBV. Ngoài ra, các tác nhân ARNi theo sáng chế được thiết kế để ức chết tất cả các bước của vòng đời HBV,

ví dụ, sao chép, lắp ghép, bài tiết của virut, và bài tiết của kháng nguyên dưới virut, bằng cách ức chế biểu hiện của nhiều hơn một gen HBV. Cụ thể là, do dịch mã bộ gen HBV tạo ra các ARN polyxistronic, trùng lặp, tác nhân ARNi theo sáng chế nhắm đích gen HBV đơn tạo ra ức chế đáng kể biểu hiện của hầu hết hoặc toàn bộ phiên mã HBV. Ví dụ, vì bộ gen HBV được dịch mã thành mARN đơn, tác nhân ARNi theo sáng chế nhắm đích gen S sẽ tạo ra ức chế không chỉ biểu hiện gen S mà còn biểu hiện của gen polymeraza "xuôi chiều". Hơn nữa, các tác nhân ARNi theo sáng chế được thiết kế để ức chế sao chép virut HBV bằng cách nhắm đích Gen cấu trúc HBV, và gen X HBV nhờ đó xâm nhập vào hệ miễn dịch của đối tượng để tìm ra và đáp ứng sự có mặt của HBsAg để tạo ra kháng thể kháng HBV để xóa bỏ nhiễm HBV. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, cần hiểu rằng kết hợp hoặc dưới kết hợp của các đặc điểm trên và các vị trí đích cụ thể và/hoặc cải biến cụ thể tác nhân ARNi này đem đến cho các tác nhân ARNi theo sáng chế tính hiệu quả, tính ổn định, tính an toàn, hiệu nghiệm, và tính bền cải thiện.

Sử dụng các thử nghiệm *trong ống nghiệm*và *trong cơ thể*, tác giả sáng chế đã chứng minh rằng iARN nhắm đích gen HBV có thể trung gian hiệu quả ARNi, tạo ra ức chế đáng kể biểu hiện của nhiều hơn một gen HBV. Tác giả sáng chế cũng đã chứng minh rằng các tác nhân ARNi theo sáng chế ổn định bất thường trong tế bào chất và tiêu thể. Do đó, phương pháp và chế phẩm chứa các iARN này là hữu dụng để điều trị cho đối tượng nhiễm HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV, như viêm gan B mạn tính (CHB).

Theo đó, sáng chế còn đề xuất phương pháp để điều trị cho đối tượng mắc rối loạn mà có thể có lợi từ việc ức chế hoặc giảm biểu hiện của gen HBV, *ví dụ*, bệnh liên quan đến HBV, như nhiễm virut viêm gan siêu vi B mạn tính (CHB), bằng cách sử dụng chế phẩm iARN mà tác động đến phân cắt phiên mã ARN trung gian bởi phức hợp câm được cảm ứng bởi ARN (RISC) của gen HBV.

Các phân liều rất thấp của iARN theo sáng chế, cụ thể là, có thể trung gian cụ thể và hiệu quả ARN can thiệp (ARNi), tạo ra ức chế đáng kể biểu hiện của gen tương ứng (gen HBV).

iARN theo sáng chế bao gồm sợi ARN (sợi đối nghĩa) có vùng mà có chiều dài bằng khoảng 30 nucleotit hoặc ít hơn, *ví dụ*, 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25,

15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, hoặc có chiều dài 21-22 nucleotit, vùng mà cơ bản bổ sung cho ít nhất một phần của phiên mã của mARN của gen HBV.

Mô tả chi tiết sau đây bộc lộ phương pháp tạo ra và sử dụng chế phẩm chứa iARN để ức chế biểu hiện của gen HBV cũng như chế phẩm, sử dụng, và phương pháp để điều trị cho đối tượng mắc bệnh và rối loạn mà có thể có lợi từ việc ức chế và/hoặc giảm biểu hiện của gen HBV.

I. Các định nghĩa

Để sáng chế được hiểu rõ hơn, một số thuật ngữ được xác định trước tiên. Ngoài ra, cần lưu ý rằng bất cứ khi nào giá trị hoặc khoảng giá trị của thông số được nêu ra, dự định rằng giá trị và khoảng trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Các mạo từ số ít được sử dụng ở đây để đề cập đến một hoặc nhiều hơn một (*tức là*, ít nhất một) đối tượng ngữ pháp của mạo từ này. Ví dụ, "chi tiết" nghĩa là một chi tiết hoặc nhiều hơn một chi tiết, *ví dụ*, nhiều chi tiết.

Thuật ngữ "bao gồm" được sử dụng ở đây có nghĩa là, và được sử dụng thay đổi với, cụm từ "bao gồm nhưng không giới hạn ở".

Thuật ngữ "hoặc" được sử dụng ở đây có nghĩa là, và được sử dụng thay đổi với, thuật ngữ "và/hoặc," trừ trường hợp có chỉ dẫn rõ ràng khác.

Như được sử dụng ở đây, "Virut viêm gan siêu vi B," được sử dụng hoán đổi với thuật ngữ "HBV" đề cập đến virut ADN nhiệt đới gan, không gây bệnh tế bào đã biết thuộc họ Hepadnaviridae.

Bộ gen HBV là ADN mạch vòng sợi kép một phần với khung đọc trùng lặp (xem, *ví dụ,* Hình 1).

Có bốn gen đã biết được mã hóa bởi bộ gen HBC, được gọi là C, X, P, và S. Protein lõi được mã hóa bởi gen C (HBcAg). Kháng thể virut viêm gan siêu vi B

(HBeAg) được tạo ra bằng cách xử lý phân giải protein của protein trước lõi (trước C). ADN polymeraza được mã hóa bởi gen P. Gen S là gen mà mã hóa cho kháng nguyên bề mặt (HBsAg). Gen HBsAg là một khung đọc mở dài nhưng chứa ba trong số bộ ba mã "mở đầu" (ATG) của khung mà chi gen thành ba phần, trước S1, trước S2, và S. Do nhiều bộ ba mã mở đầu, polypeptit có ba kích thước khác nhau được gọi là lớn, trung bình, và nhỏ (trước S1 + trước S2 + S, trước S2 + S, hoặc S) được tạo thành. Chức năng của protein không cấu trúc được mã hóa bởi gen X không được hiểu hoàn toàn nhưng nó liên quan đến sự phát triển ung thư gan và mã hóa protein mồi mà cho phép HBsAg trong máu tách riêng kháng thể kháng HBsAg và cho phép phân tử virut lây nhiễm thoát khỏi dò miễn dịch.

Protein được mã hóa bởi bộ gen HBV bao gồm: protein vỏ - i) nhỏ, kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B (HBsAg); ii) trung bình - preS2 cộng với HBsAg; iii) lớn - preSl cộng với preS2 cộng với HBsAg; nucleocapsit protein, kháng nguyên lõi của viêm gan B (HBcAg). Kháng nguyên e của virut viêm gan B (HBeAg) là protein không cấu trúc được tạo ra trong quá trình sao chép HBV mà có chung 90% axit amin với nucleocapsit HBcAg; và protein X là protein không cấu trúc (HBx) mà hoạt động trong tế bào chất để hoạt hóa nhiều con đường tín hiệu, nhiều trong số chúng được kiểm soát bởi sự điều biến của canxi bào tương và trong nhân để điều chỉnh phiên mã thông qua tương tác trực tiếp với các yếu tố phiên mã khác nhau và, trong một số trường hợp, tăng cường liên kết của chúng với các yếu tố phiên mã cụ thể.

HBV là một trong số vài virut ADN mà sử dụng enzym phiên mã ngược trong quá trình sao chép mà tham gia vào nhiều giai đoạn bao gồm đưa vào, không bao và chuyển bộ gen của virut đến nhân. Ban đầu, việc sao chép của bộ gen HBV liên quan đến việc tạo ra chất trung gian ARN mà sau đó được phiên mã ngược để tạo ra bộ gen của virut ADN.

Khi tế bào nhiễm HBV, ADN vòng tháo xoắn của bộ gen virut (rcDNA) được chuyển vào nhân tế bào và được chuyển đổi thành ADN vòng gắn chặt đồng hóa trị (cccDNA) thể bổ sung, mà dùng làm mẫu phiên mã cho các mARN của virut. Sauk hi phiên mã và xuất khỏi nhân, ARN tiền bộ gen (pgRNA) của virut bào tương kết hợp với polymeraza HBV và protein vỏ để tạo thành nucleocapsit, bên trong đó phiên mã ngược được xúc tác bởi polymeraza tạo thành ADN sợi trừ, mà sau đó được sao chép vào ADN

sợi cộng để tạo thành bộ gen rcADN con. Nucleocapsit trưởng thành sau đó hoặc là được gói với protein vỏ của virut để đi ra là phân tử virut hoặc được chuyển động qua lại đến nhân để khuếch đại nơi chứa cccDNA thông qua con đường khuếch đại cccDNA nội bào. cccDNA là thành phần cơ bản của chu kỳ sao chép HBV và chịu trách nhiệm tạo ra sự lây nhiễm và duy trì virut.

Nhiễm HBV tạo ra sự hình thành của hai hạt khác nhau: 1) chính virut HBV (hoặc hạt Dane) mà bao gồm vỏ protein của virut được ghép từ HBcAg và được bọc bởi HBsAg và có khả năng nhiễm lại tế bào và 2) hạt dưới virut (hoặc SVPs) mà là các hạt giống lipoprotein mật độ cao bao gồm lipit, cholesterol, cholesterol este và dạng nhỏ và trung bình của kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B HBsAg mà không lây nhiễm. Đối với mỗi hạt virut được tạo ra, 1,000-10,000 SVPs được giải phóng vào máu. Vì SVPs này (và protein HBsAg mà chúng mang) thể hiện đại đa số protein virut trong máu. Các tế bào nhiễm HBV còn tiết ra sản phẩm protein phân giải tan được của trước protein lõi gọi là kháng nguyên e của HBV (HBeAg).

Tám kiểu di truyền của HBV, được thiết kế A đến H, mỗi kiểu được xác định, có sự phân bố địa lý riêng. Virut là không gây bệnh tế bào, với tính miễn dịch tế bào đặc hiệu virut là nhân tố quyết định chính cho kết quả phơi lộ HBV – nhiễm cấp với phân giải của các bệnh gan với 6 tháng, hoặc nhiễm HBV mãn tính mà thường liên quan đến tổn thương gan tiến triển.

Thuật ngữ "HBV" bao gồm bất kỳ một trong tám kiểu di truyền của HBV (A đến H). Axit amin và trình tự mã hóa toàn bộ của trình tự tham khảo của bộ gen HBV có thể tìm thấy trong ví dụ, Mã truy cập GenBank số GI:21326584 (SEQ ID NO:1) và GI:3582357 (SEQ ID NO:3).

Các ví dụ bổ sung của Các trình tự mARN của HBV là có sẵn bằng cách sử dụng cơ sở dữ liệu hiện công bố, *ví dụ*., GenBank, UniProt, và OMIM.

Thuật ngữ "HBV," như được sử dụng ở đây, còn đề cập đến các biến thể của trình tự ADN có trong tự nhiên của bộ gen của HBV.

Như được sử dụng ở đây, "virut viêm gan D," được sử dụng hoán đổi với thuật ngữ "HDV" đề cập đến virut ADN nhiệt đới gan không gây bệnh tế bào đã biết thuộc họ Hepadnaviridae. Xem, ví dụ, Ciancio và Rizzetto, Nat. Rev. 11:68-71, 2014; Le Gal et

al., Emerg. Infect. Dis. 12:1447-1450, 2006; và Abbas và afzal, World J. Hep., 5:666-675, 2013, tất cả chúng được kết hợp bằng cách viện dẫn. Trừ khi được chỉ dẫn khác đi, HDV đề cập đến tất cả các nhóm cùng huyết thống và biến thể của HDV.

HDV tạo ra một protein, cụ thể là HDAg. Nó đến ở hai dạng; HDAg lớn 27kDa (ở đây còn gọi là lHD, L-HDAg, và kháng nguyên HDV lớn), và HDAg nhỏ bằng 24kDa (ở đây còn gọi là sHD, S-HDAg, và kháng nguyên HDV nhỏ). Đầu N của hai dạng này giống nhau, chúng khác biệt bởi 19 axit amin ở đầu C của HDAg lớn. Cả hai isoform được tạo ra từ cùng khung đọc mà chứa bộ ba mã kết thúc UAG ở bộ ba mã 196, mà thường chỉ tạo ra HDAg nhỏ. Tuy nhiên, hiệu chỉnh bằng adenosin deaminaza-1 enzyme tế bào làm thay đổi bộ ba mã kết thúc thành UCG, cho phép HDAg lớn được tạo ra. Mặc dù có 90% trình tự tương đồng, hai protein này đóng vai trò phân tuyến trong suốt quá trình lây nhiễm. HDAg-S được tạo ra trong giai đoạn đầu của lây nhiễm và đi vào nhân và hỗ sợ sao chép virut. HDAg-L, ngược lại, được tạo ra trong giai đoạn sau của lây nhiễm, đóng vai trò là tác nhân ức chế sao chép virut, và cần để ghép hạt virut.

Các ví dụ bổ sung của trình tự mARN của HDV là đã có bằng cách sử dụng cơ sở dữ liệu hiện đã công bố, *ví dụ.*, GenBank, UniProt, và OMIM.

Thuật ngữ "HDV," như được sử dụng ở đây, còn đề cập đến các biến thể của trình tự ADN có trong tự nhiên của bộ gen HDV.

Như được sử dụng ở đây, "trình tự đích" đề cập đến phần liền kề của trình tự nucleotit của phân tử mARN được tạo thành trong suốt quá trình phiên mã của gen HBV, bao gồm mARN mà là sản phẩm của việc xử lý ARN của sản phẩm phiên mã đầu tiên. Theo một phương án, phần đích của trình tự sẽ ít nhất đủ dài để dùng làm nền cho phân cắt hướng đến iARN ở hoặc gần phần này của trình tự nucleotit của phân tử mARN được tạo thành trong suốt quá trình phiên mã của gen HBV.

Trình tự đích có thể có chiều dài nằm trong khoảng 9-36, *ví dụ*, chiều dài nằm trong khoảng 15-30. Ví dụ, trình tự đích có thể có chiều dài nằm trong khoảng 15-30 nucleotit, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-

27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, hoặc 21-22 nucleotit. Khoảng và chiều dài làm trung gian cho khoảng và chiều dài được nêu ở trên cũng được coi là một phần của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sợi chứa trình tự" dùng để chỉ oligonucleotit chứa mạch nucleotit mà được mô tả bởi trình tự được đề cập đến bằng cách sử dụng danh pháp nucleotit chuẩn.

Mỗi "G," "C," "A," "T" và "U" thường có nghĩa là nucleotit mà chứa guanin, xytosin, adenin, thymidin và uraxil làm bazơ, tương ứng. Tuy nhiên, có thể hiểu rằng thuật ngữ "ribonucleotit" hoặc "nucleotit" còn đề cập đến nucleotit cải biến, như cũng được mô tả chi tiết dưới đây, hoặc gốc thay thể (xem, *ví dụ,* Bảng 2). Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rõ rằng guanin, xytosin, adenin, và uraxil có thể được thay thế bởi các gốc khác không làm thay đổi đáng kể các tính chất ghép đôi bazơ của oligonucleotit bao gồm nucleotit mang gốc thay thế này. Ví dụ, không giới hạn, nucleotit bao gồm inosin như bazơ của nó có thể bắt cặp bazơ với nucleotit chứa adenin, xytosin, hoặc uraxil. Vì vậy, nucleotit chứa uraxil, guanin, hoặc adenin có thể được thay thế trong các trình tự nucleotit của dsARN được mô tả theo sáng chế bởi nucleotit chứa, ví dụ, inosin. Trong ví dụ khác, adenin và xytosin ở bất kỳ trong oligonucleotit có thể được thay thế bởi guanin và uraxil, tương ứng để tạo ra G-U Wobble bắt cặp bazơ với mARN đích. Các trình tự chứa các gốc thay thế này là thích hợp cho chế phẩm và phương pháp được đặc trưng theo sáng chế.

Các thuật ngữ "iARN", "tác nhân ARNi", "tác nhân iARN", "tác nhân tương hỗ ARN" như được sử dụng thay nhau ở đây, đề cập đến tác nhân chứa ARN như là thuật ngữ được xác định ở đây, và trung gian cho phân cắt đích của phiên mã ARN *thông qua* đường phức hợp câm được cảm ứng bởi ARN (RISC). iARN nhắm đến trình tự - thoái biến cụ thể của mARN thông qua quá trình gọi là ARN tương hỗ (ARNi). iARN điều biến, *ví dụ,* ức chế, biểu hiện của gen HBV (*ví dụ,* một hoặc nhiều gen HBVs) trong tế bào, *ví dụ,* tế bào trong đối tượng, như đối tượng động vật có vú.

Theo một phương án, tác nhân ARNi theo sáng chế bao gồm ARN sợi đơn mà tương tác với trình tự ARN đích, *ví dụ,* trình tự mARN đích của HBV, để định hướng phân cắt của ARN đích. Không mong muốn ràng buộc bởi lý thuyết cần hiểu rằng ARN sợi đôi dài đưa vào tế bào bị gãy thành siARN bởi endonucleaza loại III được gọi là Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, enzym giống ribonucleaza-III, xử

lý dsARN thành ARN cản trở ngắn có 19-23 cặp bazơ mang đặc điểm hai phần nhô 3' bazơ (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Sau đó siARN được kết hợp vào phức hợp làm câm cảm ứng ARN (RISC) trong đó một hoặc nhiều helicaza tháo xoắn cặp đôi siARN, làm cho sợi đối nghĩa bổ sung có thể hướng dẫn sự nhận diện đích (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). Khi liên kết với mARN đích thích hợp, một hoặc nhiều endonucleaza trong RISC phân cắt đích để gây ra việc làm câm (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Do đó, theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến siARN sợi đơn (ssARN) được tạo ra trong tế bào và mà thúc đẩy việc tạo ra phức RISC để gây ra câm của gen đích, *tức là,* gen HBV. Theo đó, thuật ngữ "siARN" cũng được sử dụng ở đây để chỉ ARNi như được mô tả ở trên.

Theo phương án khác, tác nhân ARNi có thể là siARN sợi đơn mà được đưa vào tế bào hoặc cơ quan để ức chế mARN đích. Tác nhân ARNi sợi đơn liên kết với endonucleaza RISC, Argonaute 2, mà sau đó phân cắt mARN đích. Các siARN sợi đơn thường có 15-30 nucleotit và được cải biến hóa học. Thiết kế và thử nghiệm của siARN sợi đơn được mô tả trong sáng chế Mỹ số 8,101,348 và trong Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894, toàn bộ nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Bất kỳ trong số các trình tự nucleotit đối nghĩa được mô tả ở đây có thể được dùng là siARN sợi đơn như được mô tả ở đây hoặc là được cải biến hóa học bằng phương pháp được mô tả trong Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894.

Theo phương án khác, "iARN" để dùng trong chế phẩm, việc sử dụng, và phương pháp theo sáng chế là ARN sợi kép và được đề cập ở đây là "tác nhân ARNi sợi kép," "phân tử ARN sợi kép (dsARN)," "tác nhân dsARN," hoặc "dsARN". Thuật ngữ "dsARN", đề cập đến cấu trúc kép của phân tử ribonucleic axit, có cấu trúc kép bao gồm hai sợi axit nucleic đối song và cơ bản bổ sung, được gọi là có hướng "có nghĩa" và "đối nghĩa" so với ARN đích, *tức là,* gen HBV. Theo một sốphương án của sáng chế, ARN sợi kép (dsARN) gây ra sự thoái biến của ARN đích, *ví dụ,* mARN, thông qua cơ chế làm câm gen sau phiên mã được đề cập đến ở đây là ARN tương hỗ hoặc ARNi.

Nói chung, phần lớn nucleotit của mỗi sợi của phân tử dsARN là ribonucleotit, nhưng như được mô tả chi tiết ở đây, mỗi hoặc cả hai sợi còn có thể bao gồm một hoặc nhiều sợi không phải ribonucleotit, *ví dụ,* đeoxyribonucleotit và/hoặc nucleotit cải biến. Ngoài ra, như được sử dụng trong bản mô tả này, "tác nhân ARNi" có thể bao gồm

ribonucleotit với các cải biến hóa học; tác nhân ARNi có thể bao gồm các cải biến cơ bản ở nhiều nucleotit. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nucleotit được cải biến" đề cập đến nucleotit có, một cách độc lập, gốc đường cải biến, cầu nối giữa các nucleotit cải biến, và/hoặc nucleobazơ cải biến. Do đó, thuật ngữ nucleotit được cải biến bao hàm việc thế, thêm hoặc loại bỏ, *ví dụ,* nhóm chức hoặc nguyên tử, cho cầu nối giữa các nucleotit, gốc đường, hoặc nucleobazơ. Các cải biến thích hợp để dùng trong các tác nhân theo sáng chế bao gồm tất cả các loại cải biến được bộc lộ ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực. Bất kỳ trong số các cải biến này, như được sử dụng trong phân tử loại siARN, được bao gồm trong "tác nhân ARNi" dùng cho phần mô tả và yêu cầu bảo hộ.

Vùng kép có thể có chiều dài bất kỳ mà cho phép thoái biến cụ thể của ARN đích mong muốn thông qua đường RISC, và có thể có chiều dài nằm trong khoảng từ 9 đến 36 cặp bazơ, *ví dụ*, có chiều dài khoảng 15-30 cặp bazơ, ví dụ, có chiều dài khoảng 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, hoặc 36 cặp bazơ, như có chiều dài khoảng 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, hoặc 21-22 cặp bazơ. Khoảng và chiều dài làm trung gian cho khoảng và chiều dài được nêu ở trên cũng được coi là một phần của sáng chế.

Hai sợi tạo thành cấu trúc kép có thể là các phần khác nhau của một phân tử ARN lớn hơn, hoặc chúng có thể là các phân tử ARN riêng biệt. Khi hai sợi là một phần của một phân tử lớn hơn, và do đó được kết nối bởi một chuỗi nucleotit không đứt quãng giữa đầu 3' của một sợi và đầu 5' của sợi còn lại tương ứng tạo thành cấu trúc kép, sợi ARN kết nối được gọi là "vòng hình kẹp tóc." Hình kẹp tóc có thể bao gồm ít nhất một nucleotit không bắt cặp. Theo một số phương án, hình kẹp tóc có thể bao gồm ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 20, ít nhất 23 hoặc nhiều hơn nucleotit không bắt cặp.

Trong đó hai sợi bổ sung cơ bản của dsARN gồm các phân tử ARN riêng lẻ, các phân tử này không cần, nhưng có thể được liên kết cộng hóa trị. Khi hai sợi được liên kết cộng hóa trị bằng phương pháp khác với chuỗi nucleotit không đứt quãng giữa đầu

3' của một sợi và đầu 5' của sợi tương ứng kia tạo thành cấu trúc kép, cấu trúc liên kết được gọi là "liên kết." Các sợi ARN có thể có số nucleotit giống hoặc khác nhau. Số lượng tối đa của cặp bazơ là số nucleotit trong sợi ngắn nhất của dsARN trừ đi bất kỳ phần nhô nào có mặt trong cấu trúc kép. Ngoài cấu trúc kép, ARNi có thể bao gồm một hoặc nhiều phần nhô nucleotit.

Theo một phương án, tác nhân ARNi theo sáng chế là dsARN, mỗi sợi của nó bao gồm 24-30 nucleotit, mà tương tác với trình tự ARN đích, *ví dụ*, trình tự mARN đích của HBV, để định hướng phân cắt của ARN đích. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, ARN sợi đôi dài đưa vào tế bào bị gãy thành siARN by endonucleaza loại III được gọi là Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, enzym giống ribonucleaza-III, xử lý dsARN thành ARN cản trở ngắn có 19-23 cặp bazơ mang đặc điểm hai phần nhô 3' bazơ (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Sau đó siARN được kết hợp vào phức hợp làm câm cảm ứng ARN (RISC) trong đó một hoặc nhiều helicaza tháo xoắn cặp đôi siARN, làm cho sợi đối nghĩa bổ sung có thể hướng dẫn sự nhận diện đích (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). Khi liên kết với mARN đích thích hợp, một hoặc nhiều enđonucleaza trong RISC phân cắt đích để gây ra việc làm câm (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phần nhô nucleotit" đề cập đến ít nhất một nucleotit không bắt cặp mà nhô ra khỏi cấu trúc kép của iARN, *ví dụ*, dsARN. Ví dụ, khi đầu 3' của một sợi dsARN kéo dài ra ngoài đầu 5' của sợi khác, hoặc *ngược lại*, thì có phần nhô nucleotit. DsARN có thể bao gồm phần nhô có ít nhất một nucleotit; tùy ý phần nhô có thể bao gồm ít nhất hai nucleotit, ít nhất ba nucleotit, ít nhất bốn nucleotit, ít nhất năm nucleotit hoặc nhiều hơn. Phần nhô nucleotit có thể bao gồm hoặc chứa một nucleotit/chất tương tự nucleosit, bao gồm deoxynucleotit/nucleosit. (Các) Phần nhô có thể là trên sợi có nghĩa, sợi đối nghĩa hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Hơn nữa, (các) nucleotit của phần nhô có thể có mặt trên đầu 5', đầu 3' hoặc cả hai đầu của sợi đối nghĩa hoặc sợi có nghĩa của dsARN.

Theo một phương án, sợi đối nghĩa của dsARN có 1-10 nucleotit, *ví dụ,* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 nucleotit, phần nhô ở đầu 3' và/hoặc đầu 5'. Theo một phương án, sợi có nghĩa của dsARN có 1-10 nucleotit, *ví dụ,* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 nucleotit, phần nhô ở đầu 3' và/hoặc đầu 5'. Theo phương án khác, một hoặc nhiều

nucleotit trước đó phần nhô thì được thay thế với nucleosit thiophosphat.

"Cụt" hoặc "đầu cụt" nghĩa là không có nucleotit không bắt cặp ở đầu của tác nhân ARNi sợi đôi, *cụ thể là*,không có phần nhô nucleotit. Tác nhân ARNi "đầu cụt" là dsARN có sợi kép trên toàn bộ chiều dài của nó, *cụ thể là*, không có phần nhô nucleotit ở một trong hai đầu của phân tử. Tác nhân ARNi theo sáng chế bao gồm tác nhân ARNi có phần nhô nucleotit ở một đầu (*cụ thể là*, các tác nhân có phần nhô ở một đầu và một đầu cụt) hoặc có phần nhô nucleotit ở cả hai đầu.

Thuật ngữ "sợi đối nghĩa" hoặc "sợi dẫn" đề cập đến sợi của iARN, *ví dụ*, dsARN, mà bao gồm vùng mà cơ bản bổ sung cho trình tự đích, *ví dụ,* a mARN của HBV. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vùng bổ sung" đề cập đến vùng trên sợi đối nghĩa mà cơ bản bổ sung cho trình tự, ví dụ trình tự đích, *ví dụ,* trình tự nucleotit của HBV, như được xác định ở đây. Khi vùng bổ sung không bổ sung hoàn toàn cho trình tự đích, lỗi bắt cặp có thể là ở các vùng bên trong hoặc vùng đầu của phân tử. Thông thường, các lỗi bắt cặp chịu nhiều nhất là ở các vùng đầu, *ví dụ*, trong 5, 4, 3, 2, hoặc 1 nucleotit của đầu 5' và/hoặc 3' của iARN. Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi đôi theo sáng chế bao gồm lỗi bắt cặp nucleotit trong sợi đối nghĩa. Theo một phương án khác, tác nhân ARNi sợi đôi theo sáng chế bao gồm lỗi bắt cặp nucleotit trong sợi có nghĩa. Theo một phương án, lỗi bắt cặp nucleotit là, ví dụ, ở 5, 4, 3, 2, hoặc 1 nucleotit từ đầu 3' của iARN. Theo một phương án khác, lỗi bắt cặp nucleotit là, ví dụ, ở nucleotit đầu 3' của iARN.

Thuật ngữ "sợi có nghĩa," hoặc "sợi chờ" như được sử dụng ở đây, đề cập đến sợi của một iARN bao gồm vùng cơ bản bổ sung cho vùng của sợi đối nghĩa như thuật ngữ được định nghĩa ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vùng phân cắt" đề cập đến vùng mà nằm ngay cạnh vị trí phân cắt. Vị trí phân cắt là vị trí trên đích mà ở đó xảy ra sự phân cắt. Theo một số phương án, vùng phân cắt bao gồm ba bazơ trên một đầu, và ngay cạnh, vị trí phân cắt. Theo một số phương án, vùng phân cắt bao gồm hai bazơ trên một đầu, và ngay cạnh, vị trí phân cắt. Theo một số phương án, vị trí phân cắt thường xảy ra ở vị trí liên kết bởi các nucleotit 10 và 11 của sợi đối nghĩa, và vùng phân cắt bao gồm các nucleotit 11, 12 và 13.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi được định nghĩa khác đi, thuật ngữ "bổ sung," khi được sử dụng để mô tả trình tự nucleotit thứ nhất liên quan đến trình tự nucleotit thứ hai, đề cập đến khả năng của oligonucleotit hoặc polynucleotit chứa trình tự nucleotit thứ nhất để lai và tạo ra cấu trúc kép dưới các điều kiện nhất định với oligonucleotit hoặc polynucleotit chứa trình tự nucleotit thứ hai, sẽ được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Các điều kiện này có thể là, ví dụ, các điều kiện chặt chẽ, trong đó các điều kiện chặt chẽ có thể bao gồm: 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50°C hoặc 70°C trong 12-16 giờ sau đó rửa (xem, *ví dụ,*"Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *et al.* (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). Các điều kiện khác, chẳng hạn như điều kiện liên quan đến sinh lý mà có thể bắt gặp bên trong một cơ quan, có thể áp dụng. Chuyên gia trong lĩnh vực có thể xác định tập hợp các điều kiện thích hợp nhất để thử nghiệm tính bổ sung của hai trình tự tương ứng với áp dụng cơ sở của nucleotit được lai.

Các trình tự bổ sung ở trong iARN, *ví dụ*, ở trong dsARN như được mô tả ở đây, bao gồm sự bắt cặp bazơ của oligonucleotit hoặc polynucleotit bao gồm trình tự nucleotit thứ nhất với oligonucleotit hoặc polynucleotit bao gồm trình tự nucleotit thứ hai trên toàn bộ chiều dài của một hoặc cả hai trình tự nucleotit. Các trình tự như vậy có thể gọi là "bổ sung hoàn toàn" đối với mỗi trình tự ở đây. Tuy nhiên, khi trình tự thứ nhất được gọi là "cơ bản bổ sung" so với trình tự thứ hai ở đây, hai trình tự có thể là bổ sung hoàn toàn, hoặc chúng có thể tạo thành một hoặc nhiều, nhưng thông thường không nhiều hơn 5, 4, 3 hoặc 2 cặp bazơ bị lỗi bắt cặp khi lai đối với một đôi lên đến 30 cặp bazơ, trong khi vẫn giữ khả năng lai dưới các điều kiện gần như liên quan đến ứng dụng cơ bản của chúng, *ví dụ*, ức chế biểu hiện gen thông qua đường RISC. Tuy nhiên, khi hai oligonucleotit được thiết kế để tạo thành, nhờ quá trình lai, một hoặc nhiều phần nhô sợi đơn, phần nhô này sẽ không bị coi là không hớp khi xác định tính bổ sung. Ví dụ, dsARN bao gồm một oligonucleotit có chiều dài 21 nucleotit và oligonucleotit khác có chiều dài 23 nucleotit, trong đó oligonucleotit dài hơn có trình tự dài 21 nucleotit mà bổ sung hoàn toàn cho oligonucleotit ngắn hơn, còn có thể được gọi là "bổ sung hoàn toàn" cho các mục đích được mô tả ở đây.

Các trình tự "bổ sung", như được sử dụng ở đây, còn có thể bao gồm, hoặc được tạo ra hoàn toàn từ, cặp bazơ không phải Watson-Crick và/hoặc cặp bazơ được tạo ra từ

nucleotit không-tự nhiên và được cải biến, trong chừng mực các yêu cầu nêu trên liên quan đến khả năng lai của chúng được đáp ứng. Cặp bazơ không phải Watson-Crick này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cặp bazơ G:U Wobble hoặc Hoogstein.

Các thuật ngữ "bổ sung," "bổ sung hoàn toàn" và "cơ bản bổ sung" ở đây có thể được sử dụng để đề cập đến bazơ khớp nhau giữa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của dsARN, hoặc giữa sợi đối nghĩa của tác nhân iARN và trình tự đích, như sẽ được hiểu trong ngữ cảnh mà chúng được sử dụng.

Như được sử dụng ở đây, polynucleotit nghĩa là "cơ bản bổ sung cho ít nhất phần của" ARN thông tin (mARN) đề cập đến polynucleotit mà cơ bản bổ sung cho phần liền kề của mARN mong muốn (*ví dụ*, mARN mã hóa gen HBV). Ví dụ, polynucleotit bổ sung cho ít nhất một phần của mARN của HBV nếu trình tự cơ bản bổ sung cho phần không bị gián đoạn của mARN mã hóa gen HBV.

Theo đó, theo một số phương án, sợi đối nghĩa polynucleotit được bộc lộ ở đây là bổ sung hoàn toàn cho trình tự HBV đích. Theo các phương án khác, sợi đối nghĩa polynucleotit được bộc lộ ở đây are cơ bản bổ sung cho trình tự HBV đích và bao gồm trình tự nucleotit liền kề mà có ít nhất khoảng 80% bổ sung trên toàn bộ chiều dài của nó cho vùng tương đương của trình tự nucleotit nêu ở SEQ ID NO:1, hoặc đoạn nêu ở SEQ ID NO:1, như khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, khoảng 90%, khoảng % 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99% bổ sung.

Theo một phương án, tác nhân ARNi theo sáng chế bao gồm sợi có nghĩa mà cơ bản bổ sung cho polynucleotit đối nghĩa mà, đến lượt nó, bổ sung cho trình tự HBV đích, và trong đó sợi có nghĩa polynucleotit bao gồm trình tự nucleotit liền kề mà có ít nhất khoảng 80% bổ sung trên toàn bộ chiều dài của nó cho vùng tương đương của trình tự nucleotit của bất kỳ trong số các trình tự nêu ở SEQ ID NOs:6, 8, 10, 12, 38, và 40, hoặc đoạn của bất kỳ trong số các đoạn nêu ở SEQ ID NOs:6, 8, 10, 12, 38, và 40, như khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, khoảng 90%, khoảng % 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99% bổ sung. Theo một phương án khác, tác nhân ARNi theo sáng chế bao gồm sợi đối nghĩa mà cơ bản bổ sung cho trình tự HBV đích và bao gồm trình tự nucleotit liền kề mà có ít nhất khoảng 80% bổ sung trên toàn

bộ chiều dài của nó to vùng tương đương của trình tự nucleotit của bất kỳ trong số các trình tự nêu ở SEQ ID NOs:5, 7, 9, 11, 37, và 39, hoặc đoạn của bất kỳ trong số các đoạn nêu ở SEQ ID NOs:5, 7, 9, 11, 37, và 39, như khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, khoảng 90%, khoảng % 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99% bổ sung.

Theo một số phương án, đa số các nucleotit của mỗi sợi là ribonucleotit, nhưng như được mô tả chi tiết ở đây, mỗi hoặc cả hai sợi còn có thể bao gồm một hoặc nhiều không phải ribonucleotit, *ví dụ*, deoxyribonucleotit và/hoặc nucleotit được cải biến. Ngoài ra, "iARN" có thể bao gồm ribonucleotit có các cải biến hóa học. Các cải biến này có thể bao gồm tất cả các loại cải biến được bộc lộ ở đây hoặc được biết đến trong lĩnh vực. Bất kỳ cải biến như vậy, như được sử dụng trong phân tử iARN, bao gồm trong "iARN" để dùng cho phần mô tả này và yêu cầu bảo hộ.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, tác nhân để dùng trong phương pháp và chế phẩm theo sáng chế là phân tử axit nucleic đối nghĩa sợi đơn mà ức chế mARN đích *thông qua* cơ chế ức chế đối nghĩa. Phân tử ARN đối nghĩa sợi đơn bổ sung cho trình tự trong mARN đích. Oligonucleotit đối nghĩa sợi đơn có thể ức chế dịch mã theo cách tỷ lượng bằng cách bắt cặp bazơ vào mARN và cản trở vật lý cơ cấu dịch mã, xem Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. Phân tử ARN đối nghĩa sợi đơn có thể có chiều dài nằm trong khoảng 15 đến 30 nucleotit và có trình tự mà bổ sung cho trình tự đích. Ví dụ, phân tử ARN đối nghĩa sợi đơn có thể bao gồm một trình tự mà có ít nhất khoảng 15, 16, 17, 18, 19, 20, hoặc nhiều hơn các nucleotit liền kề từ bất kỳ một trong số các trình tự đối nghĩa được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" là động vật, như động vật có vú, bao gồm động vật linh trưởng (như người, linh trưởng không phải là người, *ví dụ*, khỉ, và vượn), động vật khác linh trưởng (như con bò, lợn, lạc đà, lạc đà Nam mĩ, ngựa, dê, thỏ, cừu, chuột đồng, chuột lang, mèo, chó, chuột, chuột nhắt, ngựa, và cá voi), hoặc họ chim (*ví dụ*, vịt hoặc ngỗng). Theo mội phương án, đối tượng là người, như người được điều trị hoặc đánh giá đối với bệnh, rối loạn hoặc trạng thái mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV; người có nguy cơ mắc bệnh, rối loạn hoặc trạng thái mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV; người mắc bệnh, rối

loạn hoặc trạng thái mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV; và/hoặc người được điều trị đối với bệnh, rối loạn hoặc trạng thái mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV, như được mô tả ở đây. Theo một phương án khác, đối tượng nhiễm virut viêm gan siêu vi B (HBV). Theo một phương án khác, đối tượng nhiễm cả virut viêm gan siêu vi B (HBV) và virut viêm gan D (HDV).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "điều trị" hoặc "sự điều trị" đề cập đến kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nhẹ hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến biểu hiện gen không mong muốn của HBV và/hoặc sao chép HBV, *ví dụ,* sự có mặt của huyết thanh và/hoặc cccADN của HBV trong gan, sự có mặt của huyết thanh và/hoặc kháng nguyên HBV trong gan, *ví dụ,* HBsAg và/hoặc HBeAg, ALT tăng, AST tăng, vắng mặt hoặc mức thấp của kháng thể kháng HBV, tổn thương gan; chai gan; viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan; triệu chứng giống bệnh huyết thanh; bệnh biếng ăn; buồn nôn; nôn, sốt nhẹ; chứng đau cơ; tình trạng uể oải; nhạy mùi và cảm vị rối loạn (không thích thức ăn và xì gà); và/hoặc đau hạ sườn phải và thượng vị (từng cơn, nhẹ đến trung bình); viêm gan thể não; buồn ngủ; rối loạn về kiểu ngủ; rối loạn tâm thần; hôn mê; cổ trướng; xuất huyết dạ dày - ruột; bệnh đông máu; bệnh vàng da; chứng phì đại gan (gan mềm, mở rộng vừa phải); chứng to lách; ban đỏ gan bàn tay; ban đỏ hình nhện dưới bề mặt da; teo cơ; u mạch hình nhện; viêm mạch; xuất huyết do giãn tĩnh mạch; phù ngoại biên; chứng to vú đàn ông; chứng teo dịch hoàn; tĩnh mạch bàng hệ ở bụng (hình đầu sứa); mức cao của alanin aminotransferaza (ALT) và aspartat aminotransferaza (AST), nằm trong khoảng1000-2000 IU/mL, mặc dù các giá trị 100 lần trên giới hạn trên bình thường (ULN) cũng có thể được xác định; mức ALT cao hơn mức AST; các mức gamma-glutamyl transpeptidaza (GGT) và alkalin phosphataza (ALP) tăng (*ví dụ,* không nhiều hơn 3 lần ULN); mức abumin hơi thấp; mức sắt trong huyết thanh tăng; chứng giảm bạch cầu (*tức là,* chứng giảm bạch cầu hạt); chứng tăng lympho bào; tốc độ lắng hồng cầu (ESR) tăng; sự sống của tế bào hồng cầu ngắn; sự tiêu máu; giảm tiểu cầu; kéo dài chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR); sự có mặt của huyết thanh và/ hoặc HBsAg, HbeAg cả gan, immunoglobulin M (IgM) kháng thể lõi của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBc); kháng thể bề mặt của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBs), kháng thể e

của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBe), và/hoặc ADN CủA HBV; tăng aminotransferaza (≤5 lần ULN); mức ALT cao hơn mức AST; mức sắc tố vàng cam tăng, thời gian prothrombin (PT) kéo dài; tăng globulin huyết; sự có mặt của kháng thể không đặc hiệu lên mô, như kháng thể kháng cơ trơn (ASMAs) hoặc kháng thể kháng nhân (ANAs) (10-20%); sự có mặt của kháng thể đặc hiệu lên mô, như kháng thể kháng tuyến giáp (10-20%); mức yếu tố dạng thấp (RF) tăng; tăng bilirubin huyết, PT kéo dài, tổng số tế bào tiểu cầu và bạch cầu thấp, mức AST cao hơn mức ALT; các mức alkalin phosphataza (ALP) và GGT tăng; tiểu thùy, với thay đổi tế bào gan thoái biến và tái sinh, và kèm viêm; hoại tử tâm tiểu thùy gan đa số bất kể phát hiện được hoặc không phát hiện được. "Điều trị" cũng có thể có nghĩa là kéo dài thời gian sống so với sự sống dự kiến trong trường hợp không điều trị.

Thuật ngữ "thấp hơn" trong bối cảnh của mức biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV HBV trong đối tượng hoặc dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh đề cập đến giảm đáng kể mức này về mặt số liệu. Giảm có thể là, ví dụ, ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc nhiều hơn và tốt hơn là xuống đến một mức độ chấp nhận được trong phạm vi bình thường đối với một cá nhân mà không có rối loạn như vậy. Theo một số phương án nhất định, biểu hiện của đích được bình thường hóa, *tức là*, làm giảm đến mức chấp nhận được là trong khoảng bình thường đối với cá nhân không mắc rối loạn này, *ví dụ*, mức dấu hiệu bệnh, như, ALT hoặc AST, được làm giảm đến mức chấp nhận được là trong khoảng bình thường đối với cá nhân không mắc rối loạn này.

Như được sử dụng ở đây, "sự phòng ngừa" hoặc "phòng ngừa," khi được sử dụng để đề cập đến bệnh, rối loạn hoặc trạng thái của chúng, mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện của gen HBV và/hoặc sao chép, đề cập đến việc giảm khả năng mà đối tượng sẽ phát triển triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này, *ví dụ,* triệu chứng HBV không mong muốn, như sự có mặt của huyết thanh và/hoặc cccADN của HBV trong gan, sự có mặt của huyết thanh ADN CủA HBV, sự có mặt của huyết thanh và/hoặc kháng nguyên HBV trong gan, *ví dụ*, HBsAg và/hoặc HBeAg, ALT tăng, AST tăng, vắng mặt hoặc mức thấp của kháng thể kháng HBV, tổn thương gan; xơ gan; viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính;

xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan; triệu chứng giống bệnh huyết thanh; bệnh biếng ăn; buồn nôn; nôn, sốt nhẹ; chứng đau cơ; tình trạng uể oải; nhạy mùi và cảm vị rối loạn (không thích thức ăn và xì gà); và/hoặc đau hạ sườn phải và thượng vị (từng cơn, nhẹ đến trung bình); viêm gan thể não; buồn ngủ; rối loạn về kiểu ngủ; rối loạn tâm thần; hôn mê; cổ trướng; xuất huyết dạ dày - ruột; bệnh đông máu; bệnh vàng da; chứng phì đại gan (gan mềm, mở rộng vừa phải); chứng to lách; ban đỏ gan bàn tay; ban đỏ hình nhện dưới bề mặt da; teo cơ; u mạch hình nhện; viêm mạch; xuất huyết do giãn tĩnh mạch; phù ngoại biên; chứng to vú đàn ông; chứng teo dịch hoàn; tĩnh mạch bàng hệ ở bụng (hình đầu sứa); mức cao của alanin aminotransferaza (ALT) và aspartat aminotransferaza (AST), nằm trong khoảng1000-2000 IU/mL, mặc dù các giá trị 100 lần trên giới hạn trên bình thường (ULN) cũng có thể được xác định; Mức ALT cao hơn mức AST; các mức gamma-glutamyl transpeptidaza (GGT) và alkalin phosphataza (ALP) tăng(*ví dụ,* không nhiều hơn 3 lần ULN); mức abumin hơi thấp; mức sắt trong huyết thanh tăng; chứng giảm bạch cầu (*tức là,* chứng giảm bạch cầu hạt); chứng tăng lympho bào; tốc độ lắng hồng cầu tăng (ESR); sự sống của tế bào hồng cầu ngắn; sự tiêu máu; giảm tiểu cầu; kéo dài chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR); sự có mặt của huyết thanh và/ hoặc liverHBsAg, HBeAg, Immunoglobulin M (IgM) kháng thể lõi của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBc); kháng thể bề mặt của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBs), kháng thể e của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBe), và/hoặc ADN CủA HBV; tăng aminotransferaza (≤5 lần ULN); mức ALT cao hơn mức AST; mức sắc tố vàng cam tăng, thời gian prothrombin (PT) kéo dài; tăng globulin huyết; sự có mặt của kháng thể không đặc hiệu lên mô, như kháng thể kháng cơ trơn (ASMAs) hoặc kháng thể kháng nhân (ANAs) (10-20%); sự có mặt của kháng thể đặc hiệu lên mô, như kháng thể kháng tuyến giáp (10-20%); mức yếu tố dạng thấp (RF) tăng; tăng bilirubin huyết, PT kéo dài, tổng số tế bào tiểu cầu và bạch cầu thấp, mức AST cao hơn mức ALT; các mức alkalin phosphataza (ALP) và GGT tăng; tiểu thùy, với thay đổi tế bào gan thoái biến và tái sinh, và kèm viêm; hoại tử tâm tiểu thùy gan đa số, bất kể phát hiện được hoặc không phát hiện được. Khả năng tiến triển, *ví dụ,* xơ gan, giảm đi, ví dụ, khi cá nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ đối với xơ gan, *ví dụ,* nhiễm viêm gan B mạn tính, hoặc là thất bại trong tiến triển xơ gan hoặc tiến triển xơ gan mức độ ít trầm trọng so với dân cư có cùng yếu tố nguy cơ và không nhận được điều trị như được mô tả ở đây. Thất bại trong tiến triển của bệnh, rối

loạn hoặc tình trạng, hoặc giảm tiến triển của một triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này (*ví dụ*, ít nhất khoảng 10% trên mức độ chấp nhận được về mặt lâm sàng đối với bệnh hoặc rối loạn đó), hoặc ức chế các triệu chứng được làm chậm lại (*ví dụ*, theo ngày, tháng hoặc năm) được sự phòng ngừa hiệu quả đáng kể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh liên quan đến virut viêm gan siêu vi B" hoặc "bệnh liên quan đến HBV," là bệnh hoặc rối loạn mà gây ra bởi, hoặc liên quan đến Nhiễm và/hoặc sao chép HBV. Thuật ngữ "bệnh liên quan đến HBV" bao gồm bệnh, rối loạn hoặc trạng thái mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV. Các ví dụ không giới hạn của bệnh liên quan đến HBV bao gồm, ví dụ, nhiễm virut viêm gan D, viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan.

Theo một phương án, bệnh liên quan đến HBV là nhiễm virut viêm gan D. Virut viêm gan D hoặc virut viêm gan đenta (HDV) là thể sinh bệnh ở người. Tuy nhiên, virut có nhược điểm và phụ thuộc vào chức năng hỗ trợ bắt buộc được cung cấp bởi virut viêm gan siêu vi B (HBV) để truyền; thật vậy, HDV cần nhiễm HBV tồn tại trước hoặc liên quan để trở thành lây nhiễm được và bùng phát, cụ thể là, vỏ virut chứa kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan siêu vi B. HDV có thể dẫn đến các dạng cấp và mạn tính trầm trọng của bệnh gan liên quan đến HBV. Nhiễm virut viêm gan D và/hoặc viêm gan đenta có tính địa phương cao đối với một số quốc gia châu Mỹ, vùng Amazon, và Trung Đông, trong khi sự phổ biến của nó thấp ở các nước công nghiệp hóa, ngoại trừ Địa Trung Hải.

Việc truyền HDV có thể xảy ra hoặc là thông qua nhiễm đồng thời HBV (đồng nhiễm) hoặc bội thêm lên viêm gan B mạn tính hoặc trạng thái mang virut viêm gan siêu vi B (bội nhiễm). Cả bội nhiễm và đồng nhiễm HDV tạo ra sự phức tạp trầm trọng hơn so với chỉ nhiễm HBV. Sự phức tạp này bao gồm khả năng bị suy gan cao đối với nhiễm cấp và tiến triển nhanh thành xơ gan, với khả năng tiến triển ung thư gan cao đối với nhiễm mạn tính. Kết hợp với virut viêm gan siêu vi B, virut viêm gan D có tỷ lệ tử vong cao nhất trong số tất cả các loại nhiễm virut viêm gan, ở 20%.

Theo một phương án, bệnh liên quan đến HBV là viêm gan B cấp tính. Viêm gan B cấp tính bao gồm viêm gan mà kéo dài ít hơn sáu tháng. Triệu chứng cơ bản của viêm gan B cấp tính là mệt mỏi, bệnh biếng ăn, buồn nôn, và nôn. Các giá trị aminotransferaza

rất cao (>1000 U/L) và thường quan sát thấy tăng bilirubin huyết. Các trường hợp nghiêm trọng của viêm gan B cấp tính có thể tiến triển nhanh thành suy gan cấp, biểu hiện là chức năng tổng hợp của gan kém. Điều này thường được xác định là thời gian prothrombin (PT) bằng 16 giây hoặc tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR) bằng 1,5 không có mặt bệnh gan trước đó. Viêm gan B cấp tính có thể trở thành viêm gan B mạn tính.

Theo một phương án, bệnh liên quan đến HBV là viêm gan mạn tính. Viêm gan B mạn tính (CHB) bao gồm viêm gan mà kéo dài hơn sáu tháng. Đối tượng mắc bệnh viêm gan B mạn tính có thể là dung nạp miễn dịch hoặc nhiễm mạn tính không hoạt động không có bất kỳ bằng chứng về bệnh hoạt động, và chúng cũng không có triệu chứng bệnh. Bệnh nhân mắc viêm gan kinh niên, đặc biệt trong trạng thái sao chép, có thể có triệu chứng tương tự với triệu chứng của viêm gan cấp. Sự duy trì nhiễm HBV trong đối tượng CHB là kết quả của ccc ADN của HBV. Theo một phương án, đối tượng mắc CHB là dương tính với HBeAg. Theo một phương án khác, đối tượng mắc CHB là âm tính với HBeAg. Đối tượng mắc CHB có mức huyết thanh của HBV ít hơn khoảng 10^5 và tăng duy trì transaminaza, ví dụ ALT, AST và gamma-glutamyl transferaza. Đối tượng mắc CHB có thể có điểm số sinh thiết gan ít hơn khoảng 4 (*ví dụ,* điểm số hoạt viêm). Ngoài ra, đối tượng mắc CHB có thể có

Theo một phương án, bệnh liên quan đến HBV là viêm gan B bùng phát cấp tính. Đối tượng mắc viêm gan B bùng phát cấp tính có triệu chứng của viêm gan cấp và triệu chứng bổ sung của rối loạn hoặc hôn mê (do suy gan đối với các chất hóa học giải độc gan) và thâm tím hoặc xuất huyết (do thiếu tác nhân làm đông máu).

Đối tượng mắc, *ví dụ,* CHB, có thể tiến triển thành xơ gan. Theo đó, theo một phương án, bệnh liên quan đến HBV là xơ gan. Xơ gan, hoặc chai gan, được xác định về mặt mô học là quá trình lan gan lan tỏa khác biệt ở chỗ chứng xơ hóa (mô liên kết quá xơ) và chuyển đổi cấu trúc gan bình thường thành các cục u cấu trúc bất bình thường.

Đối tượng mắc, *ví dụ,* CHB, có thể tiến triển thành bệnh gan giai đoạn cuối. Theo đó, theo một phương án, bệnh liên quan đến HBV là bệnh gan giai đoạn cuối. Ví dụ, xơ gan có thể tiến triển đến điểm mà cơ thể có thể không còn khả năng bù cho, *ví dụ,* chức năng gan bị giảm, do xơ gan, và dẫn đến, *ví dụ,* triệu chứng tâm thần và thần kinh và suy gan.

Đối tượng mắc, *ví dụ,* CHB, có thể tiến triển thành ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), còn gọi là ung thư gan ác tính. Theo đó, theo một phương án, bệnh liên quan đến HBV là HCC. HCC thường tiến triển trong đối tượng mắc CHB và may be dạng sợi, giả tuyến (sùi vòm họng), đa hình (tế bào khổng lồ) hoặc tế bào làm sạch.

"Rối loạn liên quan đến HDV" hoặc rối loạn liên quan đến virut viêm gan D" là bệnh hoặc rối loạn liên quan đến biểu hiện của HDV. Các rối loạn liên quan đến HDV ví dụ bao gồm, nhiễm virut viêm gan siêu vi B, viêm gan B cấp, viêm gan D cấp; viêm gan D cấp bộc phát; viêm gan D mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; và ung thư biểu mô tế bào gan.

"Lượng có hiệu quả chữa bệnh," như được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao gồm lượng của tác nhân ARNi mà, khi được dùng cho bệnh nhân để điều trị cho đối tượng nhiễm HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV, đủ để có hiệu quả chữa bệnh (*ví dụ*, bằng cách giảm bớt, cải thiện hoặc duy trì bệnh hiện tại hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh). "Lượng có hiệu quả chữa bệnh" có thể thay đổi phụ thuộc vào tác nhân ARNi, cách sử dụng tác nhân này, bệnh và mức độ trầm trọng của nó và tiền sử, độ tuổi, cân nặng, tiền sử gia đình, cấu trúc gen, giai đoạn của tiến trình bệnh trung gian bởi biểu hiện gen của HBV, các kiểu điều trị trước hoặc đồng thời, nếu có, và các đặc tính cá nhân khác của bệnh nhân được điều trị.

"Lượng có hiệu quả phòng bệnh," như được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao gồm lượng của tác nhân ARNi mà, khi được dùng cho đối tượng mà chưa thấy hoặc biểu hiện triệu chứng mắc HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV, nhưng người này có thể bị, là đủ để phòng ngừa hoặc cải thiện bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh. Cải thiện bệnh bao gồm làm chậm quá trình phát triển bệnh hoặc làm giảm mức nghiêm trọng của giai đoạn hậu phát triển bệnh. "Lượng có hiệu quả phòng bệnh" có thể thay đổi tùy thuộc vào tác nhân ARNi, cách sử dụng tác nhân này, mức độ nguy hiểm của bệnh, và tiền sử, độ tuổi, cân nặng và tiền sử gia đình, cấu trúc gen, các kiểu điều trị trước hoặc đồng thời, nếu có, và các đặc tính cá nhân khác của bệnh nhân cần điều trị.

"Lượng có hiệu quả chữa bệnh" hoặc "lượng có hiệu quả phòng bệnh " còn bao gồm lượng tác nhân ARNi mà tạo ra một số hiệu quả cục bộ hoặc toàn thân mong muốn ở tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý áp dụng được cho phép điều trị bất kỳ. Tác nhân ARNi được dùng trong phương pháp theo sáng chế có thể được dùng với lượng đủ để tạo ra tỷ

lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý áp dụng được cho điều trị này.

Thuật ngữ "mẫu," như được sử dụng ở đây, bao gồm tập hợp dịch, tế bào hoặc mô tương tự phân lập từ đối tượng, cũng như dịch, tế bào hoặc mô có trong đối tượng. Ví dụ về các dịch sinh học bao gồm máu, huyết thanh và dịch màng ối, huyết tương, dịch não tủy, dịch mắt, bạch huyết, nước tiểu, nước bọt, và các loại tương tự. Mẫu mô có thể bao gồm mẫu từ các mẫu mô, bộ phận hoặc các vùng được chọn. Ví dụ, các mẫu thử có thể được lấy từ các bộ phận đặc biệt, một phần của các bộ phận đó, hoặc chất lỏng hoặc các tế bào của các bộ phận đó. Theo một số phương án nhất định, các mẫu thử có thể được lấy từ gan (*ví dụ*, gan toàn phần hoặc đoạn nhất định của gan hoặc loại nhất định của tế bào trong gan, như, *ví dụ*, tế bào gan), võng mạc hoặc các phần của võng mạc (*ví dụ*, biểu mô sắc tố), hệ thần kinh trung ương hoặc các phần của hệ thần kinh trung ương (*ví dụ*, não thất hoặc màng mạch), hoặc tuyến tụy hoặc một số tế bào nhất định hoặc các phần của tuyến tụy . Theo một số phương án, "mẫu thử lấy từ đối tượng" đề cập đến dịch não tủy lấy từ đối tượng. Theo phương án được ưu tiên, một "mẫu thử lấy từ đối tượng" có nghĩa là máu và huyết tương được rút ra khỏi đối tượng. Theo các phương án khác, "mẫu thử lấy từ đối tượng" đề cập đến mô gan (thành phần dưới của chúng) hoặc mô võng mạc (thành phần dưới của chúng) được lấy từ đối tượng.

II. Các iARN theo sáng chế

Sáng chế đề xuất iARN mà ức chế biểu hiện của một hoặc nhiều gen HBV. Theo một phương án, tác nhân iARN bao gồm phân tử ribonucleic axit sợi kép (dsARN) để ức chế biểu hiện của gen HBV trong tế bào, như tế bào trong đối tượng, *ví dụ,* động vật có vú, như người mắc bệnh liên quan đến HBV, *ví dụ,* viêm gan B mạn tính. DsARN bao gồm sợi đối nghĩa có vùng bổ sung mà bổ sung cho ít nhất một phần của mARN được tạo thành biểu hiện của gen HBV. Vùng bổ sung có chiều dài khoảng 30 nucleotit hoặc ít hơn (*ví dụ,* có chiều dài khoảng 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, hoặc 18 nucleotit hoặc ít hơn). Khi tiếp xúc với tế bào biểu hiện gen HBV, iARN ức chế biểu hiện của gen HBV bởi ít nhất khoảng 10% như được thử nghiệm bằng, ví dụ, phương pháp PCR hoặc phương pháp trên cơ sở ADN mạch nhánh (bDNA), hoặc bằng phương pháp trên cơ sở protein, như bằng cách phân tích miễn dịch huỳnh quang, sử dụng, ví dụ, kỹ thuật Western Blot hoặc phân tích tế bào theo dòng chảy.

dsARN bao gồm hai sợi ARN mà bổ sung và lai để tạo thành cấu trúc kép dưới

các điều kiện trong đó dsARN sẽ được sử dụng. Một sợi của dsARN (sợi đối nghĩa) bao gồm vùng bổ sung mà cơ bản bổ sung,và thường bổ sung hoàn toàn, cho trình tự đích. Trình tự đích có thể được dẫn xuất từ trình tự của mARN được tạo thành trong quá trình biểu hiện của gen HBV. Sợi còn lại (sợi có nghĩa) bao gồm vùng mà bổ sung cho sợi đối nghĩa, sao cho hai sợi lai và tạo thành cấu trúc kép khi kết hợp dưới các điều kiện thích hợp. Như được mô tả ở bất cứ đâu trong bản mô tả này và như đã được biết đến trong lĩnh vực, các trình tự bổ sung của dsARN cũng có thể được chứa làm các vùng tự bổ sung của phân tử axit nucleic đơn, như ngược lại trên oligonucleotit riêng biệt.

Thông thường, cấu trúc kép có chiều dài nằm trong khoảng từ 15 đến 30 cặp bazơ, *ví dụ,* có chiều dài nằm trong khoảng, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, hoặc 21-22 cặp bazơ. Khoảng và chiều dài làm trung gian cho khoảng và chiều dài được nêu ở trên cũng được coi là một phần của sáng chế.

Tương tự, vùng bổ sung cho trình tự đích có chiều dài nằm trong khoảng từ 15 đến 30 nucleotit, *ví dụ,* có chiều dài nằm trong khoảng 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, hoặc 21-22 nucleotit. Khoảng và chiều dài làm trung gian cho khoảng và chiều dài được nêu ở trên cũng được coi là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án, dsARN có chiều dài nằm trong khoảng từ 15 đến 20 nucleotit, hoặc có chiều dài nằm trong khoảng từ 25 đến 30 nucleotit. Nói chung, dsARN đủ dài để làm nền cho enzym Dicer. Ví dụ, đã được biết đến trong lĩnh vực rằng các dsARN có chiều dài dài hơn khoảng 21-23 nucleotit có thể để làm nền cho Dicer. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực còn có thể nhận ra, vùng của ARN được nhắm đến để phân cắt sẽ thường chủ yếu là một phần của phân tử ARN lớn hơn, thường là phân tử mARN. Khi được đề cập, một "phần" của đích mARN là trình tự liên tục của đích

mARN đủ dài để cho phép nó làm nền cho phân cắt nhắm đến ARNi (*cụ thể là*, phân cắt thông qua đường RISC).

Chuyên gia trong lĩnh vực còn hiểu rằng vùng kép là là phần chức năng chính của dsARN, *ví dụ*, vùng kép nằm trong khoảng khoảng từ 9 đến 36 cặp bazơ, *ví dụ*, khoảng 10-36, 11-36, 12-36, 13-36, 14-36, 15-36, 9-35, 10-35, 11-35, 12-35, 13-35, 14-35, 15-35, 9-34, 10-34, 11-34, 12-34, 13-34, 14-34, 15-34, 9-33, 10-33, 11-33, 12-33, 13-33, 14-33, 15-33, 9-32, 10-32, 11-32, 12-32, 13-32, 14-32, 15-32, 9-31, 10-31, 11-31, 12-31, 13-32, 14-31, 15-31, 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, hoặc 21-22 cặp bazơ. Do đó, theo một phương án, để mở rộng mà được xử lý thành cấu trúc chức năng kép, của *ví dụ*, 15-30 cặp bazơ, mà nhắm đến ARN mong muốn để phân cắt, phân tử ARN hoặc phức hợp phân tử ARN có vùng kép lớn hơn 30 cặp bazơ là dsARN. Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng theo một phương án, miARN là dsARN. Theo phương án khác, dsARN không phải là miARN xảy ra trong tự nhiên. Theo một phương án khác, tác nhân iARN hữu dụng để nhắm đích biểu hiện gen của HBV không được tạo ra trong tế bào đích bằng cách phân cắt dsARN lớn hơn.

DsARN như được mô tả ở đây có thể còn bao gồm một hoặc nhiều nucleotit nhô sợi đơn *ví dụ,* 1, 2, 3, hoặc 4 nucleotit. Các dsARN có ít nhất một nucleotit nhô có thể có tính chất ức chế bất ngờ vượt trội so với các bản sao đầu-cùn của chúng. Phần nhô nucleotit có thể bao gồm hoặc chứa một nucleotit/chất tương tự nucleosit, bao gồm deoxynucleotit/nucleosit. (Các) Phần nhô có thể là trên sợi có nghĩa, sợi đối nghĩa hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Hơn nữa, (các) nucleotit của phần nhô có thể có mặt trên đầu 5', đầu 3' hoặc cả hai đầu của sợi đối nghĩa hoặc sợi có nghĩa của dsARN.

DsARN có thể được tổng hợp bởi phương pháp tiêu chuẩn được biết đến trong lĩnh vực như được nêu ra dưới đây, *ví dụ*, bằng cách sử dụng chất tổng hợp DNA tự động, chất này được bán trên thị trường từ, ví dụ, Biosearch, Applied Biosystems, Inc.

Các hợp chất iARN theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng quy trình hai bước. Thứ nhất, các sợi đơn của phân tử ARN sợi đôi được điều chế riêng biệt. Sau đó,

thành phần các sợi được ủ. Các sợi đơn của hợp chất siARN có thể được điều chế sử dụng việc tổng hợp hữu cơ pha dung dịch hoặc pha rắn hoặc cả hai. Việc tổng hợp hữu cơ đem lại thuận lợi là các sợi oligonucleotit bao gồm các nucleotit không tự nhiên hoặc được cải biến có thể được điều chế một cách dễ dàng. Oligonucleotit sợi đơn theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng việc tổng hợp hữu cơ pha dung dịch hoặc pha rắn hoặc cả hai.

Theo một khía cạnh, dsARN theo sáng chế bao gồm ít nhất hai trình tự nucleotit, trình tự có nghĩa và trình tự đối nghĩa. Sợi có nghĩa được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được đề xuất trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26, và sợi đối nghĩa tương ứng của sợi có nghĩa được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu ở bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26. Theo khía cạnh này, một trong hai trình tự bổ sung cho trình tự còn lại trong hai trình tự, với một trong các trình tự cơ bản bổ sung cho trình tự của mARN được tạo ra trong biểu hiện của gen HBV. Như vậy, theo khía cạnh này, dsARN sẽ bao gồm hai oligonucleotit, khi một oligonucleotit được mô tả là sợi có nghĩa trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26, và oligonucleotit thứ hai được mô tả là sợi đối nghĩa tương ứng của sợi có nghĩa trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26. Theo một phương án, các trình tự bổ sung cơ bản của dsARN được chứa trên các oligonucleotit riêng biệt. Theo phương án khác, các trình tự bổ sung cơ bản của dsARN được chứa trên oligonucleotit đơn.

Cần hiểu rằng, mặc dù một số trong các trình tự trong các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26 được mô tả là các trình tự cải biến và/hoặc liên hợp, ARN của iARN theo sáng chế *ví dụ*, dsARN theo sáng chế, có thể bao gồm bất kỳ một trong số các trình tự được nêu ở các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26 mà không cải biến, không liên hợp, và/hoặc cải biến và/hoặc liên hợp khác với mô tả ở đây.

Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng các dsARN có cấu trúc kép nằm trong khoảng từ 20 và 23 cặp bazơ, *ví dụ,* 21, cặp bazơ được đưa đến là đặc biệt hiệu quả trong việc cảm ứng ARN can thiệp (Elbashir *et al*., *EMBO* 2001, 20:6877-6888). Tuy nhiên, các cấu trúc khác được thấy là cấu trúc kép ARN ngắn hơn hoặc dài hơn cũng có thể có hiệu quả (Chu và Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719; Kim *et al.* (2005) *Nat Biotech* 23:222-226). Theo các phương án được mô tả ở trên, theo bản chất của trình tự

oligonucleotit được đề xuất trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26, dsRN như được mô tả ở đây có thể bao gồm ít nhất một sợi có chiều dài bằng tối thiểu 21 nucleotit. Có thể kỳ vọng một cách hợp lý rằng các cấu trúc kép ngắn hơn có một trong số các trình tự nêu ở bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26 chỉ trừ đi một vài nucleotit trên một hoặc cả hai đầu có thể có hiệu quả tương tự so với các dsARN được mô tả ở trên. Do đó, các dsARN có trình tự bằng ít nhất 15, 16, 17, 18, 19, 20, hoặc hơn nucleotit liền kề được dẫn xuất từ một trong số các tình tự nêu ở bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26, và khác biệt về khả năng của chúng để ức chế biểu hiện của gen HBV bởi không nhiều hơn khoảng 5, 10, 15, 20, 25, hoặc 30 % ức chế từ dsARN chứa trình tự đầy đủ, là bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, các ARN được đề xuất trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26 đồng nhất (các) vị trí trong phiên mã HBV mà dễ phân cắt trung gian bởi RISC. Như vậy, sáng chế còn đề cập đến các iARN mà nhắm đến một trong các vị trí này. Như được sử dụng ở đây, iARN là nhắm đến trong một vị trí cụ thể của bản phiên mã ARN nếu iARN thúc đẩy sự phân cắt của bản phiên mã ở bất kỳ vị trí cụ thể. iARN này thường sẽ bao gồm ít nhất khoảng 15 nucleotit liền kề từ một trong số các tình tự được đề xuất trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26 được kết đôi với trình tự nucleotit bổ sung lấy từ vùng kế tiếp đến trình tự được chọn tronggen HBV.

Trong khi trình tự đích thường có chiều dài nằm trong khoảng 15-30 nucleotit, có sự biến động lớn về tính thích hợp của các trình tự cụ thể trong khoảng này để phân cắt hướng đích của bất kỳ ARN đích được đưa ra. Nhiều loại bao bì phần mềm và hướng dẫn đưa ra ở đây cung cấp hướng dẫn để xác định các trình tự đích tối ưu cho bất kỳ gen đích đưa ra, nhưng tiếp cận thực nghiệm cũng có thể được thực hiện trong đó có "cửa sổ" hoặc "mặt nạ" có kích thước đưa ra (như ví dụ không giới hạn, 21 nucleotit) là nghĩa đen hay nghĩa bóng (bao gồm, *ví dụ*, trong silico) ở trên trình tự ARN đích để xác định trình tự trong phạm vi kích thước có thể dùng làm trình tự đích. Bằng cách di chuyển "cửa sổ" trình tự dần dần một nucleotit xuôi hoặc ngược của vị trí trình tự đích ban đầu, các trình tự đích tiềm năng tiếp theo có thể được xác định, cho đến khi bộ trình tự có thể đầy đủ được xác định đối với bất kỳ kích thước đích đưa ra được lựa chọn. Quá trình

này, kết hợp với tổng hợp hệ thống và thử nghiệm các trình tự xác định (bằng cách sử dụng các thử nghiệm như được mô tả ở đây hoặc như được biết đến trong lĩnh vực) để xác định các trình tự mà thực hiện tối ưu có thể xác định các trình tự ARN, khi nhắm đến tác nhân iARN, trung gian cho sựức chế tốt nhất sự biểu hiện gen đích. Do đó, trong khi các trình tự được xác định, ví dụ, trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26 thể hiện các trình tự đích hiệu quả, hiểu rằng sự tối ưu hóa khác của hiệu quả ức chế có thể thu được bằng cách "di chuyển cửa sổ" dần dần một nucleotit xuôi hoặc ngược của các trình tự được cho đến các trình tự đồng nhất với các đặc tính ức chế bằng hoặc tốt hơn.

Ngoài ra, cần hiểu rằng đối với bất kỳ trình tự ddwowcj xác định, *ví dụ*, trong bảng bất kỳ trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26, tối ưu hóa khác có thể thu được bằng cách hoặc là thêm hoặc loại bỏ theo hệ thống nucleotit để tạo ra các trình tự dài hơn hoặc ngắn hơn và thử các trình tự này được tạo ra bằng cách di chuyển cửa sổ của kích thước dài hơn hoặc ngắn hơn lên hoặc xuống ARN đích từ điểm đó. Một lần nữa, kết hợp nghiên cứu này để tạo ra các đích tiềm năng mới với các thử nghiệm về tính hiệu quả của các iARN dựa trên các trình tự đích trong thử nghiệm ức chế như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và/hoặc như được mô tả ở đây có thể dẫn đến các cải tiến khác về hiệu quả ức chế. Hơn nữa, các trình tự được tối ưu này có thể được điều chỉnh bởi, *ví dụ*, đưa vào nucleotit cải biến như được mô tả ở đây hoặc như được biết đến trong lĩnh vực, thêm hoặc thay đổi ở phần nhô, hoặc các cải biến khác như được biết đến trong lĩnh vực và/hoặc được bàn đến ở đây để tối ưu hóa hơn nữa phân tử (*ví dụ*, làm tăng tính ổn định nhiệt hoặc thời gian bán hủy tuần hoàn, làm tăng tính ổn định nhiệt, tăng cường phân phối qua màng, hướng đến vị trí hoặc loại tế bào cụ thể, làm tăng phản ứng với các enzym đường làm câm, làm tăng giải phóng từ hạt cơ quan nội bào) làm chất ức chế biểu hiện.

iARN như được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều lỗi bắt cặp với trình tự đích. Theo một phương án, iARN như được mô tả ở đây chứa không nhiều hơn 3 lỗi bắt cặp. Nếu sợi đối nghĩa của iARN chứa lỗi bắt cặp với trình tự đích, tốt hơn là khu vực của lỗi bắt cặp không nằm giữa vùng bổ sung. Nếu sợi đối nghĩa của iARN chứa lỗi bắt cặp với trình tự đích, tốt hơn là lỗi bắt cặp được giới hạn trong 5 nucleotit cuối cùng từ hoặc đầu 5' hoặc 3’ của vùng bổ sung. Ví dụ, đối với tác sợi nhân iARN 23 nucleotit mà

bổ sung cho vùng của gen HBV, thường không chứa bất kỳ lỗi bắt cặp trong 13 nucleotit trung tâm. Phương pháp được mô tả ở đây hoặc phương pháp đã biết trong lĩnh vực có thể được dùng để xác định xem iARN chứa lỗi bắt cặp đến trình tự đích có hiệu quả trong ức chế biểu hiện của gen HBV. Xem xét tính hiệu quả của iARN với các lỗi bắt cặp trong ức chế biểu hiện của gen HBV là quan trọng, đặc biệt nếu vùng bổ sung cụ thể trong gen HBV được biết là có biến thể trình tự đa hình với quần thể.

III. Các iARN cải biến theo sáng chế

Theo một phương án, ARN của iARN theo sáng chế *ví dụ*, dsARN, là không cải biến,và không bao gồm, *ví dụ,* các cải biến hóa học và/hoặc liên hợp được biết đến trong lĩnh vực và được mô tả ở đây. Theo phương án khác, ARN của iARN theo sáng chế, *ví dụ*, dsARN, là cải biến hóa học để tăng cường tính ổn định hoặc các đặc điểm có lợi khác. Theo một số phương án của sáng chế, gần như tất cả nucleotit của iARN theo sáng chế là cải biến. Theo các phương án khác theo sáng chế, tất cả các nucleotit của iARN theo sáng chế được cải biến. Các ARNi theo sáng chế trong đó "gần như tất cả các nucleotit được cải biến" lớn hơn nhưng không cải biến hoàn toàn và có thể bao gồm không nhiều hơn 5, 4, 3, 2, hoặc 1 nucleotit không được cải biến.

Axit nucleic được mô tả theo sáng chế có thể được tổng hợp và/hoặc cải biến bằng phương pháp đã xác định trong lĩnh vực, như các phương pháp được mô tả trong "Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn. Các cải biến bao gồm, ví dụ, các cải biến đầu, *ví dụ*, các cải biến ở đầu 5’ (cầu nối phosphoryl hóa, liên hợp, đảo ngược) hoặc các cải biến ở đầu 3' (cầu nối liên hợp, nucleotit ADN, đảo ngược, *v.v.*); các cải biến bazơ, *ví dụ*, thay thế bằng các bazơ làm ổn định, bazơ gây bất ổn định, hoặc bazơ mà bắt cặp bazơ với mục mở rộng của đối tác, loại bỏ bazơ (nucleotit mất đi), hoặc bazơ liên hợp; các cải biến đường (*ví dụ*, ở vị trí 2’ hoặc 4') hoặc thay thế đường; và/hoặc các cải biến mạch chính, bao gồm cải biến hoặc thay thế của cầu nối phosphodieste. Các ví dụ cụ thể của các hợp chất iARN hữu dụng theo các phương án được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở các ARN chứa mạch chính được cải biến hoặc cầu nối liên nucleosit không tự nhiên. Các ARN có mạch chính được cải biến bao gồm, trong số các cái khác, mà không có nguyên tử phospho trong mạch chính. Cho mục đích của sáng chế này, và đôi khi được đề cập trong lĩnh vực kỹ

thuật, các ARN được cải biến mà không có nguyên tử phospho trong mạch chính liên nucleosit của chúng còn có thể được coi là oligonucleosit. Theo một số phương án, iARN được cải biên sẽ có nguyên tử phospho trong mạch chính liên nucleosit của nó.

Mạch chính ARN được cải biến bao gồm, ví dụ, phosphothioat, phosphothioat không đối xứng, phosphorođithioat, phosphotrieste, aminoalkylphosphotrieste, metyl và alkyl phosphonat khác bao gồm 3'-alkylen phosphonat và phosphonat không đối xứng, phosphinat, phosphoramiđat bao gồm 3'-amino phosphoramiđat và aminoalkylphosphoramiđat, thionophosphoramiđat, thionoalkylphosphonat, thionoalkylphosphotrieste, và boranophosphat có cầu nối thường ở đầu 3'-5', chất tương tự được liên kết ở đầu 2'-5' của chúng, và chúng có cực đảo ngược trong đó các cặp đơn vị nucleosit liền nhau được liên kết 3'-5' với 5'-3' hoặc 2'-5' với 5'-2'. Nhiều muối, các muối được trộn và dạng không có axit là cũng được bao gồm.

Các sáng chế Mỹ đại diện mà bàn về việc điều chế các cầu nối chứa phospho trên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sáng chế Mỹ số 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,195; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,316; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; 5,625,050; 6,028,188; 6,124,445; 6,160,109; 6,169,170; 6,172,209; 6, 239,265; 6,277,603; 6,326,199; 6,346,614; 6,444,423; 6,531,590; 6,534,639; 6,608,035; 6,683,167; 6,858,715; 6,867,294; 6,878,805; 7,015,315; 7,041,816; 7,273,933; 7,321,029; và sáng chế Mỹ RE39464, toàn bộ nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Mạch chính ARN được cải biến mà không bao gồm nguyên tử phospho ở đây có mạch chính mà được tạo ra bởi alkyl chuỗi ngắn hoặc cầu nối liên nucleosit xycloalkyl, dị nguyên tử được trộn và alkyl hoặc cầu nối liên nucleosit xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều cầu nối liên nucleosit dị nguyên tử hoặc dị vòng chuỗi ngắn. Chúng bao gồm các chất có cầu nối morpholino (được tạo một phần từ phần đường của nucleosit); khung chính siloxan; khung chính sulfua, sulfoxit và sulfon; khung chính formaxetyl và thioformaxetyl; khung chính metylen formaxetyl và thioformaxetyl; khung chính chứa alken; chứa khung chính sulfamat; khung chính metylenimino và metylenhyđrazino; khung chính sulfonat và sulfonamit; khung chính amit; và các khung chính khác có các

thành phần N, O, S và CH_2.

Các sáng chế Mỹ đại diện đề cập đến chế phẩm chứa oligonucleosit nêu trên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các sáng chế Mỹ số 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,64,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; và, 5,677,439, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án khác, dạng bắt chước ARN thích hợp được dự tính để dùng trong các iARN, trong đó cả cầu nối đường và liên nucleosit, *cụ thể là*, khung chính, của các đơn vị nucleotit được thay thế bởi các nhóm mới. Các đơn vị bazơ được giữ để lai với hợp chất nhắm đến axit nucleic thích hợp. Một hợp chất oligomeric này, dạng bắt chước ARN mà được thể hiện đặc tính lai xuất sắc, được đề cập đến là axit nucleic peptit (PNA). Trong hợp chất PNA, mạch chính đường của ARN được thay thế bởi mạch chính chứa amit, cụ thể là mạch chính aminoetylglyxin. Nucleobazơ được giữ lại và liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với nguyên tử aza nitơ của phần amit của mạch chính. Sáng chế Mỹ tiêu biểu bộc lộ quy trình điều chế hợp chất PNA bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Sáng chế Mỹ số 5,539,082; 5,714,331; và 5,719,262, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo. Các hợp chất PNA thích hợp để dùng trong iARN theo sáng chế được bộc lộ ở, ví dụ, trong Nielsen *et al.*, *Science*, 1991, 254, 1497-1500.

Một số phương án được đặc trưng theo sáng chế bao gồm các ARN với khung chính phosphothioat và oligonucleosit với khung chính dị nguyên tử, và cụ thể là --CH_2--NH--CH_2-, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[được biết đến là khung chính metylen (metylimino) hoặc MMI], --CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- và --N(CH_3)--CH_2--CH_2--[trong đó khung chính phosphodieste tự nhiên được thể hiện là --O--P--O--CH_2--] của bằng sáng chế Mỹ được đề cập ở trên số 5,489,677, và khung chính amit của bằng sáng chế Mỹ số 5,602,240 được đề cập ở trên. Theo một số phương án, các ARN được mô tả ở đây có các cấu trúc mạch chính morpholino theo Sáng chế Mỹ số 5,034,506 được đề cập ở trên.

Các ARN được cải biến còn có thể chứa một hoặc nhiều gốc đường được thế. Các iARN, *ví dụ*, các dsARN, được mô tả ở đây có thể bao gồm một trong số các hợp

chất sau đây ở vị trí 2': OH; F; O-, S-, hoặc N-alkyl; O-, S-, hoặc N-alkenyl; O-, S- hoặc N-alkynyl; hoặc O-alkyl-O-alkyl, trong đó alkyl, alkenyl và alkynyl có thể được thế hoặc không được thế C_1 đến C_{10} alkyl hoặc C_2 đến C_{10} alkenyl và alkynyl. Các cải biến ví dụ thích hợp bao gồm $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, và $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, trong đó n và m là từ 1 đến 10. Theo các phương án khác, các dsARN bao gồm một trong số các hợp chất sau đây ở vị trí 2': C_1 đến C_{10} alkyl được thế, alkyl bậc thấp được thế, alkaryl, aralkyl, O-alkaryl hoặc O-aralkyl, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkaryl, aminoalkylamino, polyalkylamino, silyl được thế, nhóm phân cắt ARN, nhóm báo cáo, nhóm chèn, nhóm làm tăng đặc tính dược động học của iARN, hoặc nhóm làm tăng đặc tính dược lực học của ARNi, và nhóm thế khác có đặc tính tương tự. Theo một số phương án, sự cải biến bao gồm 2'-metoxyetoxy (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, còn được gọi là 2'-O-(2-metoxyetyl) hoặc 2'-MOE)(Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504)*tức là*, nhóm alkoxy-alkoxy. Cải biến ví dụ khác là 2'-đimetylaminooxyetoxy, *cụ thể là*, nhóm $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, còn gọi là 2'-DMAOE, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây, và 2'-đimetylaminoetoxyetoxy (còn được biết đến trong lĩnh vực là 2'-O-đimetylaminoetoxyetyl hoặc 2'-DMAEOE), *cụ thể là*, 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$.

Các cải biến khác bao gồm 2'-metoxy (2'-OCH_3), 2'-aminopropoxy (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) và 2'-flo (2'-F). Các cải biến tương tự còn có thể được thực hiện ở các vị trí khác trên ARN của iARN, đặc biệt là vị trí 3' của đường trên nucleotit đầu 3' hoặc ở các dsARN liên kết 2'-5' và vị trí 5' của nucleotit đầu 5'. Các ARNi còn có thể có nhóm bắt chước đường như gốc xyclobutyl ở vị trí của đường pentofuranosyl. Các sáng chế Mỹ tiêu biểu mà mô tả quy trình điều chế của cấu trúc đường được cải biến này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sáng chế Mỹ các số 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; và 5,700,920, một số trong các tài liệu này thuộc sở hữu chung đối với đơn sáng chế này,. Toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu nêu trên được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

iARN còn có thể bao gồm các cải biến hoặc thay thế nucleobazơ (thường được

đề cập đến trong lĩnh vực đơn giản là "bazơ"). Như được sử dụng ở đây, nucleobazơ "không được cải biến" hoặc "tự nhiên" bao gồm bazơ purin ađenin (A) và guanin (G), và bazơ pyrimiđin tymin (T), xytosin (C) và uraxil (U). Nucleobazơ được cải biến bao gồm các nucleobazơ tổng hợp và tự nhiên khác như deoxy-thymin (dT), 5-metylxytosin (5-me-C), 5-hydroxymetyl xytosin, xanthin, hypoxanthin, 2-aminoadenin, 6-metyl và các dẫn xuất ankyl khác của adenin và guanin, 2-propyl và các dẫn xuất ankyl khác của adenin và guanin, 2-thiouraxil, 2-thiothymin và 2-thioxytosin, 5-halouraxil và xytosin, 5-propynyl uraxil và xytosin, 6-azo uraxil, xytosin và thymin, 5-uraxil (pseudouraxil), 4-thiouraxil, 8-halo, 8-amino, 8-thiol, 8-thioankyl, 8- hydroxyl và adenin và guanin được thế ở vị trí 8 khác , 5-halo, đặc biệt là 5-bromo, 5-triflometyl và uraxil và xytosin được thếở vị trí 5 khác, 7-metylguanin và 7-metyladenin, 8-azaguanin và 8-azaadenin, 7-deazaguanin và 7-daazaadenin và 3-deazaguanin và 3-deazaadenin. Nucleobazơ còn bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong Sáng chế Mỹ số 3,687,808, các hợp chất được bộc lộ trong Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; các hợp chất được bộc lộ trong The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, trang 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, các hợp chất được bộc lộ bởi các hợp chất được bộc lộ bởi Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613, và các hợp chất được bộc lộ bởi Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, trang 289-302, Crooke, S. T. và Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Một số trong các nucleobazơ này đặc biệt là hữu dụng để làm tăng ái lực liên kết của các hợp chất oligome được đặc trưng theo sáng chế. Các hợp chất này bao gồm 5-được thế pyrimiđin, 6-azapyrimiđin và N-2, N-6 và 0-6 được thế purin, bao gồm 2-aminopropylađenin, 5-propynyluraxil và 5-propynylxytosin. Sự thế 5-metylxytosin được thể hiện để làm tăng tính ổn định kép của axit nucleic thêm 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. và Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, trang 276-278) và là sự thế bazơ ví dụ, còn đặc biệt hơn nữa khi được kết hợp với các cải biến đường 2'-O-metoxyetyl.

Các sáng chế Mỹ đại diện đề cập đến chế phẩm chứa một số nucleobazơ được cải biến nhất định được lưu ý trên đây cũng như các nucleobazơ được cải biến khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các sáng chế Mỹ nêu trên số 3,687,808, 4,845,205;

5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121, 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; và 7,495,088, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

ARN của iARN còn có thể được cải biến để bao gồm một hoặc nhiều gốc được hai vòng. "Đường hai vòng" là vòng furanosyl cải biến bởi sự bắc cầu của hai nguyên tử. "Nucleosit hai vòng" ("BNA") là nucleosit có gốc đường bao gồm cầu nối hai nguyên tử cacbon của vòng đường, nhờ đó tạo thành hệ vòng hai vòng. Theo một số phương án nhất định, cầu nối 4′-cacbon và 2′-cacbon của vòng đường. Do đó, theo một số phương án tác nhân theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều axit nucleic khóa (LNA). Axit nucleic khóa là nucleotit có gốc riboza được cải biến trong đó gốc riboza bao gồm kết nối thêm nối các cacbon 2' và 4'. Nói cách khác, LNA là nucleotit bao gồm gốc đường hai vòng bao gồm cầu 4'-CH2-O-2'. Cấu trúc này "khóa" một cách hiệu quả riboza trong thể cấu tạo nội cấu trúc 3'. Việc thêm axit nucleic khóa vào siARN thể hiện làm tăng tính ổn định của siARN trong huyết thanh, và giảm tác động không nhắm đích (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) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193). Các ví dụ của nucleosit hai vòng để dùng trong polynucleotit theo sáng chế bao gồm không giới hạn nucleosit bao gồm cầu giữa các nguyên tử vòng ribosyl 4′ và 2′. Theo một số phương án nhất định, tác nhân polynucleotit đối nghĩa theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều nucleosit hai vòng bao gồm cầu 4′ đến 2′. Các ví dụ của nucleosit hai vòng được bắc cầu 4′ đến 2′ này, bao gồm nhưng không giới hạn ở 4′-(CH2)—O-2′ (LNA); 4′-(CH2)—S-2′; 4′-(CH2)2—O-2′ (ENA); 4′-CH(CH3)—O-2′ (còn gọi là "etyl ràng" hoặc "cEt") và 4′-CH(CH2OCH3)—O-2′ (và các chất tương tự của chúng; xem, *ví dụ*, Sáng chế Mỹ số 7,399,845); 4′-C(CH3)(CH3)—O-2′ (và các chất tương tự của chúng; xem *ví dụ*, Sáng chế Mỹ số 8,278,283); 4′-CH2—N(OCH3)-2′ (và các chất tương tự của chúng; xem *ví dụ*, Sáng chế Mỹ số 8,278,425); 4′-CH2—O—N(CH3)-2′ (xem, ví dụ, Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2004/0171570); 4′-CH2—N(R)—O-2′, trong đó R là H, C1-C12 alkyl, hoặc nhóm bảo vệ (xem, *ví dụ*, Sáng chế Mỹ số 7,427,672); 4′-CH2—C(H)(CH3)-2′ (xem, *ví dụ*, Chattopadhyaya *et al., J. Org. Chem.*,

2009, 74, 118-134); và 4′-CH2—C(=CH2)-2′ (và các chất tương tự của chúng; xem, *ví dụ*, Sáng chế Mỹ số 8,278,426). Toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu nêu trên được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Các Sáng chế Mỹ và đơn sáng chế Mỹ đại diện mà bàn về việc điều chế nucleotit của axit nucleic khóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sáng chế sau đây: Sáng chế Mỹ số 6,268,490; 6,525,191; 6,670,461; 6,770,748; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,034,133;7,084,125; 7,399,845; 7,427,672; 7,569,686; 7,741,457; 8,022,193; 8,030,467; 8,278,425; 8,278,426; 8,278,283; US 2008/0039618; và US 2009/0012281, toàn bộ nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Bất kỳ trong số các nucleosit hai vòng nêu trên có thể được điều chế có một hoặc nhiều cấu hình đường hóa học lập thể bao gồm ví dụ α-L-ribofuranoza và β-D-ribofuranoza (xem WO 99/14226).

ARN của iARN còn có thể được cải biến để bao gồm một hoặc nhiều etyl nucleotit buộc. Như được sử dụng ở đây, "etyl nucleotit buộc" hoặc "cEt" là axit nucleic khóa bao gồm gốc đường hai vòng bao gồm cầu 4'-CH(CH3)-0-2'. Theo một phương án, etyl nucleotit buộc là trong cấu hình S ở đây được gọi là "S-cEt."

iARN theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều "nucleotit giới hạn cấu hình" ("CRN"). CRN là các chất tương tự nucleotit có liên kết nối cacbon C2' và C4'của riboza hoặc cacbon C3 và C5′ của riboza. CRN khóa vòng riboza vào cấu hình ổn định và làm tăng ái lực lai vào mARN. Liên kết có chiều dài đủ để đặt oxy ở vị trí tối ưu để tính ổn định và ái lực tạo ra ít nếp nhỏ trên vòng riboza.

Các công bố đại diện mà mô tả sự điều chế của một số trong các CRN nêu trên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2013/0190383; và Công bố đơn PCT số WO 2013/036868, toàn bộ nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Một hoặc nhiều trong số nucleotit của iARN theo sáng chế có thể còn bao gồm nucleotit được thế hydroxymetyl. "Nucleotit được thế hydroxymetyl" là 2'-3'-seco-nucleotit không vòng, còn gọi là "axit nucleic không khóa" ("UNA") modification.

Công bố đơn Mỹ đại diện mà mô tả việ điều chế UNA bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Sáng chế Mỹ số 8,314,227; và Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2013/0096289;

2013/0011922; và 2011/0313020, toàn bộ nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các cải biến làm ổn định tiềm năng cho các đầu của phân tử ARN có thể bao gồm N- (axetylaminocaproyl)-4-hyđroxyprolinol (Hyp-C6-NHAc), N-(caproyl-4-hyđroxyprolinol (Hyp-C6), N-(axetyl-4-hyđroxyprolinol (Hyp-NHAc), tymiđin-2'-0-đeoxytymiđin (ete), N-(aminocaproyl)-4-hyđroxyprolinol (Hyp-C6-amino), 2-đocosanoyl-uriđin-3"- phosphat, dT bazơ đảo ngược (idT) và các hợp chất khác. Bộc lộ của cải biến này có thể tìm thấy trong Công bố đơn PCT số WO 2011/005861.

Các cải biến khác của nucleotit của iARN theo sáng chế bao gồm 5' phosphat hoặc nhóm bắt chước 5' phosphat, *ví dụ,* phosphat đầu 5' hoặc nhóm bắt chước phosphat trên sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi. Các chước phosphat thích hợp được bộc trong, ví dụ Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2012/0157511, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

A. Các iARN được cải biến bao gồm các bản mẫu theo sáng chế

Theo một số khía cạnh nhất định theo sáng chế, tác nhân ARNi sợi kép theo sáng chế bao gồm các tác nhân có cải biến hóa học như được bộc lộ, ví dụ, trong WO 2013/075035, nộp ngày 16/11/2012, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Như được thể hiện ở đây và trong công bố đơn PCT số WO 2013/075035, kết quả cao có thể thu được bằng cách đưa một hoặc nhiều bản mẫu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp vào sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi, đặc biệt ở hoặc gần vị trí phân cắt. Theo một số phương án, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi có thể còn được cải biến hoàn toàn. Việc đưa các kiểu này vào làm gián đoạn bản mẫu cải biến, nếu có, của sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa. Tác nhân ARNi có thể tùy ý liên hợp với phối tử dẫn xuất GalNAc, ví dụ trên sợi có nghĩa. Tác nhân ARNi thu được thể hiện hoạt tính gen câm cao.

Đặc biệt hơn, phát hiện ra một cách ngạc nhiên rằng khi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi sợi đôi được cải biến hoàn toàn để có một hoặc nhiều kiểu trong ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp ở hoặc gần vị trí phân cắt của ít nhất một sợi của tác nhân ARNi, hoạt tính gen câm của tác nhân ARNi được nâng cao hơn.

Theo đó, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi sợi kép có khả năng ức chế biểu hiện của gen đích (*tức là*, gen HBV) *trong cơ thể*. Tác nhân ARNi bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa. Mỗi sợi của tác nhân ARNi có thể có chiều dài nằm trong khoảng 12-30 nucleotit. Ví dụ, mỗi sợi có thể có chiều dài nằm trong khoảng 14-30 nucleotit, có chiều dài 17-30 nucleotit, có chiều dài 25-30 nucleotit, có chiều dài 27-30 nucleotit, có chiều dài 17-23 nucleotit, có chiều dài 17-21 nucleotit, có chiều dài 17-19 nucleotit, có chiều dài 19-25 nucleotit, có chiều dài 19-23 nucleotit , có chiều dài 19-21 nucleotit , có chiều dài 21-25 nucleotit, hoặc có chiều dài 21-23 nucleotit.

Sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa chủ yếu tạo thành ARN sợi kép ("dsARN"), còn được đề cập đến trong bản mô tả này là "tác nhân ARNi." Vùng kép của tác nhân ARNi có thể có chiều dài 12-30 cặp nucleotit. Ví dụ, vùng kép có thể có chiều dài 14-30 cặp nucleotit, có chiều dài 17-30 cặp nucleotit, có chiều dài 27-30 cặp nucleotit, có chiều dài 17 - 23 cặp nucleotit, có chiều dài 17-21 cặp nucleotit, có chiều dài 17-19 cặp nucleotit, có chiều dài 19-25 cặp nucleotit, có chiều dài 19-23 cặp nucleotit, có chiều dài 19- 21 cặp nucleotit, có chiều dài 21-25 cặp nucleotit , hoặc có chiều dài 21-23 cặp nucleotit. Trong ví dụ khác, vùng kép được chọn từ chiều dài 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, và 27 nucleotit.

Theo một phương án, tác nhân ARNi có thể chứa một hoặc nhiều vùng nhô và/hoặc nhóm mũ ở đầu 3', đầu 5', hoặc cả hai đầu của một hoặc cả hai sợi. Phần nhô có thể có chiều dài 1-6 nucleotit, ví dụ có chiều dài 2-6 nucleotit, có chiều dài 1-5 nucleotit, có chiều dài 2-5 nucleotit, có chiều dài 1-4 nucleotit, có chiều dài 2-4 nucleotit, có chiều dài 1-3 nucleotit, có chiều dài 2-3 nucleotit, hoặc có chiều dài 1-2 nucleotit. Phần nhô có thể là do một sợi dài hơn sợi kia, hoặc do hai sợi dài như nhau bị chéo nhau. Phần nhô có thể tạo ra sự không cân xứng với mARN đích hoặc có thể bổ sung cho các trình tự gen được nhắm đến hoặc có thể là các trình tự khác. Các sợi thứ nhất và thứ hai còn có thể được nối, *ví dụ*, bởi bazơ bổ sung để tạo cấu trúc kẹp tóc, hoặc bởi liên kết không bazơ khác.

Theo một phương án, mỗi nucleotit trong vùng nhô của tác nhân ARNi có thể độc lập được cải biến hoặc nucleotit không cải biến bao gồm, nhưng không giới hạn ở đường 2' được cải biến, như, 2-F, 2'-Ometyl, thymidin (T), 2`-O-metoxyetyl-5-metyluridin (Teo), 2`-O-metoxyetyladenosin (Aeo), 2`-O-metoxyetyl-5-metylxytidin

(m5Ceo), và tổ hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ, TT có thể là trình tự nhô cho một trong các đầu trên một trong các sợi. Phần nhô có thể tạo ra sự không cân xứng với mARN đích hoặc có thể bổ sung cho các trình tự gen được nhắm đến hoặc có thể là các trình tự khác.

Phần nhô 5' hoặc 3' ở sợi có nghĩa, sợi đối nghĩa hoặc cả hai sợi của tác nhân ARNi có thể được phosphoryl hóa. Theo một số phương án, (các) vùng nhô chứa hai nucleotit có phosphothioat giữa hai nucleotit, khi hai nucleotit có thể giống hoặc khác nhau. Theo một phương án, phần nhô có mặt ở đầu 3' của sợi có nghĩa, sợi đối nghĩa, hoặc cả hai sợi. Theo một phương án, đầu nhô 3' có mặt ở sợi đối nghĩa. Theo một phương án, đầu nhô 3' có mặt ở sợi có nghĩa.

Tác nhân ARNi có thể chứa chỉ một đầu nhô, mà có thể làm tăng hoạt tính tương hỗ của ARNi, mà không ảnh hưởng đến sựổn định toàn bộ. Ví dụ, phần nhô sợi đơn có thể có thể nằm ở đầu 3' của sợi có nghĩa hoặc, tùy ý, ở đầu 3' của sợi đối nghĩa. ARNi có thể còn có đầu cụt, nằm ở đầu 5' của sợi đối nghĩa (hoặc đầu 3' của sợi có nghĩa) hoặc *ngược lại*. Thông thường, sợi đối nghĩa của ARNi có nucleotit nhô ở đầu 3', và đầu 5' là cụt. Ngoài phạm vi lý thuyết, đầu cụt không đối xứng ở đầu 5' của sợi đối nghĩa và phần nhô ở đầu 3' của sợi đối nghĩa giúp sợi dẫn hướng nạp vào trong quá trình RISC.

Theo một phương án, tác nhân ARNi là đoạn cụt đầu đôi có chiều dài 19 nucleotit, trong đó sợi có nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến 2'-F trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 7, 8, 9 từ đầu 5'. Sợi đối nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến ở 2'-O-metyl trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 11, 12, 13 từ đầu 5'.

Theo phương án khác, tác nhân ARNi là đoạn cụt đầu đôi có chiều dài 20 nucleotit, trong đó sợi có nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến 2'-F trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 8, 9, 10 từ đầu 5'. Sợi đối nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến ở 2'-O-metyl trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 11, 12, 13 từ đầu 5'.

Theo phương án khác nữa, tác nhân ARNi là đoạn cụt đầu đôi có chiều dài 21 nucleotit, trong đó sợi có nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến 2'-F trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 9, 10, 11 từ đầu 5'. Sợi đối nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến ở 2'-O-metyl trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 11, 12, 13 từ đầu 5'.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm sợi có nghĩa có 21 nucleotit và sợi

đối nghĩa có 23 nucleotit, trong đó sợi có nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến 2'-F trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 9, 10, 11 từ đầu 5'; sợi đối nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong ba cải biến ở 2'-O-metyl trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 11, 12, 13 từ đầu 5', trong đó một đầu của tác nhân ARNi là cụt, trong khi đầu còn lại có 2 nucleotit nhô. Tốt hơn là, 2 nucleotit nhô là ở đầu 3' của sợi đối nghĩa.

Khi 2 nucleotit nhô là ở đầu 3' của sợi đối nghĩa, có thể có hai kết nối phosphothioat liên nucleotit giữa ba nucleotit đầu, trong đó hai trong ba nucleotit là nucleotit nhô, và nucleotit thứ ba là nucleotit bắt cặp tiếp theo nucleotit nhô. Theo một phương án, tác nhân ARNi còn có hai kết nối phosphothioat liên nucleotit giữa ba nucleotit đầu ửa ả đầu 5' của sợi có nghĩa và ở đầu 5' của sợi đối nghĩa. Theo một phương án, mỗi nucleotit trong sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi, bao gồm nucleotit là một phần của kiểu là nucleotit cải biến. Theo một phương án mỗi đuôi độc lập được cải biến bằng 2'-O-metyl hoặc 3'-flo, *ví dụ,* theo môtip xen kẽ. Tùy ý, tác nhân ARNi còn bao gồm phối tử (tốt hơn là $GalNAc_3$).

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa, trong đó sợi có nghĩa có chiều dài nằm trong khoảng 25-30 gốc nucleotit, trong đó bắt đầu từ nucleotit đầu 5' (vị trí 1) vị trí 1 đến 23 của sợi thứ nhất bao gồm ít nhất 8 ribonucleotit; sợi đối nghĩa có chiều dài nằm trong khoảng 36-66 gốc nucleotit và, bắt đầu từ nucleotit đầu 3' , bao gồm ít nhất 8 ribonucleotit ở vị trí bắt cặp với vị trí 1- 23 của sợi có nghĩa để tạo thành sợi kép; trong đó ít nhất nucleotit đầu 3' của sợi đối nghĩa không bắt cặp với sợi có nghĩa, và lên đến 6 nucleotit đầu 3' liên tiếp không bắt cặp với sợi có nghĩa, nhờ đó tạo thành phần nhô sợi đơn 3' có 1-6 nucleotit; trong đó đầu 5' của sợi đối nghĩa bao gồm từ 10-30 nucleotit liên tiếp mà không bắt cặp với sợi có nghĩa, nhờ đó tạo thành phần nhô 5' sợi đơn có 10-30 nucleotit; trong đó ít nhất nucleotit đầu 5' và đầu 3' của sợi có nghĩa là bazơ bắt cặp với nucleotit của sợi đối nghĩa khi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa được sắp thẳng hàng để bổ sung tối đa, nhờ đó tạo thành vùng cơ bản kép giữa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa; và sợi đối nghĩa bổ sung đủ cho ARN đích dọc theo ít nhất 19 ribonucleotit của chiều dài sợi đối nghĩa để giảm biểu hiện gen đích khi axit nucleic sợi đôi được đưa vào tế bào của động vật có vú; và trong đó sợi có nghĩa chứa ít nhất một kiểu trong số ba cải biến 2'-F trên ba nucleotit liên tiếp, khi ít nhất một trong số các kiểu xảy ra ở hoặc gần vị trí phân cắt. Sợi đối nghĩa chứa ít nhất một kiểu

trong ba cải biến ở 2'-O-metyl trên ba nucleotit liên tiếp ở hoặc gần vị trí phân cắt.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa, trong đó tác nhân ARNi bao gồm sợi thứ nhất có chiều dài ít nhất là 25 và nhiều nhất 29 nucleotit và sợi thứ hai có chiều dài nhiều nhất là 30 nucleotit với ít nhất một kiểu trong ba cải biến ở 2'-O-metyl trên ba nucleotit liên tiếp ở vị trí 11, 12, 13 từ đầu 5'; trong đó đầu 3' của sợi thứ nhất và đầu 5' của sợi thứ hai tạo thành đầu cụt và sợi thứ hai có 1-4 nucleotit ở đầu 3' của nó dài hơn sợi thứ nhất, trong đó vùng kép có chiều dài ít nhất 25 nucleotit, và sợi thứ hai bổ sung đủ cho mARN đích dọc theo chiều dài ít nhất 19 nucleotit của sợi thứ hai để làm giảm sự biểu hiện gen đích khi tác nhân ARNi được đưa vào tế bào của động vật có vú, và trong đó phân cắt dicer của tác nhân ARNi ưu tiên là tạo ra trong siARN bao gồm đầu 3' của sợi thứ hai, nhờ đó làm giảm sự biểu hiện của gen đích ở động vật có vú. Tùy ý, tác nhân ARNi còn bao gồm phối tử.

Theo một phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARNi chứa ít nhất một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, khi một trong các kiểu xảy ra ở vị trí phân cắt trong sợi có nghĩa.

Theo một phương án, sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi còn có thể chứa ít nhất một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, khi một trong số các kiểu xảy ra trên hoặc gần vị trí phân cắt trong sợi đối nghĩa.

Đối với tác nhân ARNi có vùng kép có chiều dài nằm trong khoảng 17-23 nucleotit, vị trí phân cắt của sợi đối nghĩa thường xung quanh các vị trí 10, 11 và 12 từ đầu 5'. Do đó một môtip trong ba cải biến giống nhau có thể xuất hiện ở các vị trí 9, 10, 11; các vị trí 10, 11, 12; các vị trí 11, 12, 13; các vị trí 12, 13, 14; hoặc các vị trí 13, 14, 15 của sợi đối nghĩa, tính từ nucleotit thứ nhất từ đầu 5' của sợi đối nghĩa, hoặc, tính từ nucleotit bắt cặp thứ nhất trong vùng sợi kép từ đầu 5' của sợi đối nghĩa. Vị trí phân cắt trong sợi đối nghĩa có thể còn có thể thay đổi theo chiều dài của vùng kép của ARNi từ đầu 5'.

Sợi có nghĩa của tác nhân ARNi có thể chứa ít nhất một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp ở vị trí phân cắt của sợi; và sợi đối nghĩa có thể có ít nhất một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp ở hoặc gần vị trí phân cắt của sợi. Khi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành dsARN kép, sợi có nghĩa

và sợi đối nghĩa có thể sắp thẳng hàng sao cho một môtip trong số ba nucleotit trước đó sợi có nghĩa và một môtip trong số ba nucleotit trước đó sợi đối nghĩa có ít nhất một trùng lặp nucleotit, *cụ thể là*, ít nhất một trong số ba nucleotit của môtip trong sợi có nghĩa tạo thành cặp bazơ với ít nhất một trong số ba nucleotit của môtip trong sợi đối nghĩa. Tùy ý, ít nhất hai nucleotit có thể trùng lặp, hoặc cả ba nucleotit có thể trùng lặp.

Theo một phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARNi có thể chứa nhiều hơn một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp. Kiểu thứ nhất có thể xảy ra ở hoặc gần vị trí phân cắt của sợi và kiểu còn lại có thể là cải biến cánh. Thuật ngữ "cải biến cánh" ở đây đề cập đến kiểu xảy ra ở phần khác của sợi mà tách biệt với kiểu ở hoặc gần vị trí phân cắt của cùng sợi. Cải biến cánh hoặc là liền kề với kiểu thứ nhất hoặc tách biệt bởi ít nhất một hoặc nhiều nucleotit. Khi kiểu liền kề ngay với mỗi kiểu khác sau đó hóa học của kiểu phân biệt với nhau và khi kiểu tách biệt với một hoặc nhiều nucleotit so với hóa học có thể giống hoặc khác nhau. Hai hoặc nhiều cải biến cánh có thể có mặt. Ví dụ, khi hai cải biến cánh có mặt, mỗi cải biến cánh có thể xảy ra ở một đầu so với kiểu thứ nhất mà ở hoặc gần vị trí phân cắt hoặc trên một trong các bên của kiểu dẫn.

Giống như sợi có nghĩa, sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi có thể chứa nhiều hơn một kiểu của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, với ít nhất một trong số các kiểu xảy ra ở hoặc gần vị trí phân cắt của sợi. Sợi đối nghĩa này có thể còn chứa một hoặc nhiều cải biến cánh trong xếp hàng tương tự với cải biến cánh có thể có mặt trên sợi có nghĩa.

Theo một phương án, cải biến cánh trên sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi thường không bao gồm một hoặc hai nucleotit đầu thứ nhất ở đầu 3', đầu 5' hoặc cả hai đầu của sợi.

Theo phương án khác, cải biến cánh trên sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi thường không bao gồm một hoặc hai nucleotit bắt cặp thứ nhất trong vùng kép ở đầu 3', đầu 5' hoặc cả hai đầu của sợi.

Khi mỗi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi chứa ít nhất một cải biến cánh, cải biến cánh có thểở trên cùng đầu của vùng kép, và có trùng lặp của một, hai hoặc ba nucleotit.

Khi mỗi sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi chứa ít nhất hai cải biến cánh, sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể sắp thẳng hàng sao cho một trong hai cải biến từ một sợi ở trên một đầu của vùng kép, có trùng lặp của một, hai hoặc ba nucleotit; một trong hai cải biến từ một sợi ở trên đầu còn lại của vùng kép, có trùng lặp của một, hai hoặc ba nucleotit; hai cải biến từ một sợi ở trên mỗi bên của kiểu dẫn, có trùng lặp của một, hai hoặc ba nucleotit trong vùng kép.

Theo một phương án, mỗi nucleotit trong sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của tác nhân ARNi, bao gồm nucleotit mà một phần của kiểu, có thể được cải biến. Mỗi nucleotit có thể được cải biến bằng cải biến giống hoặc khác nhau mà có thể bao gồm một hoặc nhiều thay thế của một hoặc cả hai oxy phosphat không liên kết và/hoặc của một hoặc nhiều oxy phosphat liên kết; thay thế thành phần của đường riboza, *ví dụ*, của 2′ hyđroxyl trên đường riboza; toàn bộ thay thế của gốc phosphat với các liên kết "đephospho"; cải biến hoặc thay thế bazơ có trong tự nhiên; và thay thế hoặc cải biến khung chính riboza-phosphat.

Do axit nucleic là polyme nhóm phụ, nhiều cải biến xuất hiện ở vị trí lặp lại trong axit nucleic, *ví dụ*, cải biến của bazơ, hoặc gốc phosphat, hoặc O không liên kết của gốc phosphat. Trong một số trường hợp cải biến sẽ xảy ra ở tất cả các vị trí đối tượng trong axit nucleic nhưng trong nhiều trường hợp sẽ không như vậy. Ví dụ, cải biến có thể chỉ xảy ra ở vị trí đầu 3' hoặc 5', có thể chỉ xảy ra trong vùng đầu, *ví dụ,* ở vị trí trên nucleotit đầu hoặc ở 2, 3, 4, 5, hoặc 10 nucleotit cuối của sợi. Cải biến có thể xảy ra trong vùng sợi kép, vùng sợi đơn, hoặc trong cả hai. Cải biến có thể xảy ra chỉ trong vùng sợi kép của ARN hoặc có thể chỉ xảy ra trong vùng sợi đơn của ARN. Ví dụ, cải biến phosphothioat ở vị trí O không liên kết có thể chỉ xảy ra ở một hoặc cả hai đầu, có thể chỉ xảy ra trong vùng đầu, *ví dụ*, ở vị trí trên nucleotit đầu hoặc trong 2, 3, 4, 5, hoặc 10 nucleotit cuối của sợi, hoặc có thể xảy ra trong vùng sợi kép và vùng sợi đơn, đặc biệt là ở đầu. Các đầu hoặc đầu 5' có thể được phosphoryl hóa.

Có thể, *ví dụ*, để làm tăng tính ổn định, đưa các bazơ cụ thể vào các phần nhô, hoặc đưa vào nucleotit cải biến hoặc thay thế nucleotit, trong các phần nhô sợi đơn, *ví dụ*, trong phần nhô ở đầu 5' hoặc 3', hoặc trong cả hai. Ví dụ, có thể mong muốn bao gồm purin nucleotit trong phần nhô. Theo một số phương án tất cả hoặc một số bazơ trong phần nhô ở đầu 3' hoặc 5' có thể được cải biến, *ví dụ*, bằng cải biến được mô tả ở

đây. Các cải biến có thể bao gồm, *ví dụ*, sử dụng các cải biến ở vị trí 2' của đường riboza với các cải biến đã được biết đến trong lĩnh vực, *ví dụ*, sử dụng deoxyribonucleotit, 2'-deoxy-2'-flo (2'-F) hoặc 2'-O-metyl được cải biến thay vì đường ribo của nucleobazơ, và các cải biến trong nhóm phosphat, *ví dụ*, các cải biến phosphothioat. Các phần nhô cần phải tương đồng với trình tự đích.

Theo một phương án, mỗi gốc của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa được cải biến độc lập với LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-metoxyetyl, 2'- O-metyl, 2'-O-alyl, 2'-C- alyl, 2'-deoxy, 2'-hydroxyl, hoặc 2'-flo. Các sợi có thể chứa nhiều hơn một cải biến. Theo một phương án, mỗi phần dư của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập được cải biến với 2'- O-metyl hoặc 2'-flo.

Ít nhất hai cải biến khác nhau thường có mặt trên sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa. Hai cải biến này có thể là các cải biến 2'- O-metyl hoặc 2'-flo, hoặc cải biến khác.

Theo một phương án, N_a và/hoặc N_b bao gồm các cải biến của bản mẫu thay thế. Thuật ngữ "bản mẫu thay thế" như được sử dụng ở đây đề cập đến kiểu có một hoặc nhiều cải biến, mỗi cải biến xảy ra trên các nucleotit thay thế của một sợi. Nucleotit thay thế có thể đề cập đến một trên mỗi nucleotit khác hoặc một trên mỗi ba nucleotit, hoặc mẫu tương tự. Ví dụ, nếu mỗi A, B và C thể hiện một kiểu cải biến cho nucleotit, bản mẫu thay thế có thể là "ABABABABABAB...," "AABBAABBAABB...," "AABAABAABAAB...," "AAABAAABAAAB...," "AAABBBAAABBB...," hoặc "ABCABCABCABC...," *v.v.*.

Loại của các cải biến có chứa trong mẫu thay thế có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ, nếu mỗi A, B, C, D thể hiện một kiểu cải biến trên nucleotit, mẫu thay thế, *tức là*, các cải biến trên mỗi nucleotit cách nhau, có thể giống, nhưng mỗi trong số sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa có thể được chọn từ một số khả năng cải biến trong bản mẫu thay thế như "ABABAB...", "ACACAC..." "BDBDBD..." hoặc "CDCDCD...," *v.v.*.

Theo một phương án, tác nhân ARNi theo sáng chế bao gồm cải biến bản mẫu cho mẫu xen kẽ trên sợi có nghĩa so với cải biến bản mẫu cho mẫu xen kẽ trên sợi đối nghĩa được thay đổi. Việc thay đổi có thể với nhóm được cải biến như vậy của nucleotit của sợi có nghĩa tương ứng với nhóm được cải biến khác của các nucleotit của sợi đối nghĩa và *ngược lại*. Ví dụ, sợi có nghĩa khi bắt cặp với sợi đối nghĩa trong dsARN kép,

mẫu xen kẽ trong sợi có nghĩa có thể bắt đầu với "ABABAB" từ 5'-3' của sợi và mẫu xen kẽ trong sợi đối nghĩa có thể bắt đầu với "BABABA" từ 5'-3'của sợi trong vùng kép. Theo ví dụ khác, mẫu xen kẽ trong sợi có nghĩa có thể bắt đầu với "AABBAABB" từ 5'-3' của sợi và mẫu xen kẽ trong sợi đối nghĩa có thể bắt đầu với "BBAABBAA" từ 5'-3' của sợi trong vùng kép, do đó có sự thay đổi hoàn toàn hoặc một phần của các bản mẫu cải biến giữa sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm kiểu của môtip xen kẽ của cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-F trên sợi có nghĩa ban đầu có thay đổi so với kiểu của môtip xen kẽ của cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-F trên sợi đối nghĩa ban đầu, *cụ thể là*, 2'-O-metyl nucleotit cải biến trên sợi có nghĩa cặp bazơ với 2'-F nucleotit cải biến trên sợi đối nghĩa và ngược lại. Vị trí 1 của sợi có nghĩa có thể bắt đầu với cải biến ở 2'-F, và vị trí 1 của sợi đối nghĩa có thể bắt đầu với cải biến 2'- O-metyl.

Sự xuất hiện của một hoặc nhiều kiểu của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp với sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa làm gián đoạn bản mẫu cải biến ban đầu có mặt trong sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa. Sự gián đoạn này của cải biến bản mẫu của sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa bằng việc cho vào một hoặc nhiều kiểu của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp với sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa tăng cường một cách đáng ngạc nhiên hoạt tính làm im lặng gen đối với gen mục tiêu.

Theo một phương án, khi môtip của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp được đưa vào sợi bất kỳ, sự cải biến của nucleotit ở gần môtip này là sự cải biến khác với sự cải biến của môtip này. Ví dụ, phần của trình tự chứa môtip là "...N_aYYYN_b...," khi "Y" thể hiện cải biến của môtip ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, và "N_a" và "N_b" thể hiện cải biến cho nucleotit tiếp theo môtip "YYY" khác với cải biến của Y, và khi N_a và N_b có thể là các cải biến giống hoặc khác nhau. Tùy ý, N_a và/hoặc N_b có thể có mặt hoặc không khi có mặt cải biến cánh.

Tác nhân ARNi có thể còn bao gồm ít nhất một kết nối phosphothioat hoặc metylphosphonat liên nucleotit. Cải biến cầu nối phosphothioat hoặc metylphosphonat liên nucleotit có thể xảy ra trên nucleotit bất kỳ của sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa hoặc cả hai sợi ở vị trí bất kỳ của sợi. Ví dụ, cải biến kết nối liên nucleotit có thể xảy ra trên mỗi nucleotit trước đó sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa; mỗi cải biến kết nối liên nucleotit có thể xảy ra trong mẫu thay thế trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa; hoặc

sợi có nghĩa hoặc sợi đối nghĩa có thể chứa cả cải biến kết nối liên nucleotit trong bản mẫu xen kẽ. Mẫu thay thế của cải biến kết nối liên nucleotit trước đó sợi có nghĩa có thể giống hoặc khác nhau so với sợi đối nghĩa, và mẫu thay thế của cải biến kết nối liên nucleotit trước đó sợi có nghĩa có thể có thay đổi so với mẫu thay thế của cải biến kết nối liên nucleotit trước đó sợi đối nghĩa. Theo một phương án, tác nhân ARNi sợi kép bao gồm 6-8 cầu nối liên internucleotit phosphothioat. Theo một phương án, sợi đối nghĩa bao gồm hai kết nối phosphothioat liên nucleotit ở đầu 5' và hai kết nối phosphothioat liên nucleotit ở đầu 3', và sợi có nghĩa bao gồm ít nhất hai kết nối phosphothioat liên nucleotit ở một trong hai đầu 5' hoặc đầu 3'.

Theo một phương án, ARNi bao gồm cải biến kết nối phosphothioat hoặc metylphosphonat liên nucleotit trong vùng nhô. Ví dụ, vùng nhô có thể chưa hai nucleotit có cầu nối liên internucleotit phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa hai nucleotit. Cải biến kết nối liên nucleotit còn có thể dùng để liên kết nucleotit nhô với nucleotit bắt cặp đầu trong vùng kép. Ví dụ, ít nhất 2, 3, 4, hoặc tất cả nucleotit nhô có thể được liên kết thông qua kết nối phosphothioat hoặc metylphosphonat liên nucleotit, và tùy ý, có thể là kết nối phosphothioat hoặc metylphosphonat liên nucleotit bổ sung liên kết nucleotit nhô với nucleotit bắt cặp mà tiếp theo nucleotit nhô. Ví dụ, có thể là ít nhất hai kết nối phosphothioat liên nucleotit giữa ba nucleotit đầu, trong đó hai trong số ba nucleotit là nucleotit nhô, và nucleotit thứ ba là nucleotit bắt cặp tiếp theo nucleotit nhô. Ba nucleotit đầu này có thể là ở đầu 3' của sợi đối nghĩa, đầu 3' của sợi có nghĩa, đầu 5' của sợi đối nghĩa, và/hoặc đầu 5' của sợi đối nghĩa.

Theo một phương án, 2 nucleotit nhô là ở đầu 3' của sợi đối nghĩa, và có hai kết nối phosphothioat liên nucleotit giữa ba nucleotit đầu, trong đó hai trong số ba nucleotit là nucleotit nhô, và nucleotit thứ ba là nucleotit bắt cặp tiếp theo nucleotit nhô. Tùy ý, tác nhân ARNi có thể có thêm hai kết nối phosphothioat liên nucleotit giữa ba nucleotit đầu ở cả đầu 5' của sợi có nghĩa và ở đầu 5' của sợi đối nghĩa.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm (các) sự bắt cặp nhầm với đích, trong cấu trúc kép, hoặc tổ hợp của chúng. Lỗi bắt cặp có thể xảy ra trong vùng nhô hoặc vùng kép. Cặp bazơ có thể được xếp loại dựa trên xu hướng thúc đẩy phân tách hoặc nóng chảy của chúng (*ví dụ*, trên năng lượng tự do của liên kết hoặc phân tách của cụ thể bắt cặp, tiếp cận đơn giản nhất là thẩm định các cặp trên cơ sở cặp đơn, qua phân

tích cặp bên cạnh hoặc tương tự còn có thể được sử dụng). Liên quan đến thúc đẩy phân tách: A:U được ưu tiên so với G:C; G:U được ưu tiên so với G:C; và I:C được ưu tiên so với G:C (I=inosin). Sự bắt cặp nhầm, *ví dụ*, bắt cặp không chuẩn tắc hoặc khác chuẩn tắc (như được mô tả đâu đó trong bản mô tả này) được ưu tiên so với bắt cặp chuẩn tắc (A:T, A:U, G:C); và bắt cặp mà bao gồm bazơ chung được ưu tiên so với bắt cặp chuẩn tắc.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm ít nhất một của 1, 2, 3, 4, hoặc 5 cặp bazơ thứ nhất trong vùng kép từ đầu 5' của sợi đối nghĩa độc lập được chọn từ: A:U, G:U, I:C, và các cặp bắt cặp nhầm, *ví dụ*, bắt cặp không chuẩn tắc hoặc không phải chuẩn tắc hoặc sự bắt cặp mà bao gồm bazơ chung, để thúc đẩy sự phân ly của sợi đối nghĩa ở đầu 5' của kép.

Theo một phương án, nucleotit ở 1 vị trí trong vùng kép từ đầu 5' trong sợi đối nghĩa được chọn từ nhóm gồm có A, dA, dU, U, và dT. Tùy ý, ít nhất một trong số 1, 2 hoặc 3 cặp bazơ thứ nhất trong vùng kép từ đầu 5' của sợi đối nghĩa là cặp bazơ AU. Ví dụ, cặp bazơ thứ nhất trong vùng kép từ đầu 5' của sợi đối nghĩa là cặp bazơ AU.

Theo phương án khác, nucleotit ở đầu 3' của sợi có nghĩa là deoxy-thymin (dT). Theo phương án khác, nucleotit ở đầu 3' của sợi đối nghĩa là deoxy-thymin (dT). Theo một phương án, có trình tự ngắn của deoxy-thymin nucleotit, ví dụ, hai dT nucleotit trước đó đầu 3' của sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa.

Theo một phương án, trình tự sợi có nghĩa có thể được thể hiện bởi công thức (I):

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

trong đó:

mỗi i và j độc lập bằng 0 hoặc 1;

mỗi p và q độc lập bằng 0-6;

mỗi N_a độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit cải biến, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi N_b độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit cải biến;

mỗi n_p và n_q độc lập có phần nucleotit nhô ra;

trong đó Nb và Y không có cùng cải biến; và

mỗi XXX, YYY và ZZZ mỗi độc lập thể hiện một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp. Tốt hơn là tất cả YYY là 2'-F nucleotit cải biến.

Theo một phương án, N_a và/hoặc N_b bao gồm các cải biến theo kiểu xen kẽ.

Theo một phương án, kiểu YYY xảy ra trên hoặc gần vị trí phân cắt của sợi có nghĩa. Ví dụ, khi tác nhân ARNi có vùng kép có chiều dài nằm trong khoảng 17-23 nucleotit, kiểu YYY có thể xảy ra ở hoặc vùng lân cận của vị trí phân cắt (*ví dụ*: có thể xảy ra ở các vị trí 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11,12 hoặc 11, 12, 13) của - sợi có nghĩa, bắt đầu tính từ nucleotit thứ nhất, từ đầu 5'; hoặc tùy ý, bắt đầu tính từ nucleotit bắt cặp thứ nhất trong vùng kép, từ đầu 5'.

Theo một phương án, i bằng 1 và j bằng 0, hoặc i bằng 0 và j bằng 1, hoặc cả i và j đều bằng 1. Do đó sợi có nghĩa có thể được thể hiện bởi công thức sau:

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

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

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

Khi sợi có nghĩa được thể hiện bởi công thức (Ib), N_b thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit cải biến. Mỗi N_a độc lập có thể tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Khi sợi có nghĩa được biểu diễn dưới dạng công thức (Ic), N_b thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit cải biến. Mỗi N_a có thể độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Khi sợi có nghĩa được biểu diễn dưới dạng công thức (Id), mỗi N_b độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit cải biến. Tốt hơn là, N_b là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 mỗi N_a có thể độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Mỗi trong số X, Y và Z có thể giống hoặc khác nhau.

Theo các phương án khác, i bằng 0 và j bằng 0, và sợi có nghĩa có thể được thể hiện bởi công thức:

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3' (Ia).

Nếu sợi có nghĩa được biểu diễn bởi công thức (Ia), mỗi N_a độc lập có thể tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Theo một phương án, trình tự sợi đối nghĩa của ARNi có thể được thể hiện bởi công thức (II):

5' $n_{q'}$-N_a'-$(Z'Z'Z')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(X'X'X')_l$-N'_a-n_p' 3' (II)

trong đó:

mỗi k và l độc lập bằng 0 hoặc 1;

mỗi p' và q' độc lập bằng 0-6;

mỗi N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit cải biến, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit cải biến;

mỗi n_p' và n_q' độc lập có phần nucleotit nhô ra;

trong đó N_b' và Y' không có cùng cải biến; và

X'X'X', Y'Y'Y' và Z'Z'Z' mỗi độc lập thể hiện một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp.

Theo một phương án, N_a' và/hoặc N_b' bao gồm các cải biến theo kiểu xen kẽ.

Kiểu Y'Y'Y' xảy ra trên hoặc gần vị trí phân cắt của sợi đối nghĩa. Ví dụ, khi tác nhân ARNi có vùng sợi kép có chiều dài 17-23 nucleotit, môtip Y'Y'Y' có thể xuất hiện ở các vị trí 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14 ; hoặc 13, 14, 15 của sợi đối nghĩa, bắt đầu tính từ nucleotit thứ nhất, từ đầu 5'; hoặc tùy ý, bắt đầu tính từ nucleotit bắt cặp thứ nhất trong vùng sợi kép, từ đầu 5'. Tốt hơn là, kiểu Y'Y'Y' xảy ra ở các vị trí 11, 12, 13.

Theo một phương án, tất cả kiểu Y'Y'Y' là nucleotit cải biến 2'-OMe.

Theo một phương án, k bằng 1 và l bằng 0, hoặc k bằng 0 và l bằng 1, hoặc cả k và l đều bằng 1.

Do đó sợi đối nghĩa có thể được thể hiện bởi công thức sau:

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); hoặc

5' $n_{q'}$-N_a'- Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'- X'X'X'-N_a'-$n_{p'}$ 3' (IId).

Khi sợi đối nghĩa được thể hiện bởi công thức (IIb), N_b' thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit cải biến. Mỗi N_a' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Khi sợi đối nghĩa được thể hiện là công thức (IIc), N_b' thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit cải biến. Mỗi N_a' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Khi sợi đối nghĩa được thể hiện là công thức (IId), mỗi N_b' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit cải biến. Mỗi N_a' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến. Tốt hơn là, N_b là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

Theo các phương án khác, k bằng 0 và l bằng 0 và sợi đối nghĩa có thể được thể hiện bởi công thức:

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y'Y'Y'- $N_{a'}$-$n_{q'}$ 3' (Ia).

Khi sợi đối nghĩa được thể hiện là công thức (IIa), mỗi N_a' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Mỗi trong số X', Y' và Z' có thể giống hoặc khác nhau lẫn nhau.

Mỗi nucleotit của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa có thể độc lập được cải biến với LNA, CRN, UNA, cEt, HNA, CeNA, 2'-metoxyetyl, 2'-O-metyl, 2'-O-alyl, 2'-C- alyl, 2'-hydroxyl, hoặc 2'-flo. Ví dụ, mỗi nucleotit của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa độc lập được cải biến với 2'-O-metyl hoặc 2'-flo. Mỗi X, Y, Z, X', Y' và Z', cụ thể là, có thể thể

hiện cải biến ở 2'-O-metyl hoặc cải biến ở 2'-flo.

Theo một phương án, sợi có nghĩa của tác nhân ARNi có thể chứa YYY kiểu xảy ra ở 9, 10 và 11 các vị trí của sợi khi vùng kép là 21 nt, bắt đầu tính từ nucleotit thứ nhất từ đầu 5', hoặc tùy ý, bắt đầu tính từ nucleotit bắt cặp thứ nhất trong vùng kép, từ đầu 5'; và Y thể hiện cải biến ở 2'-F. Sợi có nghĩa có thể còn chứa kiểu XXX hoặc kiểu ZZZ làm cải biến cánh ở đầu đối diện của vùng kép; và mỗi XXX và ZZZ độc lập thể hiện cải biến ở 2'-OMe hoặc cải biến ở 2'-F.

Theo một phương án sợi đối nghĩa có thể chứa kiểu Y′Y′Y′ xảy ra ở các vị trí 11, 12, 13 của sợi, bắt đầu tính từ nucleotit thứ nhất từ đầu 5', hoặc tùy ý, bắt đầu tính từ nucleotit bắt cặp thứ nhất trong vùng kép, từ đầu 5'; và Y′ thể hiện cải biến ở 2'-O-metyl. Sợi đối nghĩa có thể còn chứa kiểu X′X′X′ hoặc kiểu Z′Z′Z′ làm cải biến cánh ở đầu đối diện của vùng kép; và mỗi X′X′X′ và Z′Z′Z′ độc lập thể hiện cải biến ở 2'-OMe hoặc cải biến ở 2'-F.

Sợi có nghĩa được thể hiện bởi bất kỳ trong số các công thức trên (Ia), (Ib), (Ic), và (Id) tạo thành cấu trúc kép với sợi đối nghĩa được thể hiện bởi bất kỳ trong số các công thức (IIa), (IIb), (IIc), và (IId), tương ứng.

Theo đó, các tác nhân ARNi dùng trong phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa, mỗi sợi có từ 14 đến 30 nucleotit, ARNi kép được thể hiện bởi công thức (III):

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

đối nghĩa: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

(III)

trong đó:

mỗi i, j, k, và l độc lập bằng 0 hoặc 1;

mỗi p, p′, q, và q′ độc lập bằng 0-6;

mỗi N_a và N_a' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-25 nucleotit cải biến, mỗi trình tự bao gồm ít nhất hai nucleotit cải biến khác nhau;

mỗi N_b và N_b' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit cải

biến;

trong đó mỗi n_p', n_p, n_q', và n_q, mỗi trong số chúng có thể có hoặc có thể không có mặt, độc lập thể hiện nucleotit nhô; và

mỗi XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′, và Z′Z′Z′ mỗi độc lập thể hiện một kiểu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp.

Theo một phương án, i bằng 0 và j bằng 0; hoặc i bằng 1 và j bằng 0; hoặc i bằng 0 và j bằng 1; hoặc cả i và j đều bằng 0; hoặc cả i và j đều bằng 1. Theo phương án khác, k bằng 0 và l bằng 0; hoặc k bằng 1 và l bằng 0; k bằng 0 và l bằng 1; hoặc cả k và l đều bằng 0; hoặc cả k và l đều bằng 1.

Tổ hợp ví dụ về sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành ARNi kép có công thức dưới đây:

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

3' n_p'-N_a'-Y′Y′Y′ -$N_a'$$n_q'$ 5'

(IIIa)

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

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

(IIIb)

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

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

(IIIc)

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

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

(IIId)

Khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIIa), mỗi N_a độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIIb), mỗi N_b độc lập thể hiện trình tựoligonucleotit bao gồm 1-10, 1-7, 1-5 hoặc 1-4 nucleotit cải biến. Mỗi N_a độc

lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Khi tác nhân ARNi được thể hiện là công thức (IIIc), mỗi N_b, N_b' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit được cải biến. Mỗi N_a độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến.

Khi tác nhân ARNi được thể hiện là công thức (IIId), mỗi N_b, N_b' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit cải biến. Mỗi N_a, N_a' độc lập thể hiện trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit cải biến. Mỗi trong số N_a, N_a', N_b và N_b' độc lậpbao gồm các cải biến của bản mẫu xen kẽ.

Mỗi trong số X, Y và Z trong công thức (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), và (IIId) có thể giống hoặc khác nhau.

Khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), và (IIId), ít nhất một trong số nucleotit Y có thể tạo thành cặp bazơ với một trong số nucleotit Y′. Tùy ý, ít nhất hai trong số nucleotit Y tạo thành cặp bazơ với nucleotit Y′ tương ứng; hoặc cả ba nucleotit Y đều tạo thành cặp bazơ với nucleotit Y′ tương ứng.

Khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIIb) hoặc (IIId), ít nhất một trong số nucleotit Z có thể tạo thành cặp bazơ với một trong số nucleotit Z'. Tùy ý, ít nhất hai trong số nucleotit Z tạo thành cặp bazơ với tương ứng nucleotit Z'; hoặc cả ba nucleotit Z đều tạo thành cặp bazơ với tương ứng nucleotit Z'.

Khi tác nhân ARNi được thể hiện là công thức (IIIc) hoặc (IIId), ít nhất một của nucleotit X có thể tạo thành cặp bazơ với một trong số nucleotit X′. Tùy ý, ít nhất hai trong số nucleotit X tạo thành cặp bazơ với tương ứng nucleotit X′; hoặc cả ba nucleotit X đều tạo thành cặp bazơ với tương ứng nucleotit X′.

Theo một phương án, cải biến trên nucleotit Y khác với cải biến trên Y' nucleotit, cải biến trên nucleotit Z khác với cải biến trên nucleotit Z', và/hoặc cải biến trên nucleotit X khác với cải biến trên X' nucleotit.

Theo một phương án, khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIId), các cải biến N_a là các cải biến ở 2′-O-metyl hoặc 2′-flo. Theo phương án khác, khi tác nhân

ARNi được thể hiện bởi công thức (IIId), các cải biến N_a là các cải biến ở 2′-O-metyl hoặc 2′-flo và $n_p' > 0$ và ít nhất một n_p' liên kết với nucleotit bên cạnh thông qua kết nối phosphothioat. Theo phương án khác nữa, khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIId), các cải biến N_a là 2′-O-metyl hoặc 2′-flo, $n_p' > 0$ và ít nhất một n_p' liên kết với nucleotit bên cạnh thông qua kết nối phosphothioat, và sợi có nghĩa liên hợp với một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba (được mô tả dưới đây). Theo phương án khác, khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIId), các cải biến N_a là các cải biến ở 2′-O-metyl hoặc 2′-flo, $n_p' > 0$ và ít nhất một n_p' liên kết với nucleotit bên cạnh thông qua kết nối phosphothioat, sợi có nghĩa bao gồm ít nhất một kết nối phosphothioat, và sợi có nghĩa liên hợp với một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một phương án, khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIIa), các cải biến N_a là các cải biến ở 2′-O-metyl hoặc 2′-flo, $n_p' > 0$ và ít nhất một n_p' liên kết với nucleotit bên cạnh thông qua kết nối phosphothioat, sợi có nghĩa bao gồm ít nhất một kết nối phosphothioat, và sợi có nghĩa liên hợp với một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một phương án, tác nhân ARNi là cấu trúc đa chứa ít nhất hai các cấu trúc kép được thể hiện bởi công thức (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), và (IIId), trong đó các cấu trúc kép được nối bởi một liên kết. Liên kết có thể là phân cắt được hoặc không phân cắt được. Tùy ý, cấu trúc đa còn bao gồm phối tử. Mỗi trong số các cấu trúc kép có thể nhắm đến gen giống nhau hoặc hai gen khác nhau; hoặc mỗi trong số các cấu trúc kép có thể nhắm đến gen giống nhau ở hai vị trí đích khác nhau.

Theo một phương án, tác nhân ARNi là cấu trúc đa chứa ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều cấu trúc kép được thể hiện bởi công thức (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), và (IIId), trong đó các cấu trúc kép được nối bởi một liên kết. Liên kết có thể là phân cắt được hoặc không phân cắt được. Tùy ý, cấu trúc đa còn bao gồm phối tử. Mỗi trong số các cấu trúc kép có thể nhắm đến gen giống nhau hoặc hai gen khác nhau; hoặc mỗi trong số các cấu trúc kép có thể nhắm đến gen giống nhau ở hai vị trí đích khác nhau.

Theo một phương án, hai tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), và (IIId) liên kết với mỗi tác nhân khác ở đầu 5', và một hoặc cả hai của

đầu 3' và tùy ý liên hợp với phối tử. Mỗi trong số các tác nhân có thể nhắm đến gen giống nhau hoặc hai gen khác nhau; hoặc mỗi trong số các tác nhân có thể nhắm đến gen giống nhau ở hai vị trí đích khác nhau.

Các công bố khác nhau mô tả tác nhân ARNi đa có thể được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế. Các công bố này bao gồm WO2007/091269, Sáng chế Mỹ số 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 và WO2011/031520 toàn bộ nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được mô tả cụ thể hơn dưới đây, tác nhân ARNi mà chứa liên hợp của một hoặc nhiều gốc carbohydrat với tác nhân ARNi có thể tối ưu hóa một hoặc nhiều đặc tính của tác nhân ARNi. Trong nhiều trường hợp, gốc carbohyđrat sẽ được gắn ở nhóm phụ được cải biến của tác nhân ARNi. Ví dụ, đường riboza của một hoặc nhiều nhóm phụ ribonucleotit của tác nhân dsARN có thể được thay thế bằng nhóm khác, *ví dụ*, chất mang không-carbohyđrat (tốt hơn là mạch vòng) mà gắn ở phối tử carbohyđrat. Nhóm phụ ribonucleotit trong đó đường riboza của nhóm phụ thay thế được đề cập đến ở đây là nhóm phụ biến thay thế riboza (RRMS). Chất mang mạch vòng có thể là hệ vòng carboxyclic, *cụ thể là*, tất cả các nguyên tử trên vòng là nguyên tử cacbon, hoặc hệ vòng heteroxyclic, *cụ thểlà*, một hoặc nhiều nguyên tử trên vòng có thể là dị nguyên tử, *ví dụ*, nitơ, oxy, lưu huỳnh. Chất mang mạch vòng có thể là hệ đơn vòng, hoặc có thể chứa hai hoặc nhiều vòng, *ví dụ* vòng nóng chảy. Chất mang mạch vòng có thể là hệ vòng bão hòa hoàn toàn, hoặc nó có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi.

Phối tử có thể được gắn vào polynucleotit *thông qua* chất mang. Chất mang bao gồm (i) ít nhất một "điểm gắn mạch chính," tốt hơn là hai "điểm gắn mạch chính" và (ii) ít nhất một "Điểm gắn thắt." "Điểm gắn mạch chính" như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm chức, *ví dụ* nhóm hyđroxyl, hoặc thông thường, liên kết để, và thích hợp để đưa chất mang vào mạch chính, *ví dụ*, phosphat, hoặc phosphat được cải biến, *ví dụ*, lưu huỳnh chứa, mạch chính, của riboaxit nucleic. "Điểm gắn thắt" (TAP) theo một số phương án đề cập đến nguyên tử vòng cấu thành của chất mang mạch vòng, *ví dụ*, nguyên tử cacbon hoặc dị nguyên tử (phân biệt với nguyên tử mà tạo ra điểm gắn mạch chính), mà nối với gốc được chọn. Gốc có thể là, *ví dụ*, carbohyđrat, *ví dụ* monosacarit, đisacarit, trisacarit, tetrasacarit, oligosacarit và polysacarit. Tùy ý, gốc được chọn được

nối bởi mối thắt xen kẽ vào chất mang mạch vòng. Do đó, chất mang mạch vòng sẽ thường bao gồm nhóm chức, ví dụ, nhóm amino, hoặc thông thường, tạo ra liên kết, thích hợp để hợp nhất hoặc thắt thể hóa học khác, *ví* dụ, phối tử vào vòng cấu tạo.

Tác nhân ARNi có thể được liên hợp với phối tử*thông qua* chất mang, trong đó chất mang có thể là anhóm vòng hoặc nhóm axyclic; tốt hơn là, nhóm vòng được chọn từ pyrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, [1,3]dioxolan, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, quinoxalinyl, pyridazinonyl, tetrahydrofuryl và decalin; tốt hơn là, nhóm axyclic được chọn từ mạch chính serinol hoặc mạch chính dietanolamin.

Theo một số phương án cụ thể, tác nhân ARNi để dùng trong phương pháp theo sáng chế là tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm các tác nhân được liệt kê trong bất kỳ một trong số các Bảng 3, 4, 6, 7, 12, 13, 22, 23, 25, và 26. Các tác nhân này có thể còn bao gồm phối tử.

IV. Các iARN liên kết với phối tử

Cải biến khác của ARN của iARN theo sáng chế liên quan đến liên kết hóa học với ARN một hoặc nhiều phối tử, các gốc hoặc các liên hợp làm tăng hoạt tính, phân bổ tế bào hoặc hấp phụ tế bào của ARNi. Các gốc này bao gồm nhưng không giới hạn ở các gốc lipit như gốc cholesterol (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556), axit cholic (Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1994, 4:1053-1060), thioete, *ví dụ*, beryl-S-tritylthiol (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309; Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765-2770), thiocholesterol (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538), hoặc mạch béo, *ví dụ*, các gốc dodecandiol hoặc undexyl (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), phospholipit, *ví dụ*, di-hexadexyl-rac-glyxerol hoặc trietyl-amoni 1,2-di-O-hexadexyl-rac-glyxero-3-phosphonat (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783), chuỗi polyamin hoặc polyetylen glycol (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973), hoặc adamantan axetic axit (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654), gốc palmityl (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237), hoặc gốc octadexylamin hoặc hexylamino-carbonyloxycholesterol (Crooke *et al.*, J. *Pharmacol.*

Exp. Ther., 1996, 277:923-937).

Trong một phương án, một phối tử làm thay đổi sự phân bố, nhắm mục tiêu hoặc tuổi thọ của một tác nhân iARN mà nó được tích hợp. Theo các phương án được ưu tiên phối tử đề xuất ái lực được cải thiện cho đối tượng được chọn, *ví dụ*, phân tử, tế bào hoặc loại tế bào, phần ngăn, *ví dụ*, tế bào hoặc bộ phận ngăn, mô, bộ phận hoặc vùng của cơ thể, như là, *ví dụ*, so với các loài không có phối tử như vậy. Các phối tử được ưa thích sẽ không tham gia vào việc ghép đôi trong axit nucleic kép.

Phối tử có thể bao gồm một chất tự nhiên, như protein (*ví dụ*, huyết thanh anbumin của người (HSA), lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), hoặc globulin); cacbohydrat (*ví dụ*, dextran, pullulan, chitin, chitosan, inulin, xyclodextrin, N-axetylgalactosamin, hoặc hyaluronic axit); hoặc lipit. Các phối tử cũng có thể là một phân tử tái tổ hợp hoặc tổng hợp, như polyme tổng hợp, *ví dụ*, axit polyamino tổng hợp. Các ví dụ về các axit polyamino bao gồm axit polyamino là polylysin (PLL), axit poly L-aspartic, axit poly L-glutamic, copolyme của axit styren-maleic anhyđrit, copolyme của poly(L-lactit-co-glycolit), copolyme của đivinyl ete-maleic anhyđrit, copolyme của N-(2-hyđroxypropyl)methacrylamit (HMPA), polyetylen glycol (PEG), rượu polyvinyl (PVA), polyuretan, poly(axit 2-etylacryllic), N-isopropylacrylamit polyme, hoặc polyphosphazin. Ví dụ về polyamin bao gồm: polyetylenimin, polylysin (PLL), xpecmin, xpecmiđin, polyamin, giả peptit-polyamin, polyamin bắt chước peptit, polyamin đenđrime, arginin, amiđin, protamin, cation lipit, cation porphyrin, muối bậc bốn của polyamin, hoặc peptit xoắn alpha.

Phối tử còn có thể bao gồm các nhóm tìm mục tiêu, *ví dụ*, tế bào hoặc mô tác nhân tìm mục tiêu, *ví dụ*, lectin, glycoprotein, lipit hoặc protein, *ví dụ*, kháng thể, mà liên kết với loại tế bào cụ thể như tế bào thận. Nhóm tìm mục tiêu có thể là thyrotropin, melanotropin, lectin, glycoprotein, chất hoạt động bề mặt protein A, Mucin cacbohydrat, đa hóa trị lactoza, đa hóa trị galactoza, N-axetyl-galactosamin, N-axetyl-gulucoseamin đa hóa trị mannoza, đa hóa trị fucoza, glycosylated polyaminoaxit, đa hóa trị galactoza, transferrin, bisphosphonat, polyglutamate, polyaspartate, lipit, cholesteol, xteoit, axit mật, folat, vitamin B12, vitamin A, biotin, hoặc RGD peptit hoặc RGD peptit mimetic.

Các ví dụ khác của phối tử bao gồm các thuốc nhuộm, các tác nhân xen vào giữa (*ví dụ.* acridin), liên kết chéo (*ví dụ.* psoralen, mitomycin C), porphyrins (TPPC4,

texaphyrin, Sapphyrin), polyxyclic thơm hydrocacbon (*ví dụ*, phenazin, dihydrophenazin), endonucleaza nhân tạo (*ví dụ*, EDTA), các phân tử ưa chất béo, *ví dụ*, cholesterol, axit cholic, adamantan axetic axit, 1-pyren butyric axit, dihydrotestosteron, 1,3-Bis-O(hexadexyl)glyxerol, nhóm geranyloxyhexyl, hexadexylglyxerol, borneol, mentol, 1,3-propandiol, nhóm heptadexyl, palmitic axit, myristic axit, O3-(oleoyl)axit lithocholic, O3-(oleoyl)cholenic axit, dimetoxytrityl, hoặc phenoxazin) và peptit liên hợp (*ví dụ*, antennapedipeptit, Tat peptit), các tác nhân ankylat hóa, phosphat, amino, mercapto, PEG (*ví dụ*, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, polyamino, ankyl, ankyl được thế, chất đánh dấu nhãn phóng xạ, các enzym, hapten (*ví dụ* biotin), các chất hỗ trợ trao đổi/hấp thu (*ví dụ*, aspirin, vitamin E, axit folic), tổng hợp ribonucleaza (*ví dụ*, imidazol, bisimidazol, histamin, các cụm imidazol, imidazol acridin-imidazol liên hợp, Eu3+ phức của tetraazamacroxycl), dinitrophenyl, HRP, hoặc AP.

Phối tử có thể là các protein, *ví dụ*, glycoprotein, hoặc peptit, *ví dụ*, các phân tử có ái lực đặc biệt đối với đồng phối tử, hoặc các kháng thể*ví dụ*, kháng thể, mà liên kết với loại tế bào cụ thể như tế bào thuộc gan. Phối tử còn có thể bao gồm các hoóc môn và thụ thể hoóc môn. Chúng còn có thểbao gồm các loài không peptidic, như các lipit, lectins, các cacbohydrat, các vitamin, các đồng yếu tố, lactoza đa hóa trị, galactoza đa hóa trị, N-axetyl-galactosamin, N-axetyl-gulucosamin mannoza đa hóa trị, hoặc fucoza đa hóa trị. Phối tử có thể là, ví dụ, lipopolysacarit, chất kích hoạt của p38 MAP kinaza, hoặc chất kích hoạt của NF-κB.

Phối tử có thể là một chất, *ví dụ*, thuốc, mà có thể làm gia tăng sự hấp thu của tác nhân iARN vào trong tế bào, ví dụ, bằng cách phá vỡ bộ khung tế bào của tế bào, *ví dụ*, bằng cách phá vỡ các vi cấu trúc hình ống của tế bào, các vi sợi, và/hoặc các sợi trung. Thuốc có thể là, ví dụ, taxon, vincristin, vinblastin, xytochalasin, nocođazol, japlakinolit, latrunculin A, phalloidin, swinholit A, inđanoxin, hoặc myoservin.

Theo một số phương án, phối tử được gắn ở iARN như được mô tả ở đây hoạt tính như bộ điều chế dược động (Chất điều biến PK). Các chất điều biến PK bao gồm lipophil, axit mật, steroid, chất tương tự phospholipit, peptit, các tác nhân liên kết protein, PEG, các vitamin *v.v*. Các chất điều biến PK mẫu mực bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cholesteol, axit béo, axit cholic, axit lithocholic, diankylglycerit, diaxylglycerit, phosphocác lipit, sphingocác lipit, naproxen, ibuprofen, vitamin E, biotin

v.v. Oligonucleotit mà bao gồm nhiều kết nối phosphothioats thì còn được biết đến để liên kết huyết thanh protein, do vậy oligonucleotit ngắn, *ví dụ*, oligonucleotit của khoảng 5 bazơ, 10 bazơ, 15 bazơ hoặc 20 bazơ, bao gồm nhiều kết nối phosphothioat trong phần lõi thì cũng tuân theo sáng chế như phối tử (*ví dụ* như các phối tử điều biến PK). Ngoài ra, aptame mà liên kết các thành phần huyết thanh (*ví dụ* huyết thanh protein) cũng thích hợp để sử dụng như phối tử điều biến PK trong các phương án được mô tả ở đây.

Phối tử-liên hợp oligonucleotit theo sáng chế có thể là được tổng hợp bằng cách sử dụng oligonucleotit mà mang một chức năng phản ứng dây chuyền, như được chiết xuất từ phần gắn của phân tử kết nối vào oligonucleotit (được mô tả dưới đây). Oligonucleotit phản ứng này có thể phản ứng một cách trực tiếp với các phối tử có sẵn trên thị trường, phối tử mà đã được tổng hợp mang bất kỳ các nhóm bảo vệ khác nhau, hoặc phối tử mà có gốc liên kết gắn ở đó.

Oligonucleotit được sử dụng trong liên hợp theo sáng chế có thể là có thể được thực hiện một cách thuận tiện và thường xuyên thông qua kỹ thuật nổi tiếng của tổng hợp pha rắn. Thiết bị cho việc tổng hợp này được bán bởi một vài nhà cung cấp bao gồm, ví dụ, Applied Biosystems (Foster City, Calif.). Bất kỳ phương pháp nào khác để tổng hợp được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng bổ sung hoặc thay thế. Việc sử dụng kỹ thuật tương tự để điều chế oligonucleotit khác cũng được biết đến, chẳng hạn như các phosphothioats và các dẫn xuất ankyl hoá.

Trong phối tử-liên hợp oligonucleotit và phối tử-phân tử mang nucleosit liên kết trình tự-cụ thể theo sáng chế, oligonucleotit và oligonucleosit có thể là kết hợp trên ADN thích hợp sử dụng nucleotit tiêu chuẩn hoặc tiền chất nucleosit, hoặc nucleotit hoặc nucleosit liên hợp tiền chất mà đã mang gốc liên kết, tiền chất phối tử-nucleotit hoặc nucleosit-liên hợp mà đã mang phân tử phối tử, hoặc không-nucleosit phối tử-mang các khối cấu tạo.

Khi sử dụng tiền chất nucleotit-liên hợp mà đã mang gốc liên kết, việc tổng hợp của nucleosits liên kết trình tự-cụ thể thì thường được hoàn thành, và phân tử phối tử thì sau đó được phản ứng với gốc kết nối để hình thành oligonucleotit phối tử-liên hợp. Theo một số phương án, oligonucleotit hoặc nucleosits được liên kết theo sáng chế thì được tổng hợp chất tổng hợp tự động sử dụng phosphoramidit được chiết xuất từ phối tử-nucleosit liên hợp bổ sung với phosphoramidits tiêu chuẩn và phosphoramidits không

tiêu chuẩn mà có mặt trên thị trường và thường xuyên được sử dụng để tổng hợp oligonucleotit.

A. Liên hợp lipit

Theo một phương án, phối tử hoặc liên hợp là lipit hoặc phân tử trên cơ sở lipit. Lipit hoặc phân tử trên cơ sở lipit như vậy tốt hơn là gắn huyết thanh protein, *ví dụ*, albumin huyết thanh của người (HSA). Phối tử liên kết HSA cho phép phân phối chất liên hợp đến mô mục tiêu, *ví dụ*, mô đích không phải là thận của cơ thể. Ví dụ, mô mục tiêu có thể là gan, bao gồm tế bào nhu mô của gan. Các phân tử khác mà có thể liên kết HSA còn có thể được sử dụng như các phối tử. Ví dụ, naproxen hoặc aspirin có thể được sử dụng. Phối tử lipit hoặc cơ sở lipit có thể () gia tăng sự kháng việc suy thoái của liên hợp, (b) gia tăng việc nhắm hoặc vận chuyển vào trong tế bào đích hoặc màng tế bào, và/hoặc (c) có thể được sử dụng để điều chỉnh liên kết với huyết thanh protein, *ví dụ*, HSA.

Phối tử cơ sở lipit có thể được sử dụng đểức chế, *ví dụ*, control liên kết của liên hợp to mô mục tiêu. Ví dụ, lipit hoặc phối tử cơ sở lipit mà liên kết với HSA mạnh mẽ hơn sẽ ít có khả năng bị nhắm đến thận và do đó ít có khả năng bị xóa khỏi cơ thể. Lipit hoặc phối tử cơ sở lipit mà liên kết với HSA yếu hơn có thể được sử dụng nhắm đến liên hợp thận.

Trong một phương án được ưa thích, phối tử cơ sở lipit liên kết với HSA. Tốt hơn là, nó liên kết với HSA với ái lực đủ mà liên hợp sẽ được phân phối tốt hơn là đến một mô không phải thận. Tuy nhiên, được ưa thích rằng ái lực không quá mạnh để liên kết HSA-phối tử không thể bị đảo ngược.

Theo một phương án được ưu tiên khác, phối tử cơ sở lipit liên kết với HSA yếu hoặc không liên kết, như vậy liên hợp tốt hơn là sẽ được phân phối đến thận. Các gốc khác mà nhắm đến tế bào thận còn có thể được sử dụng ở vị trí hoặc ngoài ra với phối tử cơ sở lipit.

Theo khía cạnh khác, phối tử là gốc, *ví dụ*, vitamin, mà được hấp thụ bởi tế bào đích, *ví dụ*, tế bào phát triển hạt nhân. Chúng thì đặc biệt là hữu dụng để điều trị rối loạn đặc trưng bởi sự phát triển tế bào không mong muốn, *ví dụ*, của loại ác tính hoặc không ác tính, *ví dụ*, các tế bào ung thư. Các vitamin mẫu mực bao gồm vitamin A, E, và K.

Các vitamin mẫu mực khác bao gồm B vitamin, *ví dụ*, axit folic, B12, riboflavin, biotin, pyridoxal hoặc các vitamin khác hoặc chất dinh dưỡng hấp thụ bởi các tế bào đích như các tế bào gan. Đồng thời bao gồm HSA và lipoprotein mật độ thấp (LDL).

B. Các tác nhân thẩm thấu tế bào

Theo khía cạnh khác, phối tử là tác nhân thẩm thấu tế bào, tốt hơn là tác nhân thẩm thấu tế bào xoắn. Tốt hơn là, tác nhân là lưỡng tính. Tác nhân mẫu mực là peptit như tat hoặc antennopeđia. Nếu tác nhân là peptit, nó có thể được cải biến, bao gồm peptidylmimetic, invertome, kết nối không-peptit hoặc giả-peptit, và việc sử dụng của D-axit amin. Tác nhân xoắn ốc thì tốt hơn là tác nhân xoắn ốc alpha, mà tốt hơn là có pha ưa lipit và kỵ lipit.

Phối tử có thể là peptit hoặc chất bắt chước peptit. Chất bắt chước peptit (cũng được đề cập đến ở đây như chất bắt chước oligopeptit) là phân tử có khả năng gập thành cấu trúc ba chiều tương tự như peptit tự nhiên. Việc gắn peptit và peptidomimetic với tác nhân iARN có thểảnh hưởng đến sự phân phối dược động của ARNi, như bằng cách ghi nhận và hấp thụ tế bào. Peptit hoặc chất bắt chước peptit gốc có thể là dài khoảng 5-50 axit amin, *ví dụ*, dài khoảng 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, hoặc 50 axit amin.

Peptit hoặc peptidomimetic có thể là, ví dụ, peptit thẩm thấu tế bào, cation peptit, amphipathic peptit, hoặc kỵ nước peptit (*ví dụ*, gồm chủ yếu là Tyr, Trp hoặc Phe). Gốc peptit có thể là peptit đenđrime, peptit giới hạn hoặc peptit liên kết chéo. Theo cách khác, gốc peptit có thể bao gồm trình tự chuyển vị màng (MTS) kỵ nước. Peptit chứa MTS kỵ nước ví dụ là RFGF có trình tự axit amin AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 43). RFGF tương tự (*ví dụ*, trình tự axit amin AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 44) chứa MTS kỵ nước cũng có thể là gốc nhắm đích. Gốc peptit có thể là peptit "vận chuyển", mà có thể mang các phân tử có cực lớn bao gồm peptit, oligonucleotit, và protein qua tế bào các màng tế bào. Ví dụ, các trình tự từ HIV Tat protein (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 45) và Drosophila Antennapedia protein (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 46) được thấy rằng có khả năng hoạt tính như peptit vận chuyển. Peptit hoặc peptidomimetic có thể được mã hóa bởi trình tự ngẫu nheien của ADN, như peptit được xác định từ thư viện biểu hiện thể thực khuẩn, hoặc thư viện tổ hợp một hạt một hợp chất (OBOC) (Lam *et al.*, Nature, 354:82-84, 1991). Các ví dụ của peptit hoặc peptidomimetic được buộc với tác nhân dsARN thông qua

một đơn vị đơn phân không liên kết với mục đích xác định tế bào là một arginin-glyxin-aspartic axit (RGD)-peptit, hoặc nhóm bắt chước RGD. Gốc peptit có thể có chiều dài khoảng từ 5 axit amin đến 40 axit amin. Các gốc peptit có thể có cấu trúc cải biến, như làm tăng tính tính ổn định hoặc đặc tính hình thái trực tiếp. Bất kỳ cấu trúc các cải biến được mô tả dưới đây có thể được sử dụng.

Peptit RGD dùng trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế có thể là mạch thẳng hoặc mạch vòng, và có thể được cải biến, *ví dụ,* glycosylat hóa hoặc metylat hóa, để nhắm đến (các) mô cụ thể. Peptit và peptidiomimemtic chứa-RGD có thể bao gồm axit D-amino, cũng như tổng hợp nhóm bắt chước RGD. Ngoài RGD, chuyên gia trong lĩnh vực có thể sử dụng các gốc khác hướng đích đến phối tử của integrin. Tốt hơn là các chất liên hợp của phối tử này nhắm đến PECAM-1 hoặc VEGF.

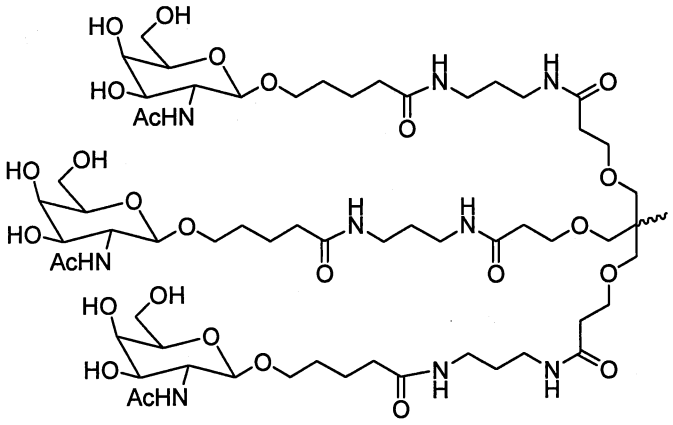
"Peptit thẩm thấu tế bào" thì có khả năng của thẩm thấu tế bào, *ví dụ,* tế bào vi sinh vật, như tế bào vi khuẩn hoặc nấm, hoặc tế bào của động vật có vú, như tế bào của người. Peptit thẩm thấu tế bào vi sinh vật có thể là, ví dụ, peptit thẳng xoắn α (*ví dụ*, LL-37 hoặc Ceropin P1), peptit chứa liên kết disulfua (*ví dụ*, α -defensin, β-defensin hoặc bactenexin), hoặc peptit chứa chỉ một hoặc hai axit amin trội (*ví dụ*., PR-39 hoặc indolixidin). Peptit thẩm thấu tế bào còn có thể bao gồm tín hiệu định vị nhân (NLS). Ví dụ, peptit thẩm thấu tế bào có thể là peptit lưỡng tính hai nhánh, như MPG, mà được dẫn xuất từ vùng peptit dung hợp của HIV-1 gp41 và NLS của kháng nguyên T lớn SV40 (Simeoni *et al*., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

C. Liên hợp carbohydrat

Theo một số phương án của chế phẩm và phương pháp theo sáng chế, iARN oligonucleotit còn bao gồm carbohydrat. Liên hợp carbohydrat iARN có lợi thế*trong cơ thể* về phân phối axit nucleic, cũng như chế phẩm thích hợp để điều trị*trong cơ thể*, như được mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, "cacbohydrat" đề cập đến hợp chất mà hoặc là carbohydrat *bản thân nó* tạo nên một hoặc nhiều các đơn vị monosaccarit có ít nhất 6 nguyên tử cacbon (mà có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng) với nguyên tử oxy, nitơ hoặc sulfur liên kết với mỗi nguyên tử cacbon; hoặc hợp chất có một phần như trên gốc carbohydrat tạo nên một hoặc nhiều các đơn vị monosaccarit mỗi đơn vị có ít nhất six nguyên tử cacbon (mà có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng), với nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh liên kết với mỗi nguyên tử cacbon. Các

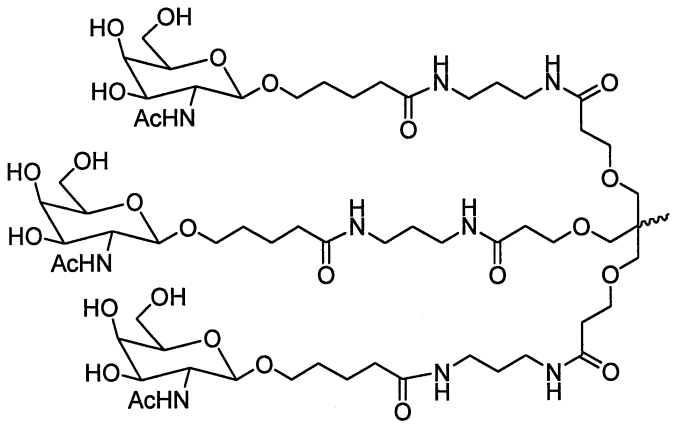
cacbohydrat đại diện bao gồm đường (mono-, di-, tri- và oligosaccarits chứa từ 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 các đơn vị monosaccarit), và polysaccarits như các gôm tinh bột, glycogen, xenluloza và polysaccarit. Các monosaccarit cụ thể bao gồm HBV và đường trên (*ví dụ,* HBV, C6, C7, hoặc C8); di- và trisaccarit bao gồm đường có hai hoặc ba đơn vị monosaccarit (*ví dụ,* HBV, C6, C7, hoặc C8).

Theo một phương án, liên hợp carbohydrat dùng trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế là monosaccarit. Theo một phương án, monosaccarit là N-axetylgalactosamin, như

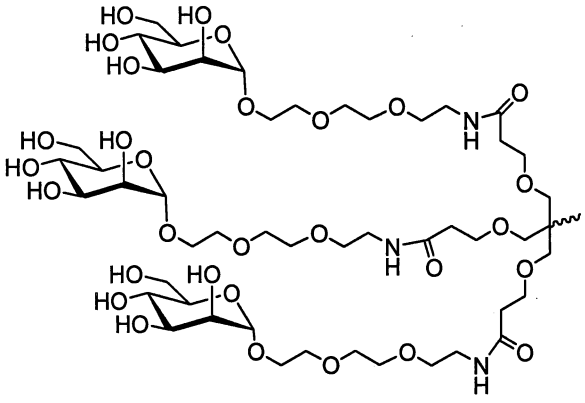


Công thức II.

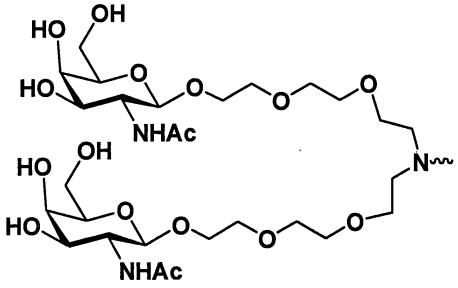
Theo phương án khác, liên hợp carbohydrat dùng trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm:



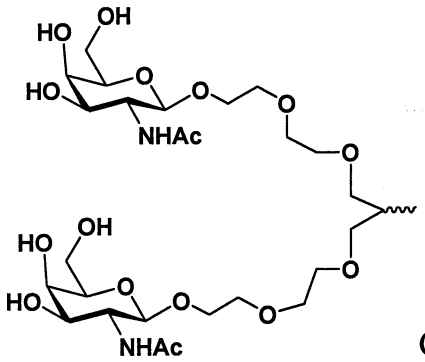
Công thức II,



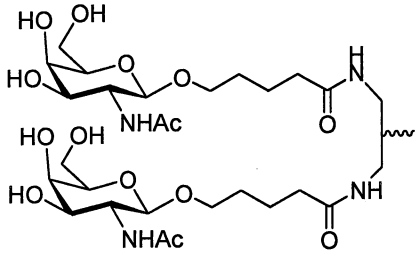
Công thức III,



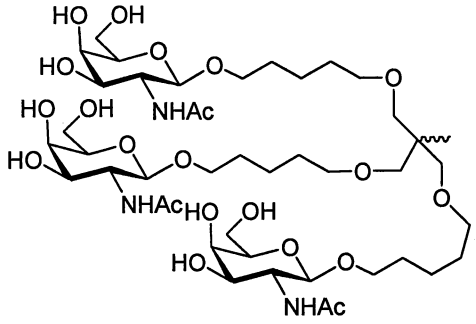
Công thức IV,



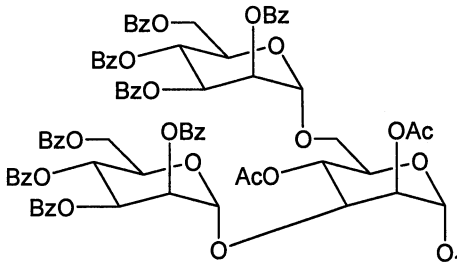
Công thức V,



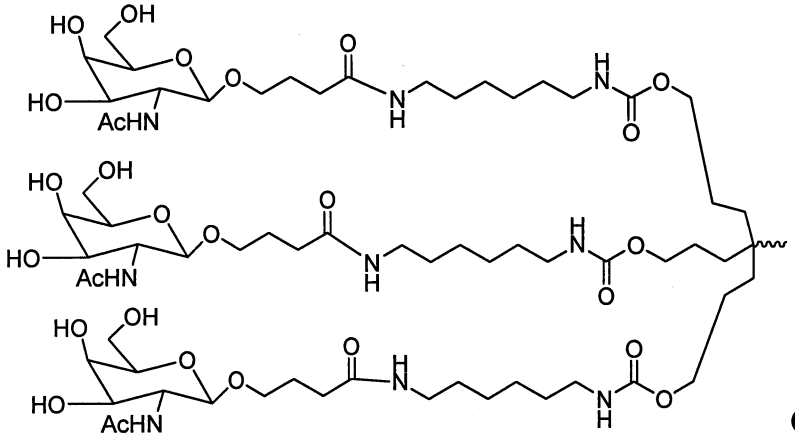
Công thức VI,



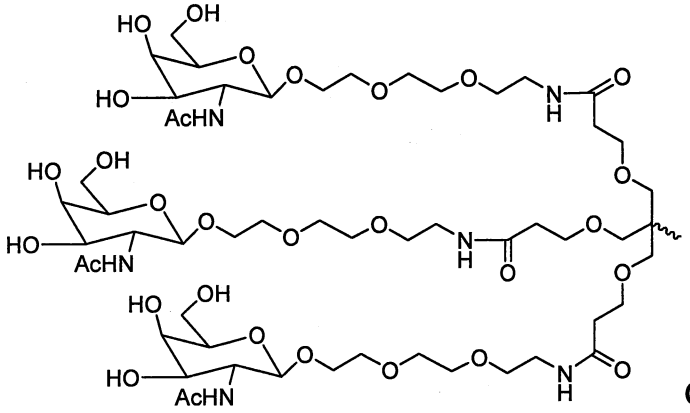
Công thức VII,



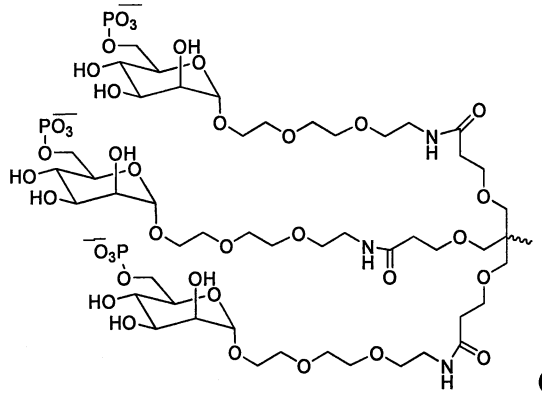
Công thức VIII,



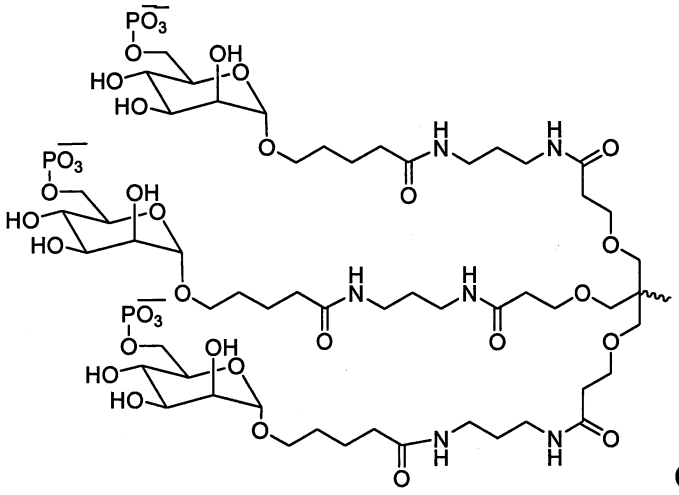
Công thức IX,



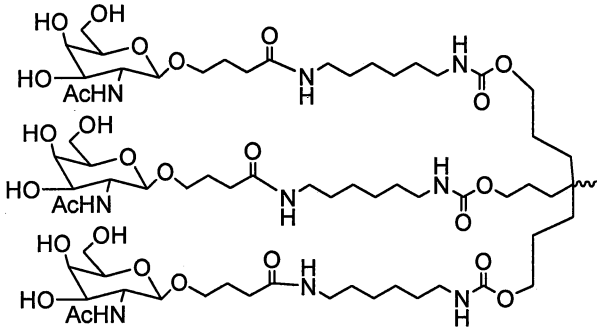
Công thức X,



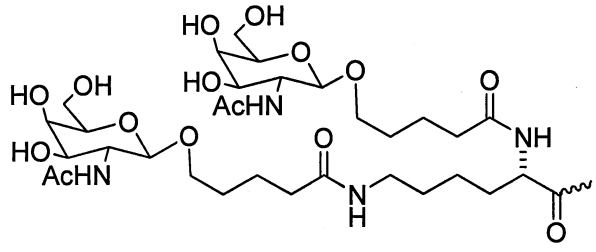
Công thức XI,



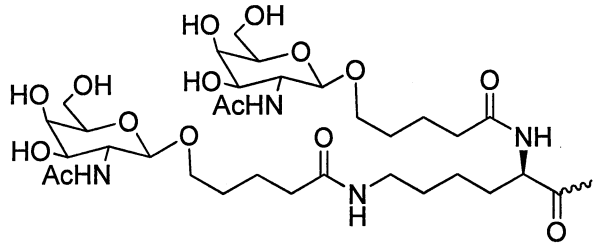
Công thức XII,



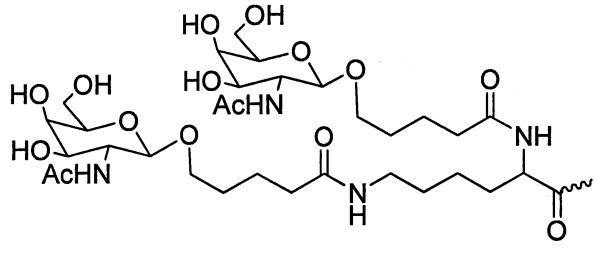
Công thức XIII,



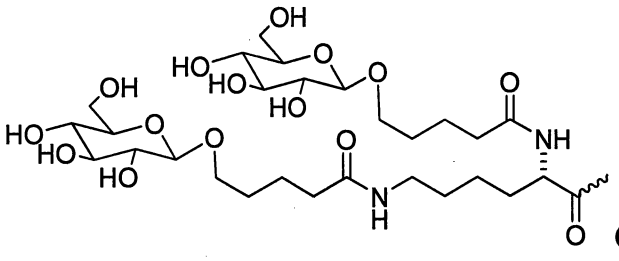
Công thức XIV,



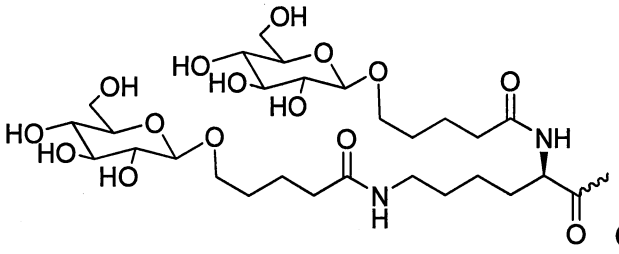
Công thức XV,



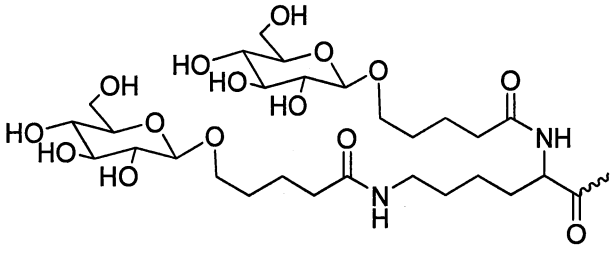
Công thức XVI,



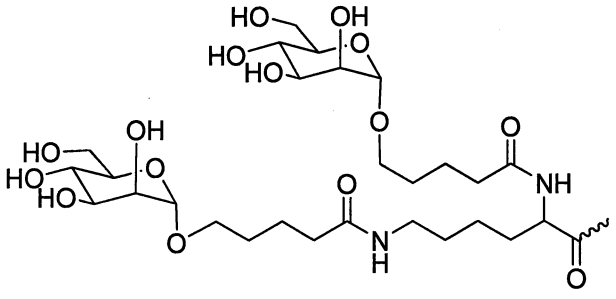
Công thức XVII,



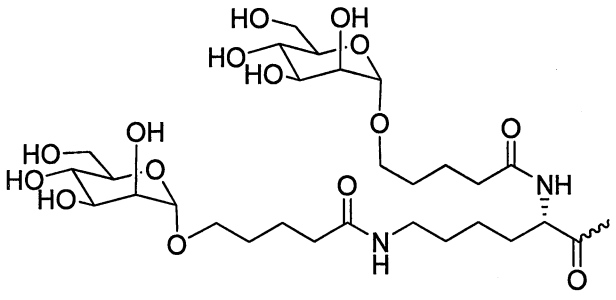
Công thức XVIII,



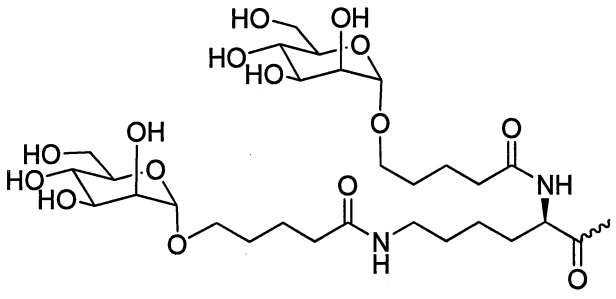
Công thức XIX,



Công thức XX,

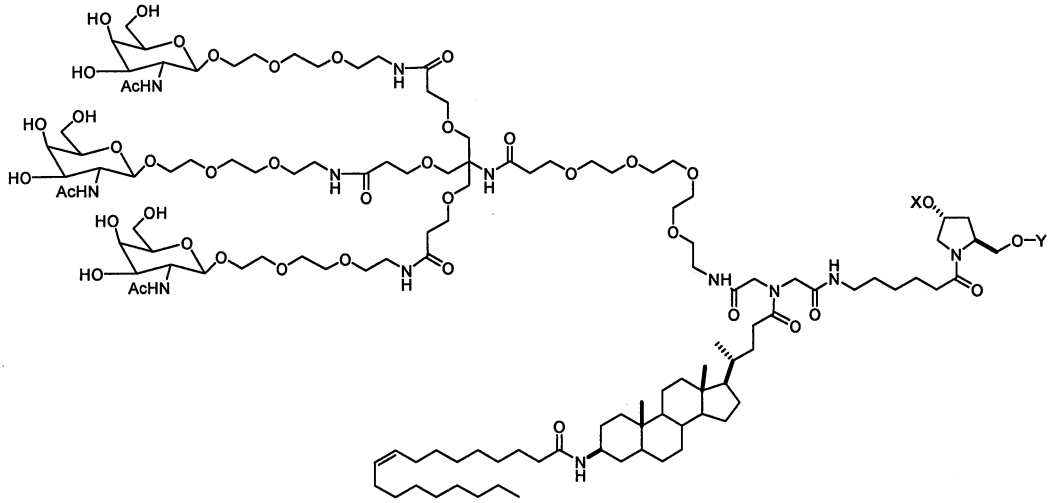


Công thức XXI,



Công thức XXII.

Một liên hợp carbohydrat đại diện khác dùng các phương án được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



(Công thức XXIII), khi một trong số X hoặc Y là oligonucleotit, cái còn lại là hydro.

Theo một số phương án, liên hợp carbohydrat còn bao gồm một hoặc nhiều phối tử bổ sung như được mô tả ở trên, như, nhưng không giới hạn, chất điều biến PK và/hoặc peptit thẩm thấu tế bào.

Liên hợp carbohydrat bổ sung (và liên kết) thích hợp để dùng trong sáng chế bao gồm các liên hợp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế PCT số WO 2014/179620 và WO 2014/179627, toàn bộ nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Các liên kết D

Theo một số phương án, phần liên hợp hoặc phối tử được mô tả ở đây có thể là được gắn ở iARN oligonucleotit với nhiều các liên kết mà có thể là phân cắt được hoặc không phân cắt được.

Thuật ngữ "liên kết" hoặc "nhóm liên kết" nghĩa là gốc hữu cơ mà kết nối hai phần của hợp chất, *ví dụ,* liên kết hóa trị hai phần của hợp chất. Các liên kết cơ bản bao gồm liên kết trực tiếp hoặc nguyên tử như oxy hoặc lưu huỳnh, đơn vị như NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH hoặc chuỗi các nguyên tử, như, nhưng không giới hạn ở, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroarylalkyl,

heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkenyl, heteroxyclylalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkylarylalkyl, alkylarylalkenyl, alkylarylalkynyl, alkenylarylalkyl, alkenylarylalkenyl, alkenylarylalkynyl, alkynylarylalkyl, alkynylarylalkenyl, alkynylarylalkynyl, alkylheteroarylalkyl, alkylheteroarylalkenyl, alkylheteroarylalkynyl, alkenylheteroarylalkyl, alkenylheteroarylalkenyl, alkenylheteroarylalkynyl, alkynylheteroarylalkyl, alkynylheteroarylalkenyl, alkynylheteroarylalkynyl, alkylheteroxyclylalkyl, alkylheteroxyclylalkenyl, alkylhereroxyclylalkynyl, alkenylheteroxyclylalkyl, alkenylheteroxyclylalkenyl, alkenylheteroxyclylalkynyl, alkynylheteroxyclylalkyl, alkynylheteroxyclylalkenyl, alkynylheteroxyclylalkynyl, alkylaryl, alkenylaryl, alkynylaryl, alkylheteroaryl, alkenylheteroaryl, alkynylhereroaryl, mà một hoặc nhiều metylen có thể bị gián đoạn hoặc kết thúc bằng O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, dị vòng được thế hoặc không được thế; khi R8 là hydro, axyl, béo hoặc béo được thế. Theo một phương án, liên kết là nằm trong khoảng 1-24 nguyên tử, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18 nguyên tử, 7-17, 8-17, 6-16, 7-16, hoặc 8-16 nguyên tử.

Các nhóm liên kết phân cắt được là một nhóm mà đủổn định bên ngoài tế bào, nhưng mà khi đi vào một tế bào mục tiêu thì được phân cắt thành hai phần mà các cầu nối đang giữ. Trong một phương án được ưa thích, nhóm liên kết phân cắt được thì được phân cắt ít nhất khoảng 10 lần, 20 lần, 30 lần, 40 lần, 50 lần, 60 lần, 70 lần, 80 lần, 90 lần hoặc nhiều hơn, hoặc ít nhất khoảng 100 lần nhanh hơn trong tế bào đích hoặc dưới điều kiện tham chiếu đầu tiên (mà có thể, *ví dụ*, được lựa chọn để bắt chước hoặc thể hiện các tình trạng trong tế bào) hơn là trong máu của đối tượng, hoặc dưới điều kiện tham chiếu thứ hai (mà có thể, *ví dụ*, được lựa chọn để sao chép hoặc thể hiện tình trạng thấy trong máu hoặc huyết thanh).

Các nhóm liên kết phân cắt được thì nhạy cảm với các tác nhân phân cắt, *ví dụ*, độ pH, oxy hóa khử potential hoặc sự có mặt của các phân tử suy thoái. Thông thường, các tác nhân phân cắt thì phổ biến hơn hoặc được tìm thấy ở các mức cao hơn hoặc các hoạt tính bên trong tế bào so với trong huyết thanh hoặc máu. Các ví dụ của các tác nhân gây suy thoái bao gồm: các tác nhân oxy hóa khử mà được lựa chọn cho các chất nền cụ

thể hoặc không có chất nền cụ thể, bao gồm, *ví dụ*, các enzym oxy hóa hoặc khử hoặc các tác nhân khử như mercaptan, có mặt trong các tế bào, mà có thể giảm nhóm liên kết phân cắt oxy hóa khử được bằng cách giảm; esteaza; thể trong nhân đơn bào hoặc các tác nhân mà có thể tạo ra một môi trường tính axit, *ví dụ*, các chất mà kết quả độ pH là năm hoặc thấp hơn; các enzym mà có thể thủy phân hoặc làm suy thoái một nhóm liên kết phân cắt được axit bằng cách hoạt tính như axit nói chung, peptidaza (mà có thể là chất nền cụ thể), và các phosphataza.

Nhóm liên kết phân cắt được, như liên kết disulfit có thể là nhạy cảm với độ pH. Độ pH của huyết thanh của người là 7.4, trong khi độ pH trong tế bào trung bình là thấp hơn một ít, khoảng từ 7.1-7.3. Thể trong nhân đơn bào có độ pH nhiều tính axit hơn, trong khoảng từ 5.5-6.0, và lysosomes có độ pH nhiều tính axit hơn ở khoảng 5.0. Một vài liên kết sẽ có nhóm liên kết phân cắt được mà phân cắt ở độ pH được ưa thích, nhờ đó tách lipit cation từ phối tử bên trong tế bào, hoặc vào trong phần ngăn mong muốn của tế bào.

Liên kết có thể bao gồm nhóm liên kết phân cắt được mà phân cắt được bởi enzym cụ thể. Loại của nhóm liên kết phân cắt được hợp nhất trong một liên kết có thể phụ thuộc vào tế bào được nhắm đến. Ví dụ, phối tử nhắm đến gan có thể được liên kết với lipit cation thông qua liên kết mà bao gồm một nhóm este. Tế bào gan có nhiều các esteaza, và do đó liên kết sẽ được phân cắt một cách hiệu quả hơn trong các tế bào gan hơn là trong các loại tế bào mà không nhiều esteaza. Các loại tế bào khác có nhiều các esteaza bao gồm tế bào của phổi, vỏ thận, và tinh hoàn.

Các liên kết mà chứa các liên kết peptit có thể được sử dụng khi nhắm vào các loại tế bào có nhiều peptidaza, như gan tế bào và hoạt dịch khớp.

Nói chung, tính thích hợp của nhóm liên kết phân cắt được tiềm năng có thể được đánh giá bởi thử nghiệm khả năng của tác nhân làm suy thoái (hoặc điều kiện) để phân cắt nhóm liên kết tiềm năng. Cũng sẽ có mong muốn để thử nghiệm nhóm liên kết phân cắt được tiềm năng cho khả năng chống lại sự phân cắt trong máu hoặc khi tiếp xúc với mô không phải mục tiêu khác. Do đó, người ta có thể xác định tính nhạy cảm liên quan đến sự phân cắt giữa điều kiện thứ nhất và thứ hai, trong đó thứ nhất là được lựa chọn để biểu hiện sự phân cắt trong tế bào đích và thứ hai là được lựa chọn để biểu hiện sự phân cắt ở các mô khác hoặc dịch sinh học, *ví dụ*, máu hoặc huyết thanh. Sự đánh giá

có thể là được thực hiện trong các hệ thống không có tế bào, trong các tế bào, trong tế bào cấy, trong bộ phận hoặc mô cấy, hoặc trong tất cả các con vật. Có thể là hữu ích để đánh giá ban đầu trong tế các điều kiện không có tế bào hoặc được cấy và được khẳng định bởi còn các đánh giá trong cả con vật. Theo các phương án được ưu tiên, các hợp chất tiềm năng hữu ích được phân cắt ít nhất khoảng 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, hoặc khoảng 100 lần nhanh hơn ở tế bào (hoặc dưới *trong ống nghiệm* các điều kiện được lựa chọn để bắt chước các điều kiện trong tế bào) so với máu hoặc huyết thanh (hoặc dưới*trong ống nghiệm* các điều kiện được lựa chọn để giống với các điều kiện ngoài tế bào).

i. Các nhóm liên kết phân cắt được oxy hóa khử

Theo một phương án, nhóm liên kết phân cắt được là nhóm liên kết phân cắt được oxy hóa khử mà được phân cắt dựa trên sự khử hoặc oxy hóa. Một ví dụ của nhóm liên kết phân cắt được có tính khử là nhóm liên kết disulphua (-S-S-). Để xác định nếu nhóm liên kết phân cắt được tiềm năng là thích hợp "nhóm liên kết phân cắt được có tính khử," hoặc ví dụ là thích hợp để sử dụng với gốc iARN cụ thể và tác nhân nhắm mục tiêu cụ thể có thể tham khảo các phương pháp được mô tả ở đây. Ví dụ, một chất tiềm năng có thể được đánh giá bởi việc ủ với dithiothreitol (DTT), hoặc tác nhân khử khác sử dụng các thuốc thử được biết đến trong lĩnh vực, mà bắt chước tỷ lệ phân cắt mà có thể được quan sát thấy ở tế bào, *ví dụ*, tế bào đích. Các chất tiềm năng còn có thể được đánh giá dưới các điều kiện mà được lựa chọn để bắt chước các điều kiện của máu hoặc huyết thanh. Trong một, các hợp chất tiềm năng được phân cắt bởi nhiều nhất khoảng 10% trong máu. Theo các phương án khác, các hợp chất tiềm năng hữu ích thoái hóa ít nhất khoảng 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, hoặc khoảng 100 lần nhanh hơn ở tế bào (hoặc dưới *trong ống nghiệm* các điều kiện được lựa chọn để bắt chước các điều kiện trong tế bào) so với máu (hoặc dưới *trong ống nghiệm* các điều kiện được lựa chọn để giống với các điều kiện ngoài tế bào). Tỉ lệ của phân cắt của hợp chất tiềm năng có thể là được xác định sử dụng các thử nghiệm vận động enzym tiêu chuẩn dưới các điều kiện được chọn để bắt chước môi trường trong tế bào và so sánh với các điều kiện được chọn để giống với môi trường ngoài tế bào.

ii. Các nhóm liên kết phân cắt được gốc phosphat

Theo phương án khác, liên kết phân cắt được bao gồm nhóm liên kết phân cắt

được gốc phosphat. Nhóm liên kết phân cắt được gốc phosphat là được phân cắt bởi các tác nhân mà suy thoái hoặc thủy phân nhóm phosphat. Một ví dụ của tác nhân mà các nhóm phân cắt phosphat trong các tế bào là các enzym như là các phosphataza trong các tế bào. Các ví dụ của nhóm liên kết trên cơ sở phosphat là -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-. Các phương án được ưu tiên là -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-. Phương án được ưu tiên là -O-P(O)(OH)-O-. Các chất tiềm năng có thể được đánh giá sử dụng phương pháp tương tự với các chất được mô tả ở trên.

iii. Nhóm liên kết phân cắt được axit

Theo phương án khác, liên kết phân cắt được bao gồm nhóm liên kết phân cắt được axit. nhóm liên kết phân cắt được là nhóm liên kết mà được phân cắt dưới các điều kiện tính axit. Theo các phương án được ưu tiên nhóm liên kết phân cắt được axit là được phân cắt trong môi trường có tính axit với độ pH khoảng 6,5 hoặc thấp hơn (*ví dụ*, khoảng 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0, hoặc thấp hơn), hoặc bởi các tác nhân như các enzym mà có thể hoạt tính như axit thông thường. Trong tế bào, cụ thể các cơ quan tê bào có độ pH thấp, như là trong nhân đơn bào và lysosomes có thể cung cấp môi trường phân cắt cho nhóm liên kết phân cắt được axit. Các ví dụ của nhóm liên kết phân cắt được axit bao gồm nhưng không giới hạn ở hydrazones, este, và este của axit amin. Các nhóm phân cắt được axit có thể có công thức chung -C=NN-, C(O)O, hoặc -OC(O). Phương án được ưa tích là khi cacbon được gắn với oxy của este (nhóm alkoxy) là một nhóm aryl, nhóm ankyl được thế, hoặc nhóm ankyl tertiary như dimetyl pentyl hoặc t-butyl. Các chất tiềm năng có thể được đánh giá sử dụng phương pháp tương tự với các chất được mô tả ở trên.

iv. Các nhóm liên kết gốc este

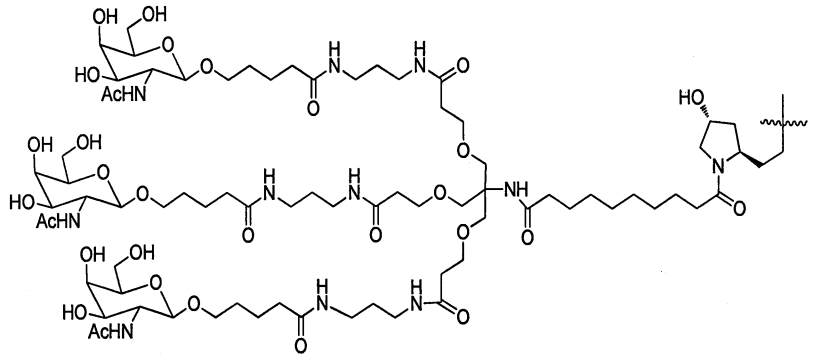
Theo phương án khác, liên kết phân cắt được bao gồm nhóm liên kết phân cắt được gốc este. Nhóm liên kết phân cắt được gốc este được phân cắt bởi các enzym như là các esteaza và các amidaza trong các tế bào. Các ví dụ của các nhóm liên kết phân cắt

được gốc este bao gồm nhưng không giới hạn với este của các nhóm ankylen, ankenylen và ankynylen. Các nhóm liên kết phân cắt được este có công thức chung -C(O)O-, hoặc -OC(O)-. Các chất tiềm năng có thể được đánh giá sử dụng phương pháp tương tự với các chất được mô tả ở trên.

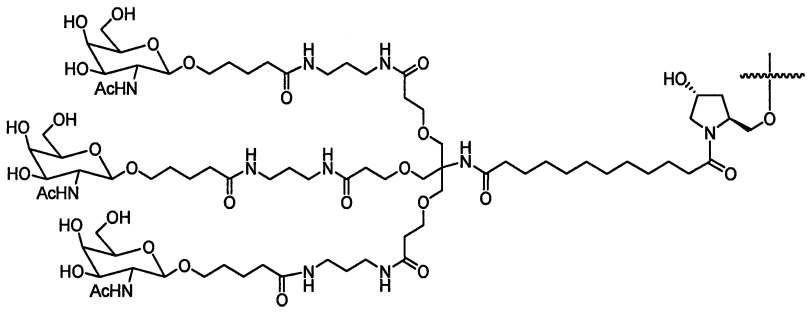
v. Gốc peptit các nhóm phân cắt

Theo phương án khác nữa, liên kết phân cắt được bao gồm nhóm liên kết phân cắt được gốc peptit. Nhóm liên kết phân cắt được gốc peptit là được phân cắt bởi các enzym như peptidaza và proteaza trong các tế bào. Các nhóm liên kết phân cắt được gốc peptit là các liên kết peptit được tạo ra giữa axit amin để thu được oligopeptits (*ví dụ*, dipeptits, tripeptits *v.v.*) và polypeptits. Các nhóm phân cắt được gốc peptit không bao gồm nhóm amit (-C(O)NH-). Nhóm amit có thể là được tạo ra giữa bất kỳ ankylen, ankenylen hoặc ankynelen. Liên kết peptit là dạng đặc biệt của liên kết amit được tạo ra giữa axit amin để thu được peptit và protein. Nhóm phân cắt gốc peptit là thì thông thường giới hạn với liên kết peptit (*cụ thể là*, liên kết amit) được tạo ra giữa axit amin thu được peptit và protein và không bao gồm toàn bộ nhóm chức amit. Các nhóm liên kết phân cắt được gốc peptit có công thức chung – NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-, khi RA và RB là các nhóm R của hai axit amin liền nhau. Các chất tiềm năng có thể được đánh giá sử dụng phương pháp tương tự với các chất được mô tả ở trên.

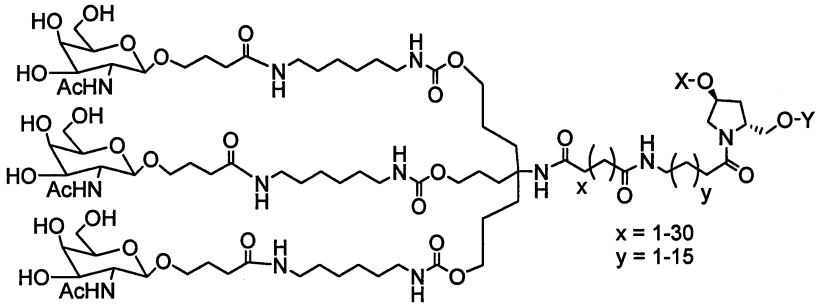
Theo một phương án, iARN theo sáng chế được liên hợp với carbohydrat thông qua liên kết. Các ví dụ không giới hạn của iARN cacbohydrat liên hợp với các liên kết của chế phẩm và phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



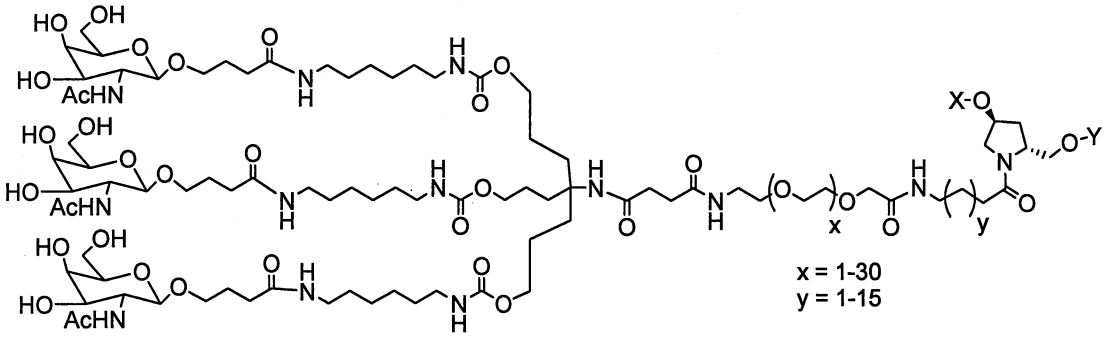
(Công thức XXIV),



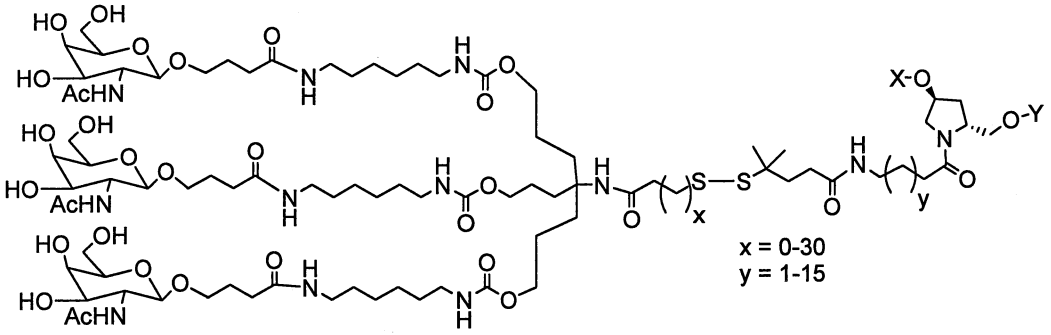
(Công thức XXV),



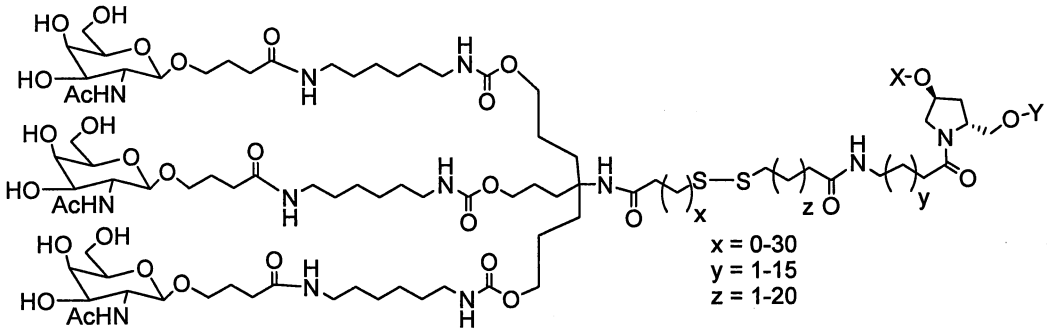
(Công thức XXVI),



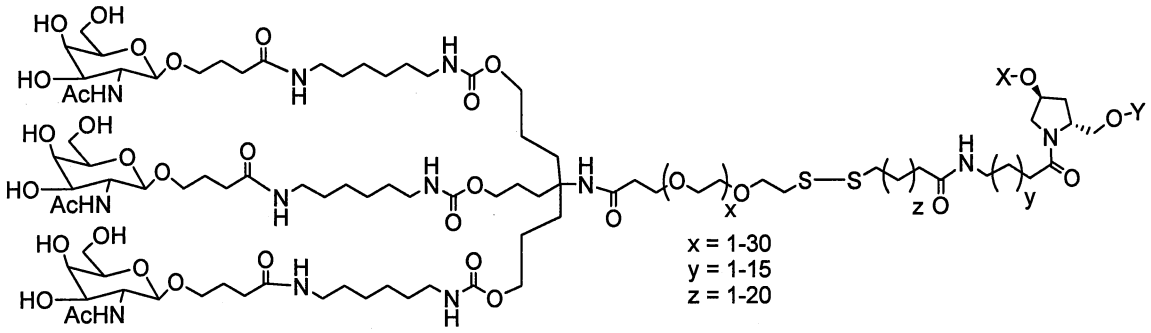
(Công thức XXVII),



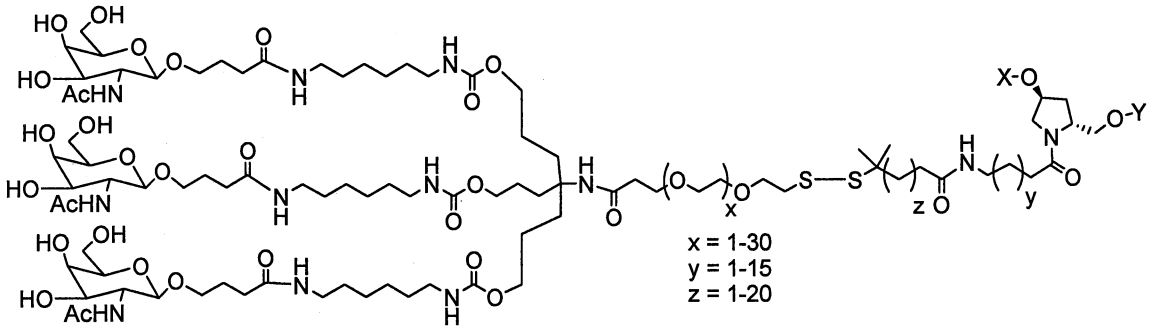
(Công thức XXVIII),



(Công thức XXIX),



(Công thức XXX), và



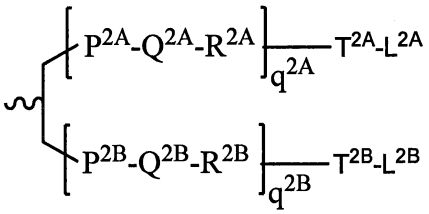
(Công thức XXXI),

khi một trong số X hoặc Y là một oligonucleotit, phần còn lại là hydro.

Theo một số phương án của chế phẩm và phương pháp theo sáng chế, phối tử là một hoặc nhiều "GalNAc" (N-axetylgalactosamin) phái sinh được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

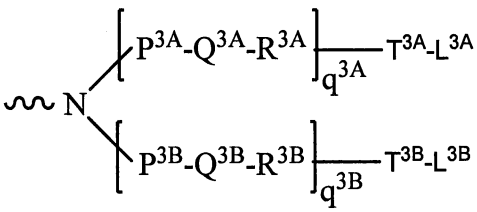
Theo một phương án, dsARN theo sáng chế liên hợp với liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba được chọn từ nhóm bao gồm các cấu trúc được thể hiện ở một trong các công thức (XXXII) – (XXXV):

Công thức XXXII Công thức XXXIII



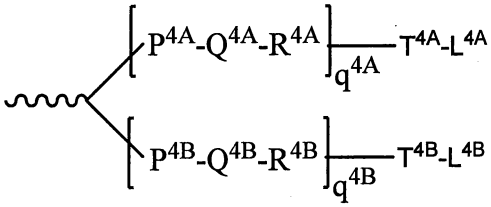
(IV)

,



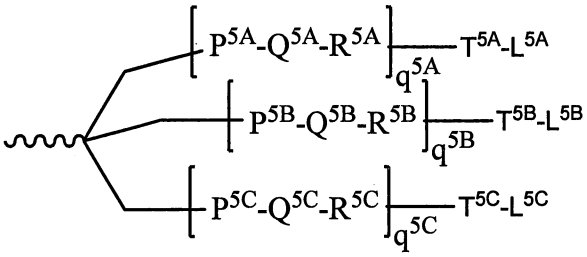
nula (V)

,



Formula (VI)

, l



;

Công thức XXXIV

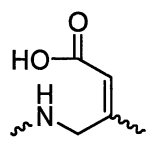
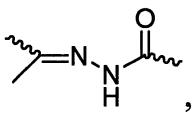
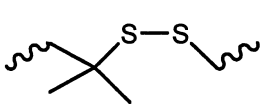
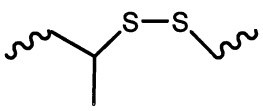
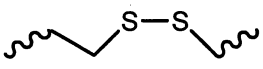
Công thức XXXV

trong đó:

q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B và q5C thể hiện độc lập cho mỗi lần lặp lại 0-20 và trong đó đơn vị lặp có thể giống hoặc khác nhau;

mỗi 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} độc lập là đối với mỗi lần lặp lại vắng mặt, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH hoặc CH_2O;

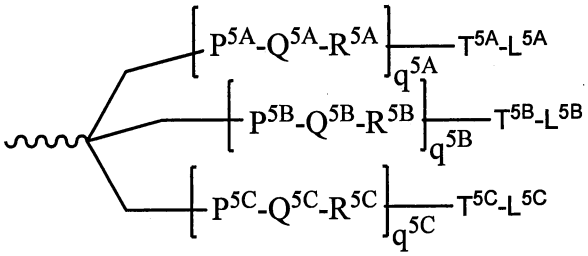
Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} là độc lập cho mỗi lần lặp lại vắng mặt, ankylen, ankylen được thế trong đó một hoặc nhiều các metylen có thể là bị gián đoạn hoặc phá hủy bởi một hoặc nhiều O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C hoặc C(O);

mỗi R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C} độc lập là đối với mỗi lần lặp lại vắng mặt, NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, -C(O)-$CH(R^a)$-NH-, CO, CH=N-O,  ,  ,  ,  ,  hoặc heteroxyclyl;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} và L^{5C} thể hiện phối tử; *tức là* độc lập với nhau đối với mỗi lần lặp lại monosacarit (như GalNAc), disacarit, trisacarit, tetrasacarit,

oligosacarit, hoặc polysacarit; vàR^a is H hoặc axit amin mạch bên. Dẫn xuất GalNAc liên hợp hóa trị ba là đặc biệt hữu dụng để dùng với tác nhân ARNi để ức chế biểu hiện của gen đích, như hợp chất có công thức (XXXVI):

Công thức XXXVI



Forn ,

trong đó L^{5A}, L^{5B} và L^{5C} thể hiện monosacarit, như dẫn xuất GalNAc.

Các ví dụ của các nhóm liên kết mạch nhánh hóa trị hai và hóa trị ba thích hợp kết hợp dẫn xuất GalNAc bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các cấu trúc được trích ở trên như các công thức II, VII, XI, X, và XIII.

Sáng chế Mỹ tiêu biểu bộc lộ quy trình điều chế ARN liên hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Sáng chế Mỹ Nos. 4,828,979; 4,948,882; 5,218,105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717, 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,245,022; 5,254,469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317,098; 5,371,241, 5,391,723; 5,416,203, 5,451,463; 5,510,475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574,142; 5,585,481; 5,587,371; 5,595,726; 5,597,696; 5,599,923; 5,599,928 và 5,688,941; 6,294,664; 6,320,017; 6,576,752; 6,783,931; 6,900,297; 7,037,646; 8,106,022, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Không cần thiết cho tất cả các vị trí trong hợp chất được đưa ra là được cải biến giống nhau, và trong thực tế nhiều hơn một các cải biến nêu trên có thể là được hợp nhất trong hợp chất duy nhất hoặc thậm chí tại nucleosit duy nhất trong iARN. Sáng chế cũng bao gồm hợp chất iARN mà chimeric hợp chất.

Các hợp chất iARN "Chimeric" hoặc "chimeras," trong ngữ cảnh của sáng chế này, là các hợp chất ARNi, tốt hơn là các dsARN, mà chứa hai hoặc nhiều hơn khu vực riêng biệt về mặt hóa học, mỗi chất tạo nên ít nhất một đơn vị đơn phân, *cụ thể là*, nucleotit trong trường hợp của hợp chất dsARN. Các iARN này thường chứa ít nhất một khu vực trong đó ARN là được cải biến để phóng ra khi ARNi tăng sức đề kháng đối với sự thoái biến nuclease, tăng sự hấp thu tế bào, và/hoặc tăng ái lực liên kết cho axit nucleic mục tiêu. Khu vực bổ sung của iARN có thể hoạt tính như chất nền cho các enzym có khả năng phân cắt ARN:ADN hoặc ARN:ARN lai. Bằng cách thí nghiệm, ARNe H là tế bào endonucleaza mà phân cắt sợi ARN của ARN:ADN kép. Sự hoạt tính của ARNe H, do đó, có kết quả trong việc phân cắt ARN mục tiêu, nhờ đó tăng cường mạnh mẽ hiệu quả của ức chế iARN trong biểu hiện gen. Kết quả là, các kết quả có thể đem so sánh được có thể thu được với các iARN ngắn hơn khi các dsARN chimeric được sử dụng, so với các dsARN khử oxy phosphothioat lai với cùng khu vực đích. Sự phân cắt của ARN mục tiêu có thể là được phát hiện thường xuyên bởi gel chuyển điện và, nếu cần thiết, được kết hợp các kỹ thuật lai giống axit nucleic được biết đến trong lĩnh vực.

Trong trường hợp nhất định, ARN của iARN có thể được cải biến bởi nhóm không phải phối tử. Số lượng của các phân tử không phải phối tử được liên hợp với các iARN nhằm tăng cường hoạt tính, sự phân bổ tế bào hoặc sự hấp thu tế bào của ARNi, và các quy trình nhằm thực hiện các sự liên hợp này thì có sẵn trong tài liệu về khoa học. Các gốc không phải phối tử này bao gồm các gốc lipit, như cholesterol (Kubo, T. *et al., Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61; Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553), axit cholic (Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053), thioete, *ví dụ*, hexyl-S-tritylthiol (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306; Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765), thiocholesterol (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533), hoặc mạch béo, *ví dụ*, các gốc dodecandiol hoặc undexyl (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10:111; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49), phospholipit, *ví dụ*, di-hexadexyl-rac-glyxerol hoặc trietylamoni 1,2-di-O-hexadexyl-rac-glyxero-3-H-phosphonat (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777), chuỗi polyamin hoặc polyetylen

glycol (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969), hoặc adamantan axetic axit (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651), gốc palmityl (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229), hoặc gốc octadexylamin hoặc hexylamino-carbonyl-oxycholesterol (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923). Các sáng chế Mỹ tiêu biểu mà bộc lộ quy trình điều chế liên hợp ARN như trên được liệt kê ở trên. Các nguyên tắc liên hợp thông thường liên quan đến sự tổng hợp của các ARN mang liên kết amino ở một hoặc nhiều các vị trí của trình tự. Nhóm amino sau đó được phản ứng với phân tử liên hợp sử dụng các thuốc thử ghép đôi hoặc kích hoạt thích hợp. Phản ứng liên hợp có thể là thực hiện hoặc với ARN vẫn liên kết với phần hỗ trợ rắn hoặc sau phân cắt của ARN, trong pha dung dịch. Sự tinh chế của ARN liên hợp bởi HPLC thường đem lại chất liên hợp thuần khiết.

V. Việc phân phối iARN theo sáng chế

Việc phân phối iARN theo sáng chế đến tế bào *ví dụ,* tế bào trong đối tượng, như đối tượng người (*ví dụ,* đối tượng cần chúng, như đối tượng mắc bệnh, rối loạn hoặc trạng thái liên quan đến nhiễm HBV) có thể đạt được theo nhiều cách khác nhau. Ví dụ, việc phân phối có thể được thực hiện bằng cách cho tế bào tiếp xúc với iARN theo sáng chế hoặc *trong ống nghiệm* hoặc *trong cơ thể*. Việc phân phối *trong cơ thể* có thể cũng được thực hiện một cách trực tiếp bằng cách sử dụng chế phẩm bao gồm iARN, *ví dụ,* dsARN, cho đối tượng. Tùy ý, việc phân phối *trong cơ thể*có thể được thực hiện một cách gián tiếp bằng cách sử dụng một hoặc nhiều vật truyền mà mã hóa và định hướng sự biểu hiện của iARN. Các thay thế này được trình bày dưới đây.

Nói chung, bất kỳ phương pháp phân phối phân tử axit nucleic (*trong ống nghiệm* hoặc *trong cơ thể*) có thể thích hợp để dùng với iARN theo sáng chế (xem *ví dụ*, Akhtar S. và Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 và WO94/02595, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn toàn bộ). Đối với phân phối *trong cơ thể* , các yếu tố để xem xét nhằm phân phối phân tử iARN bao gồm, ví dụ, tính ổn định sinh học của phân tử được phân phối, sự phòng ngừa các tác động không đặc hiệu, và tích tụ phân tử được phân phối trong mô đích. Các hiệu ứng không cụ thể của iARN có thể được tối thiểu hóa bởi việc sử dụng cục bộ, ví dụ, bởi việc tiêm hoặc cấy ghép trực tiếp vào trong mô hoặc sử dụng chế phẩm một cách cục bộ. Việc sử dụng cục bộ lên vị trí điều trị tối đa hóa nồng độ khu vực của tác nhân, hạn chế tiếp xúc của tác nhân đến các mô toàn thân

mà có thể bị hại bởi tác nhân hoặc tác nhân có thể làm suy thoái, và cho phép tổng số liều của phân tử iARN thấp hơn để sử dụng. Một vài nghiên cứu đã thể hiện sự được thể hiện giá thấp thành công sản phẩm gen khi của gen các sản phẩm khi iARN được sử dụng một cách cục bộ. Ví dụ, việc phân phối VEGF dsARN trong mắt bằng cách tiêm vào thủy tinh thể ở khỉ cynomolgus (Tolentino, MJ., *et al* (2004) *Retina* 24:132-138) và tiêm dưới màng lưới ở chuột (Reich, SJ., *et al* (2003) *Mol. Vis*. 9:210-216) đều thể hiện phòng ngừa sự phát triển của mạch máu mới trong mẫu thử thoái hóa điểm vàng do tuổi tác. Ngoài ra, tiêm dsARN trực tiếp vào khối u ở chuột làm giảm thể tích khối u (Pille, J., *et al* (2005) *Mol. Ther*.11:267-274) và có thể kéo dài sự sống của chuột mang u (Kim, WJ., *et al* (2006) *Mol. Ther*. 14:343-350; Li, S., *et al* (2007) *Mol. Ther*. 15:515-523). ARN can thiệp còn thể hiện thành công với việc phân phối cục bộ vào CNS bằng cách tiêm trực tiếp (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) *Gene Ther*. 12:59-66; Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci*. 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 101:17270-17275; Akaneya,Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol*. 93:594-602) và vào phổi bằng cách dùng trong mũi (Howard, KA., *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). Để sử dụng iARN toàn thân để điều trị bệnh, ARN có thể được cải biến hoặc ngoài ra được phân phối sử dụng hệ thống phân phối thuốc; cả hai phương pháp hoạt tính nhằm ngăn chặn sự thoái biến nhanh chóng của dsARN bởi endo- và exo-nucleaza *trong cơ thể*. Cải biến của ARN hoặc chất mang dược còn có thể cho phép nhắm đến chế phẩm iARN mô mục tiêu và tránh các hiệu ứng ngoài mục tiêu không mong muốn. Các phân tử ARNi có thể được cải biến bằng cách liên hợp hóa chất với các nhóm ưa lipit như cholesteol để làm tăng sự hấp thu và ngăn chặn sự thoái biến tế bào. Ví dụ, iARN được định hướng chống lại ApoB được liên hợp với gốc cholesterol ưa lipit được tiêm toàn thân vào con chuột và dẫn đến sự bất hoạt của mARN apoB ở cả gan và hỗng tràng (Soutschek, J., *et al* (2004) *Nature* 432:173-178). Sự liên hợp của iARN với aptame đã được thể hiện là làm ức chế sự phát triển khối u và làm trung gian cho sự thoái biến khối u ở mẫu chuột bị ung thư tuyến tiền liệt (McNamara, JO., *et al* (2006) *Nat. Biotechnol*. 24:1005-1015). Trong phương án thay thế, iARN có thể được phân phối sử dụng các hệ thống phân phối thuốc như hệ thống phân phối hạt nano, đendrime, polyme, liposom, hoặc cation. Các hệ thống phân phối cation tích điện dương

tạo điều kiện liên kết của một phân tử iARN (điện tích âm) và cũng tăng sự tương tác tại màng tế bào điện tích âm để cho phép sự hấp thu hiệu quả của ARNi bởi tế bào. Lipit cation, dendrime, hoặc polyme có thể hoặc là được liên kết với iARN, hoặc được cảm ứng để tạo thành bọc hoặc mixen (xem *ví dụ*, Kim SH., *et al* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116) mà bọc ARNi. Việc tạo thành của bọc hoặc mixen còn ngăn chặn sự thoái biến của iARN khi được sử dụng toàn thân. Phương pháp tạo ra và dùng cấu trúc kép iARN cation là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực (xem *ví dụ*, 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, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn toàn bộ). Một số ví dụ không giới hạn của hệ phân phối thuốc hữu dụng để phân phối iARN toàn thân bao gồm DOTAP (Sorensen, DR., *và cộng sự* (2003), trước đây; Verma, UN., *và cộng sự* (2003), *trước đây*), Oligofectamin, "solid nucleic acid lipid particles" (Zimmermann, TS., *et al* (2006) *Nature* 441:111-114), cardiolipin (Chien, PY., *et al* (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A., *et al* (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), polyetylenimin (Bonnet ME., *và cộng sự* (2008) *Pharm. Res*. Aug 16 Epub bản in truyền thống; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol*. 71659), các peptit Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm*. 3:472-487), và polyamidoamin (Tomalia, DA., *et al* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., *et al* (1999) *Pharm. Res*. 16:1799-1804). Theo một số phương án, iARN tạo thành cấu trúc kép với xyclođextrin để sử dụng toàn thân. Phương pháp để sử dụng và dược phẩm của các iARN và xyclođextrin có thể tìm thấy trong Sáng chế Mỹ Số. 7,427,605, mà được kết hợp ở đây chỉ để tham khảo.

A. Vật truyền mã hóa cho iARN theo sáng chế

iARN nhắm đích gen HBV có thể được biểu hiện from các đơn vị phiên mã được chèn vào các vật truyền ADN hoặc ARN (xem, *ví dụ*, Couture, A, *và cộng sự*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A, *và cộng sự*, Công bố đơn quốc tế PCT số WO 00/22113, Conrad, Công bố đơn quốc tế PCT số WO 00/22114, và Conrad, Sáng chế Mỹ Số. 6,054,299). Sự biểu hiện có thể là nhanh chóng (trong vòng hàng giờ đến tuần) hoặc kéo dài (hàng tuần đến hàng tháng hoặc lâu hơn), phụ thuộc vào cấu trúc cụ thể được sử dụng và mô hoặc loại tế bào mục tiêu. Các thông tin di truyền có thể được đưa vào như cấu trúc mạch thẳng, plasmit mạch vòng, hoặc vật truyền virut, mà có thể là vật truyền

tích hợp hoặc không tích hợp. Gen chuyển có thể còn được tạo cấu trúc để cho phép nó được di truyền dưới dạng plasmit ngoài nhiễm sắc thể (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Sợi đơn hoặc các sợi của iARN có thể được sao mã từ chất tăng xúc tác trên vật truyền biểu hiện. Khi hai riêng biệt sợi được thể hiện để tạo ra, ví dụ, dsARN, hai vật truyền biểu hiện riêng biệt có thể cùng được đưa vào (*ví dụ*, bằng cách biến nạp hoặc chuyển nạp) vào trong tế bào đích. Ngoài ra mỗi sợi đơn của dsARN có thể được sao mã bởi các chất tăng xúc tác cả hai đều nằm trên cùng plasmit biểu hiện. Theo một phương án, dsARN được thể hiện như polynucleotit lặp lại được đảo ngược được nối bởi liên kết trình tự polynucleotit mà dsARN có cấu trúc cành và vòng.

Vật truyền biểu hiện iARN thường là plasmit ADN hoặc vật truyền virut. vật truyền biểu hiện thích hợp với các tế bào nhân chuẩn, tốt hơn là các chất thích hợp với các tế bào thuộc xương sống, có thể được sử dụng để tạo ra các cấu trúc tái tổ hợp cho sự biểu hiện của iARN như được mô tả ở đây. Vật truyền biểu hiện tế bào nhân chuẩn được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực và sẵn có từ nhiều nguồn trên thị trường. Thông thường, vật truyền này được cung cấp chứa các vị trí giới hạn thuận tiện để bổ sung phân khúc axit nucleic mong muốn. Việc phân phối vật truyền biểu hiện iARN có thể là toàn thân, như bởi việc sử dụng qua tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, bằng việc sử dụng đối với các tế bào mục tiêu từng lấy từ bệnh nhân sau đó lại đưa vào trong bệnh nhân, hoặc bởi bất kỳ phương pháp khác mà cho phép đưa vào trong tế bào đích mong muốn.

Plasmit biểu hiện iARN có thể đưa tế bào vào trong tế bào đích như cấu trúc kép với chất mang cation lipit (*ví dụ,* Oligofectamin) hoặc các chất mang không-cation gốc lipit (*ví dụ,* Transit-TKO^{TM}). Việc biến nạp đa lipit cho đột biến do iARN nhắm đến các vùng khác nhau của ARN đích trong khoảng thời gian một tuần hoặc nhiều hơn cũng thuộc phạm vi sáng chế. Sự đưa thành công vật truyền vào trong tế bào chủ có thể được theo dõi bằng cách sử dụng nhiều phương pháp đã biết. Ví dụ, nhanh chóng được biến nạp có thể là truyền tín hiệu với chất thông báo, như chất đánh dấu huỳnh quang, như Green Fluorescent Protein (GFP). Sựổn định khi được biến nạp của tế bào *ngoài cơ thể sống* có thể được đảm bảo bằng cách sử dụng chất đánh dấu mà cung cấp tế bào được được biến nạp với sự kháng các yếu tố từ môi trường cụ thể (*ví dụ*, kháng sinh và thuốc), như kháng hygromyxin B.

Các hệ thống vật truyền giống virut mà có thể được sử dụng với các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, (a) vật truyền ađenovirut; (b) vật truyền retrovirut, bao gồm nhưng không giới hạn ở vật truyền lentivirut, virut bệnh bạch cầu ở chuột moloney, *v.v.*; (c) vật truyền được kết hợp adeno virut; (d) vật truyền virut bệnh gộp da; (e) vật truyền SV 40; (f) vật truyền virut polyoma; (g) vật truyền virut papilloma; (h) vật truyền virut u nhú; (i) vật truyền virut bệnh đậu mùa như orthopox, *ví dụ*, vật truyền virut bệnh đậu mùa hoặc avipox, *ví dụ* virut bệnh gia cầm hoặc virut bệnh từ gà; và (j) ađenovirut yếu hoặc phụ thuộc virut trợ giúp. Các virut sao chép bị lỗi còn có thể là lợi thế. Các vật truyền khác nhau sẽ hoặc sẽ không trở thành hợp nhất vào trong các tế bào gen. Các cấu trúc có thể bao gồm các trình tự virut để được biến nạp, nêu được mong muốn. Ngoài ra, cấu trúc có thể được hợp nhất vào trong vật truyền có khả năng của episome sao chép, *ví dụ* vật truyền EPV và EBV. Các cấu trúc để tái tổ hợp sự biểu hiện của iARN sẽ thông thường yêu cầu các yếu tố điều chỉnh, *ví dụ*, các chất tăng xúc tác, các chất tăng cường, *v.v*, để đảm bảo sự biểu hiện của ARNi trong các tế bào mục tiêu. Các khía cạnh khác để xem xét cho vật truyền và các cấu trúc được mô tả thêm dưới đây.

Vật truyền hữu dụng để phân phối iARN sẽ bao gồm các yếu tố điều chỉnh (chất tăng xúc tác, các chất tăng cường, *v.v.*) đủ cho sự biểu hiện của ARNi trong tế bào hoặc mô đích mong muốn. Các yếu tố điều chỉnh có thể được chọn để cung cấp hoặc là sự biểu hiện cấu trúc hoặc được điều chỉnh/quy nạp.

Sự biểu hiện của iARN có thể được điều hòa chính xác, ví dụ, bằng cách sử dụng trình tự điều hòa cảm ứng mà dễ bịảnh hưởng đối với các chất điều hòa sinh lý nhất định, *ví dụ*, hàm lượng glucoza tuần hoàn, hoặc hormon (Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Các hệ thống biểu hiện cảm ứng như vậy, thích hợp để điều khiển sự biểu hiện dsARN trong tế bào hoặc ở động vật có vú bao gồm, ví dụ, quy định bởi ecdyson, bởi estrogen, progesteon, tetraxyclin, thuốc gây cảm ứng hóa học của sự nhị trùng hóa, và isopropyl-beta-D1 -thiogalactopyranosit (IPTG). Người có trình độ trong lĩnh vực sẽ có thể chọn trình tự điều chỉnh/chất tăng xúc tác thích hợp dựa trên ý định sử dụng của iARN trao đổi thông tin di truyền.

Vật truyền thuộc virut mà chứa các trình tự axit nucleic mã hóa iARN có thể được sử dụng. Ví dụ, vật truyền retrovirut có thể được sử dụng (xem Miller *et al.*, *Meth.*

Enzymol. 217:581-599 (1993)). Các vật truyền retrovirut chứa các thành phần cần thiết để đóng gói chính xác gen virut và tích hợp vào trong ADN tế bào chủ. Các trình tự axit nucleic mã hóa iARN được nhân bản trong một hoặc nhiều vật truyền, mà tạo điều kiện phân phối axit nucleic vào trong bệnh nhân. Chi tiết hơn về vật truyền retrovirut có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), mà mô tả việc sử dụng vật truyền retrovirut để phân phối gen mdr1 cho tế bào gốc tạo máu để làm cho tế bào gốc này kháng hơn đối với hóa trị liệu. Các tài liệu tham khảo khác mô tả việc sử dụng vật truyền retrovirut trong liệu pháp gen là: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons và Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); và Grossman và Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). Vật truyền lentivirut được dự tính để sử dụng bao gồm, ví dụ, vật truyền gốc HIV được mô tả trong Sáng chế Mỹ số 6,143,520; 5,665,557; và 5,981,276, mà được kết hợp ở đây để tham khảo.

Các ađenovirut cũng được dự tính để dùng trong việc phân phối các iARN theo sáng chế. Các ađenovirut là các chất truyền đặc biệt thu hút, *ví dụ*, để phân phối các gen đến biểu mô đường hô hấp. Các ađenovirut xâm nhập vào biểu mô đường hô hấp một cách tự nhiên khi chúng gây ra bệnh nhẹ. Các mục tiêu khác cho các hệ thống phân phối gốc ađenovirut là gan, hệ thống thần kinh trung ương, các tế bào thuộc màng trong, và cơ bắp. Các ađenovirut có lợi thế là có khả năng lây nhiễm các tế bào không chia. Kozarsky và Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993) thể hiện việc xem xét liệu pháp gen gốc ađenovirut . Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) chứng minh việc sử dụng vật truyền ađenovirut để chuyển gen đến biểu mô hô hấp của khỉ nâu. Các ví dụ khác của việc sử dụng ađenovirut trong liệu pháp gen có thể tìm thấy trong 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); Công bố đơn PCT số WO94/12649; và Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Vật truyền AV thích hợp để biểu hiện iARN được đưa ra trong sáng chế, phương pháp tạo cấu trúc vật truyền AV tái tổ hợp, và phương pháp phân phối vật truyền vào tế bào đích, được mô tả trong Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

Vật truyền virut liên quan đến adeno (AAV) có thể còn được dùng để việc phân phối iARN theo sáng chế (Walsh *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993);

Sáng chế Mỹ Số. 5,436,146). Theo một phương án, iARN có thể được biểu hiện như hai phần riêng biệt, bổ sung các phân tử ARN sợi đơn từ vật truyền AAV tái tổ hợp có, ví dụ, hoặc các chất tăng xúc tác ARN U6 hoặc H1, hoặc chất tăng xúc tác cytomegalovirut (CMV). Vật truyền AAV thích hợp để biểu hiện dsARN được mô tả theo sáng chế, phương pháp cấu trúc vật truyền AV tái tổ hợp, và phương pháp phân phối vật truyền vào tế bào đích được mô tả trong 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; Sáng chế Mỹ số 5,252,479; Sáng chế Mỹ số 5,139,941; Đơn sáng chế quốc tế số WO 94/13788; và Đơn sáng chế quốc tế số WO 93/24641, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Vật truyền thuộc virut khác thích hợp để phân bổ iARN theo sáng chế là virut bệnh đậu như virut đậu mùa, ví dụ làm suy yếu đậu mùa như Virut Ankara được cải biến (MVA) hoặc NYVAC, avipox như cúm gà hoặc cúm gia cầm.

Ái tính của vật truyền thuộc virut có thể được cải biến bởi làm giả vật truyền với protein bao bọc hoặc đối giống bề mặt khác từ các virut khác, hoặc bởi việc thay thế protein capsit virut khác, thích hợp. Ví dụ, vật truyền lentivirut có thể là làm giả với các protein bề mặt từ virut mụn nước ở miệng (VSV), bệnh dại, Ebola, Mokola, và tương tự. Vật truyền AAV có thể được thực hiện đến các tế bào khác nhau bằng cách thiết kế vật truyền để biểu hiện các kiểu huyết thanh protein vỏ khác nhau; xem, *ví dụ*, Rabinowitz J E *et al.* (2002), *J Virol* 76:791-801, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Dược phẩm của vật truyền có thể bao gồm vật truyền trong chất pha loãng chấp nhận được, hoặc có thể bao gồm chất nền phát tán chậm trong đó tá dược phân phối gen được nhúng. Ngoài ra, khi vật truyền phân phối gen hoàn toàn có thể được tạo ra nguyên vẹn từ các tế bào tái tổ hợp, *ví dụ*, vật truyền retrovirut, dược phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều tế bào mà tạo ra hệ thống phân phối gen.

VI. Dược phẩm theo sáng chế

Sáng chế còn bao gồm dược phẩm và chế phẩm chứa các iARN theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa iARN, như được mô tả ở đây, và chất mang dược dụng. Dược phẩm chứa iARN hữu dụng để điều trị bệnh hoặc rối

loạn liên quan đến biểu hiện hoặc hoạt tính của gen HBV. Các dược phẩm nói trên được điều chế dựa trên chế độ phân phối. Một ví dụ là chế phẩm mà được hình thành để sử dụng có tính hệ thống *thông q* cách phân phối tiêm, *ví dụ,* bởi việc phân phối dưới da (SC) hoặc tiêm tĩnh mạch (IV). Ví dụ khác là chế phẩm mà được hình thành để phân phối trực tiếp vào trong nhu mô não, *ví dụ,* bằng cách truyền vào trong não, như bởi cách truyền bơm liên tục. Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng với các liều dùng đủ để ức chế biểu hiện của gen HBV.

Theo một phương án, tác nhân iARN theo sáng chế được dùng cho đối tượng là liều trên cơ sở trọng lượng. "Liều trên cơ sở trọng lượng" (*ví dụ,* liều theo mg/kg) là liều của tác nhân iARN mà sẽ thay đổi phụ thuộc vào trọng lượng của đối tượng. Theo một phương án khác, tác nhân iARN được dùng cho đối tượng là liều cố định. "Liều cố định" (*ví dụ,* liều theo mg) nghĩa là một liều tác nhân iARN được dùng cho tất cả các đối tượng bất kể các yếu tố liên quan đến đối tượng cụ thể bất kỳ, như trọng lượng. Theo một phương án cụ thể khác, liều cố định của tác nhân iARN theo sáng chế là trên cơ sở trọng lượng hoặc độ tuổi định trước.

Nói chung, liều thích hợp của iARN theo sáng chế sẽ trong khoảng từ 0,001 đến 200,0 milligram trên mỗi kilogram trong lượng cơ thể của người nhận mỗi ngày, thông thường trong khoảng từ 1 to 50 mg mỗi kilogram trọng lượng cơ thể mỗi ngày. Ví dụ, dsARN có thể được dùng ở khoảng 0,01 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 1 mg/kg, khoảng 1,5 mg/kg, khoảng 2 mg/kg, khoảng 3 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 20 mg/kg, khoảng 30 mg/kg, khoảng 40 mg/kg, hoặc khoảng 50 mg/kg mỗi liều đơn.

Ví dụ, dsARN có thể được dùng với liều khoảng 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, hoặc khoảng 10 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án khác, dsARN được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mg/kg, khoảng 0,25 đến 50 mg/kg, khoảng 0,5 đến 50 mg/kg, khoảng 0,75 đến

50 mg/kg, khoảng 1 đến 50 mg/kg, khoảng 1,5 đến 50 mg/kg, khoảng 2 đến 50 mg/kg, khoảng 2,5 đến 50 mg/kg, khoảng 3 đến 50 mg/kg, khoảng 3,5 đến 50 mg/kg, khoảng 4 đến 50 mg/kg, khoảng 4,5 đến 50 mg/kg, khoảng 5 đến 50 mg/kg, khoảng 7,5 đến 50 mg/kg, khoảng 10 đến 50 mg/kg, khoảng 15 đến 50 mg/kg, khoảng 20 đến 50 mg/kg, khoảng 20 đến 50 mg/kg, khoảng 25 đến 50 mg/kg, khoảng 25 đến 50 mg/kg, khoảng 30 đến 50 mg/kg, khoảng 35 đến 50 mg/kg, khoảng 40 đến 50 mg/kg, khoảng 45 đến 50 mg/kg, khoảng 0,1 đến 45 mg/kg, khoảng 0,25 đến 45 mg/kg, khoảng 0,5 đến 45 mg/kg, khoảng 0,75 đến 45 mg/kg, khoảng 1 đến 45 mg/kg, khoảng 1,5 đến 45 mg/kg, khoảng 2 đến 45 mg/kg, khoảng 2,5 đến 45 mg/kg, khoảng 3 đến 45 mg/kg, khoảng 3,5 đến 45 mg/kg, khoảng 4 đến 45 mg/kg, khoảng 4,5 đến 45 mg/kg, khoảng 5 đến 45 mg/kg, khoảng 7,5 đến 45 mg/kg, khoảng 10 đến 45 mg/kg, khoảng 15 đến 45 mg/kg, khoảng 20 đến 45 mg/kg, khoảng 20 đến 45 mg/kg, khoảng 25 đến 45 mg/kg, khoảng 25 đến 45 mg/kg, khoảng 30 đến 45 mg/kg, khoảng 35 đến 45 mg/kg, khoảng 40 đến 45 mg/kg, khoảng 0,1 đến 40 mg/kg, khoảng 0,25 đến 40 mg/kg, khoảng 0,5 đến 40 mg/kg, khoảng 0,75 đến 40 mg/kg, khoảng 1 đến 40 mg/kg, khoảng 1,5 đến 40 mg/kg, khoảng 2 đến 40 mg/kg, khoảng 2,5 đến 40 mg/kg, khoảng 3 đến 40 mg/kg, khoảng 3,5 đến 40 mg/kg, khoảng 4 đến 40 mg/kg, khoảng 4,5 đến 40 mg/kg, khoảng 5 đến 40 mg/kg, khoảng 7,5 đến 40 mg/kg, khoảng 10 đến 40 mg/kg, khoảng 15 đến 40 mg/kg, khoảng 20 đến 40 mg/kg, khoảng 20 đến 40 mg/kg, khoảng 25 đến 40 mg/kg, khoảng 25 đến 40 mg/kg, khoảng 30 đến 40 mg/kg, khoảng 35 đến 40 mg/kg, khoảng 0,1 đến 30 mg/kg, khoảng 0,25 đến 30 mg/kg, khoảng 0,5 đến 30 mg/kg, khoảng 0,75 đến 30 mg/kg, khoảng 1 đến 30 mg/kg, khoảng 1,5 đến 30 mg/kg, khoảng 2 đến 30 mg/kg, khoảng 2,5 đến 30 mg/kg, khoảng 3 đến 30 mg/kg, khoảng 3,5 đến 30 mg/kg, khoảng 4 đến 30 mg/kg, khoảng 4,5 đến 30 mg/kg, khoảng 5 đến 30 mg/kg, khoảng 7,5 đến 30 mg/kg, khoảng 10 đến 30 mg/kg, khoảng 15 đến 30 mg/kg, khoảng 20 đến 30 mg/kg, khoảng 20 đến 30 mg/kg, khoảng 25 đến 30 mg/kg, khoảng 0,1 đến 20 mg/kg, khoảng 0,25 đến 20 mg/kg, khoảng 0,5 đến 20 mg/kg, khoảng 0,75 đến 20 mg/kg, khoảng 1 đến 20 mg/kg, khoảng 1,5 đến 20 mg/kg, khoảng 2 đến 20 mg/kg, khoảng 2,5 đến 20 mg/kg, khoảng 3 đến 20 mg/kg, khoảng 3,5 đến 20 mg/kg, khoảng 4 đến 20 mg/kg, khoảng 4,5 đến 20 mg/kg, khoảng 5 đến 20 mg/kg, khoảng 7,5 đến 20 mg/kg, khoảng 10 đến 20 mg/kg, hoặc khoảng 15 đến 20 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, dsARN có thể được dùng với liều bằng khoảng 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, hoặc khoảng 10 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án khác, dsARN được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50 mg/kg, khoảng 0,75 đến 50 mg/kg, khoảng 1 đến 50 mg/kg, khoảng 1,5 đến 50 mg/kg, khoảng 2 đến 50 mg/kg, khoảng 2,5 đến 50 mg/kg, khoảng 3 đến 50 mg/kg, khoảng 3,5 đến 50 mg/kg, khoảng 4 đến 50 mg/kg, khoảng 4,5 đến 50 mg/kg, khoảng 5 đến 50 mg/kg, khoảng 7,5 đến 50 mg/kg, khoảng 10 đến 50 mg/kg, khoảng 15 đến 50 mg/kg, khoảng 20 đến 50 mg/kg, khoảng 20 đến 50 mg/kg, khoảng 25 đến 50 mg/kg, khoảng 25 đến 50 mg/kg, khoảng 30 đến 50 mg/kg, khoảng 35 đến 50 mg/kg, khoảng 40 đến 50 mg/kg, khoảng 45 đến 50 mg/kg, khoảng 0,5 đến 45 mg/kg, khoảng 0,75 đến 45 mg/kg, khoảng 1 đến 45 mg/kg, khoảng 1,5 đến 45 mg/kg, khoảng 2 đến 45 mg/kg, khoảng 2,5 đến 45 mg/kg, khoảng 3 đến 45 mg/kg, khoảng 3,5 đến 45 mg/kg, khoảng 4 đến 45 mg/kg, khoảng 4,5 đến 45 mg/kg, khoảng 5 đến 45 mg/kg, khoảng 7,5 đến 45 mg/kg, khoảng 10 đến 45 mg/kg, khoảng 15 đến 45 mg/kg, khoảng 20 đến 45 mg/kg, khoảng 20 đến 45 mg/kg, khoảng 25 đến 45 mg/kg, khoảng 25 đến 45 mg/kg, khoảng 30 đến 45 mg/kg, khoảng 35 đến 45 mg/kg, khoảng 40 đến 45 mg/kg, khoảng 0,5 đến 40 mg/kg, khoảng 0,75 đến 40 mg/kg, khoảng 1 đến 40 mg/kg, khoảng 1,5 đến 40 mg/kg, khoảng 2 đến 40 mg/kg, khoảng 2,5 đến 40 mg/kg, khoảng 3 đến 40 mg/kg, khoảng 3,5 đến 40 mg/kg, khoảng 4 đến 40 mg/kg, khoảng 4,5 đến 40 mg/kg, khoảng 5 đến 40 mg/kg, khoảng 7,5 đến 40 mg/kg, khoảng 10 đến 40 mg/kg, khoảng 15 đến 40 mg/kg, khoảng 20 đến 40 mg/kg, khoảng 20 đến 40 mg/kg, khoảng 25 đến 40 mg/kg, khoảng 25 đến 40 mg/kg, khoảng 30 đến 40 mg/kg, khoảng 35 đến 40 mg/kg, khoảng 0,5 đến 30 mg/kg, khoảng 0,75 đến 30 mg/kg, khoảng 1 đến 30 mg/kg, khoảng 1,5 đến 30 mg/kg, khoảng 2 đến 30 mg/kg, khoảng 2,5 đến 30 mg/kg, khoảng 3 đến 30 mg/kg, khoảng 3,5 đến 30 mg/kg, khoảng 4 đến 30 mg/kg, khoảng 4,5 đến 30 mg/kg, khoảng 5 đến 30

mg/kg, khoảng 7,5 đến 30 mg/kg, khoảng 10 đến 30 mg/kg, khoảng 15 đến 30 mg/kg, khoảng 20 đến 30 mg/kg, khoảng 20 đến 30 mg/kg, khoảng 25 đến 30 mg/kg, khoảng 0,5 đến 20 mg/kg, khoảng 0,75 đến 20 mg/kg, khoảng 1 đến 20 mg/kg, khoảng 1,5 đến 20 mg/kg, khoảng 2 đến 20 mg/kg, khoảng 2,5 đến 20 mg/kg, khoảng 3 đến 20 mg/kg, khoảng 3,5 đến 20 mg/kg, khoảng 4 đến 20 mg/kg, khoảng 4,5 đến 20 mg/kg, khoảng 5 đến 20 mg/kg, khoảng 7,5 đến 20 mg/kg, khoảng 10 đến 20 mg/kg, hoặc khoảng 15 đến 20 mg/kg. Theo một phương án, dsARN được dùng với liều nằm trong khoảng từ 10mg/kg đến 30 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, đối tượng có thể được dùng, *ví dụ,* dưới da hoặc trong tĩnh mạch, lượng có hiệu quả chữa bệnh đơn của iARN, như khoảng 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, hoặc khoảng 50 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án, đối tượng được dùng, *ví dụ,* dưới da hoặc trong tĩnh mạch, nhiều liều với lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN, như liều bằng khoảng 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, hoặc khoảng 50 mg/kg. Chế độ dùng nhiều liều có thể bao gồm việc sử dụng của lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN hàng ngày, như cho hai ngày, ba ngày,bốn ngày, năm ngày, sáu ngày, bảy ngày, hoặc lâu hơn.

Theo các phương án khác, đối tượng được dùng, *ví dụ,* dưới da hoặc trong tĩnh mạch, liều lặp lại với lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN, như liều khoảng 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, hoặc khoảng 50 mg/kg. Chế độ liều lặp lại có thể bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN trên cơ sở thường xuyên, như cách ngày, ba ngày một lần, bốn ngày một lần, hai lần một tuần, một lần một tuần, cách tuần, hoặc một lần một tháng.

Theo một số phương án, ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế chứa dsARN như được mô tả ở đây và lipit, đối tượng có thể được dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN, như khoảng 0,01 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,2 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,2 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,3 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,3 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,4 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,4 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 1 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 1 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 1,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 1,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 2 mg/kg đến 2,5 mg/kg, khoảng 2 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 3 mg/kg đến 5

mg/kg, khoảng 3 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 3,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 4 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 4,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 4 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 4,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 5,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 6 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 6,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 7 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 7,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 8 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 8,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 9 mg/kg đến 10 mg/kg, hoặc khoảng 9,5 mg/kg đến 10 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, dsARN có thể được dùng với liều bằng khoảng 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, hoặc khoảng 10 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án nhất định theo sáng chế, ví dụ, khi tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm cải biến (*ví dụ,* một hoặc nhiều bản mẫu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp), bao gồm một bản mẫu này ở hoặc gần vị trí phân cắt của tác nhân, sáu cầu nối phosphothioat, và phối tử, tác nhân này được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,06 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,05 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,06 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,05 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,06 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,05 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,4 mg/kg,

khoảng 0,04 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,06 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 0,08 mg/kg, hoặc khoảng 0,05 mg/kg đến 0,07 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế, *ví dụ*, tác nhân ARNi có thể được dùng to đối tượng với liều bằng khoảng 0,015 mg/kg đến 0,45 mg/kg.

Ví dụ, tác nhân ARNi, *ví dụ*, tác nhân ARNi trong dược phẩm, có thể được dùng với liều bằng khoảng 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, hoặc khoảng 0,5 mg/kg. Khoảng trung gian cho các trị được đề cập trên đây cũng được coi là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng là liều dùng cố định nằm trong khoảng từ 100 mg đến 900 mg, ví dụ, trong khoảng từ 100 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 800 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 600 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 550 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 500 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 800 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 600 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 550 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 500 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 800 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 600 mg,

trong khoảng từ 300 mg đến 550 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 500 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 800 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 600 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 550 mg, hoặc trong khoảng từ 400 mg đến 500 mg.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng là liều dùng cố định bằng khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 275 mg, khoảng 300 mg, khoảng 325 mg, khoảng 350 mg, khoảng 375 mg, khoảng 400 mg, khoảng 425 mg, khoảng 450 mg, khoảng 475 mg, khoảng 500 mg, khoảng 525 mg, khoảng 550 mg, khoảng 575 mg, khoảng 600 mg, khoảng 625 mg, khoảng 650 mg, khoảng 675 mg, khoảng 700 mg, khoảng 725 mg, khoảng 750 mg, khoảng 775 mg, khoảng 800 mg, khoảng 825 mg, khoảng 850 mg, khoảng 875 mg, hoặc khoảng 900 mg.

Dược phẩm có thể được dùng bằng cách truyền trong tĩnh mạch trong khoảng thời gian, như qua giai đoạn 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, và 21, 22, 23, 24, hoặc khoảng 25 phút. Việc cho dùng có thể được lặp lại, ví dụ, trên cơ sở thường xuyên, như hàng tuần, mỗi hai tuần (*cụ thể là*, cách hai tuần) trong một tháng, hai tháng, ba tháng, bốn tháng hoặc lâu hơn. Sau chế độ dùng liều bắt đầu, việc điều trị có thể được dùng trên cơ sở ít thường xuyên hơn. Ví dụ, sau khi sử dụng hàng tuần hoặc mỗi hai tuần trong vòng ba tháng, việc sử dụng có thể được lặp lại một lần mỗi tháng, trong vòng sáu tháng hoặc một năm hoặc lâu hơn.

Dược phẩm có thể được dùng một lần hàng ngày, hoặc iARN có thể được được dùng như là hai, ba, hoặc nhiều liều phụ trong khoảng thời gian thích hợp trong suốt cả ngày hoặc thậm chí sử dụng truyền liên tục hoặc truyền thông qua một chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Trong trường hợp đó, iARN có chứa trong mỗi liều phụ phải nhỏ hơn tương đối để có thể đạt được liều lượng hàng ngày. Đơn vị liều dùng còn có thể được hợp nhất để phân phối qua một vài ngày, *ví dụ*, sử dụng chế phẩm giải phóng ổn định thông thường mà cung cấp sự giải phóng ổn định của iARN trong khoảng thời gian vài ngày. Chế phẩm phát tán ổn định được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực và đặc biệt hữu dụng để phân phối các tác nhân tại khu vực cụ thể, như có thể sử dụng với các tác nhân theo sáng chế. Trong phương án này, đơn vị liều dùng chứa nhiều liều hàng ngày

tương ứng.

Theo các phương án khác, liều đơn của các dược phẩm có thể là tồn tại lâu, như vậy các liều sau đó được sử dụng không nhiều hơn ở khoảng cách 3, 4, hoặc 5 ngày, hoặc không nhiều hơn ở khoảng cách 1, 2, 3, hoặc 4 tuần. Theo một số phương án của sáng chế, liều đơn của các dược phẩm theo sáng chế được dùng một lần một tuần. Theo các phương án khác theo sáng chế, liều đơn của các dược phẩm theo sáng chế được dùng mỗi hai tháng. Theo một số phương án theo sáng chế, liều đơn của dược phẩm theo sáng chế được dùng mỗi tháng một lần, cách tháng một lần, hoặc mỗi quý một lần (*tức là*, mỗi ba tháng).

Người có trình độ cao sẽ đánh giá các yếu tố nhất định có thể ảnh hưởng đến liều dùng và thời gian yêu cầu để điều trị cho đối tượng một cách hiệu quả, bao gồm nhưng không giới hạn ở một vài bệnh hoặc rối loạn, các điều trị trước, sức khỏe chung và/hoặc tuổi của đối tượng, và các bệnh khác có mặt. Hơn nữa, việc điều trị của đối tượng với lượng điều trị hiệu quả của chế phẩm có thể bao gồm việc điều trị đơn hoặc một loạt các chuỗi điều trị. Việc đánh giá của các liều hiệu quả và nửa vòng đời *trong cơ thể* cho các iARN đơn lẻ được bao trùm bởi sáng chế có thể được tạo ra sử dụng thông thường các phương pháp hoặc trên cở sở của việc thử nghiệm *trong cơ thể* sử dụng mẫu động vật thích hợp, như được mô tả ở đây.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo nhiều cách tùy thuộc vào việc điều trị cục bộ hay toàn thân được mong muốn và tùy theo khu vực được điều trị. Việc sử dụng có thể là tại chỗ (*ví dụ*, bởi miếng dán), qua phổi, *ví dụ*, bằng cách hít vào hoặc bơm vào của bột hoặc bình xịt, bao gồm phun sương; trong khí quản, mũi, biểu bì và thẩm thấu qua da, qua đường uống hoặc tiêm. Việc sử dụng bằng tiêm bao gồm tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, động mạch, dưới da, trong phúc mạc hoặc tiêm bắp; dưới da, *ví dụ*,thông qua thiết bị được cấy; hoặc động mạch, *ví dụ*, bởi việc sử dụng nội sọ, nội tủy mạc hoặc nội tâm thất.

iARN có thể là được phân phối trong cách mà nhắm đến mô cụ thể, như gan (*ví dụ*, các tế bào gan của gan).

Chế phẩm và công thức dược để sử dụng tại chỗ có thể bao gồm các miếng dán, thuốc mỡ, thuốc nước, kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Thông

thường chất mang dược, có gốc nước, bột hoặc dầu, các chất làm đặc và tương tự có thể là cần thiết hoặc được mong muốn. Bao cao su được phủ, găng tay và vật tương tự cũng có thể hữu ích. Công thức dùng tại chỗ thích hợp bao gồm các chất trong đó các iARN được đặc trưng theo sáng chế được trộn với các tác nhân phân phối tại chỗ như các lipit, liposom, axit béo, este của axit béo, steroit, các chất chelat hóa và các chất hoạt động bề mặt. Các lipit và liposom thích hợp bao gồm chất trung tính (*ví dụ,* đioleoylphosphatiđyl DOPE etanolamin, đimyristoylphosphatiđyl cholin DMPC, đistearolyphosphatiđyl cholin) âm tính (*ví dụ,* đimyristoylphosphatiđyl glyxerol DMPG) và cation (*ví dụ,* đioleoyltetrametylaminopropyl DOTAP và đioleoylphosphatiđyl etanolamin DOTMA). Các iARN được đưa ra theo sáng chế có thể được bọc trong liposom hoặc có thể hình thành các cấu trúc kép, cụ thể là liposom cation. Tùy ý, các iARN có thể là cấu trúc kép đôi với các lipit, cụ thể là các cation lipit. Axit béo và este thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở axit arachiđonic, axit oleic, axit eicosanoic, axit lauric, axit caprylic, axit capric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit linoleic, axit linolenic, đicaprat, tricaprat, monoolein, đilaurin, glyxeryl 1-monocaprat, 1-đođexylazaxycloheptan-2-on, axylcarnitin, axylcholin, hoặc C_{1-20} alkyl este (*ví dụ,* isopropylmyristat IPM), monoglyxerit, điglyxerit hoặc muối dược dụng của chúng). Các chế phẩm để dùng tại chỗ như được mô tả chi tiết trong Sáng chế Mỹ số. 6,747,014, được kết hợp ở đây để tham khảo.

A. Chế phẩm iARN chứa tổ hợp phân tử màng

iARN để sử dụng trong các hợp chất và các phương pháp theo sáng chế có thể được cấu tạo để phân phối trong một nhóm phân tử màng, *ví dụ,* một liposom hoặc một mixen. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liposom" đề cập đến một túi bao gồm các lipit lưỡng tính được sắp xếp trong ít nhất một lớp kép, *ví dụ,* một lớp kép hoặc nhiều lớp kép. Liposom bao gồm các túi đơn lớp và đa lớp mà có lớp màng hình thành từ nguyên liệu ưa lipit và nước bên trong. Phần nước có chứa hợp chất iARN. Nguyên liệu ưa lipit phân tách dung dịch nước bên trong khỏi dung dịch nước bên ngoài, mà không bao gồm hợp chất iARN, mặc dù trong một số ví dụ, nó có thể có. Liposom hữu dụng cho việc chuyển giao và phân phối các thành phần hoạt tính đến khu vực hoạt tính. Vì màng liposom có cấu trúc tương tự như màng sinh học, khi liposom được đưa vào một mô, lớp kép liposom dung hợp với lớp kép của màng tế bào. Do hợp nhất của quá trình

liposom và tế bào, hàm lượng nước bên trong mà bao gồm iARN được phân phối vào tế bào khi iARN có thể liên kết đặc hiệu với ARN đích và có thể trung gian iARN. Trong một số trường hợp, liposom cũng đ ược nhắm mục tiêu cụ thể, *ví dụ*, để hướng iARN đến các loại tế bào đặc biệt.

Liposom chứa tác nhân iARN có thể được điề chế bằng nhiều phương pháp khác nhau. Ví dụ, thành phần lipit của liposom được hòa tan trong một chất tẩy rửa để mixen được hình thành với thành phần lipit. Ví dụ, thành phần lipit có thể là một lipit lưỡng tính cation hoặc lipit liên hợp. Chất tẩy rửa có thể chứa hàm lượng mixen cao và có thể là không ion hóa. Các mẫu chất tẩy rửa bao gồm cholat, CHAPS, octylglucosit, đeoxycholat, và lauroyl sarcosin. Việc điều chế tác nhân iARN sau đó được thêm vào mixen mà bao gồm thành phần lipit. Nhóm cation trên lipit tương tác với tác nhân iARN và ngưng tụ quanh tác nhân ARNi để tạo thành liposom. Sau khi ngưng tụ, chất tẩy rửa được loại bỏ, *ví dụ*, bằng cách chạy thận, để thu được điều chế liposom của tác nhân iARN.

Nếu cần thiết một hợp chất mang hỗ trợ trong việc làm ngưng tụ có thể được bổ sung trong thời gian phản ứng ngưng tụ, *ví dụ*, bằng cách kiểm soát bổ sung. Ví dụ, các hợp chất mang có thể là một polyme khác axit nucleic (*ví dụ*, xpecmin hoặc xpecmiđin). Độ pH còn có thể được điều chỉnh để thích hợp nhất cho sự ngưng tụ.

Các phương pháp để sản xuất chất chuyển phân phối polynucleotit ổn định, mà kết hợp với một lipit kép polynucleotit/cation như thành phần cấu tạo của chất chuyển phân phối, được mô tả kĩ hơn trong, ví dụ, WO 96/37194, toàn bộ nội dung của ví dụ được kết hợp ở đây để tham khảo. Việc tạo thành liposom còn có thể bao gồm một hoặc nhiều khía cạnh của phương pháp ví dụ được mô tả trong Felgner, P. L. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; Sáng chế Mỹ số 4,897,355; Sáng chế Mỹ số 5,171,678; 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, e*t al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; và Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984. Các kỹ thuật thường dùng để điều chế khối kết tụ lipit có kích thước thích hợp để dùng làm chất truyền phân phối bao gồm nghiền bằng sóng siêu âm và đùn kết đông - tan rã (xem, *ví dụ,* Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986). Vi hóa lỏng có thể được dùng khi mong muốn khối kết

tụ nhỏ một cách thích hợp (từ 50 đến 200 nm) và tương đối đồng nhất (Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). Các phương pháp này đã thích hợp để đóng gói các chế phẩm tác nhân iARN thành liposom.

Liposom rơi vào 2 nhóm rộng. Liposom cation được tích điện dương và tương tác với các phân tử axit nucleic tích điện âm để tạo ra một cấu trúc kép hợp ổn định. Phức hợp axit nucleic/liposom được tích điện dương chắn mặt phẳng tế bào tích điện âm và được tiếp thu trong một hạt cơ quan nội bào. Do độ pH axit trong hạt cơ quan nội bào, liposom bị phá vỡ, giải phóng các chất bên trong nó vào tế bào chất (Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985).

Liposom mà độ nhạy pH hoặc được tích điện âm, chặn lại axit nucleic hơn là cấu trúc kép với nó. Do cả axit nucleic và lipit đều có điện tích giống nhau, giữa chúng xuất hiện lực đẩy chứ không xảy ra phức hợp. Tuy nhiên, một số axit nucleic bịkẹt bên trong dung dịch nước bên trong của các liposom này. Liposom nhạy cảm pH được sử dụng để phân phối axit nucleic mã hóa cho các gen tymiđin kinaza đến tế bào đơn lớp trong nuôi cấy. Sự biểu hiện của gen ngoại sinh được phát hiện trong tế bào đích (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Một loại quan trọng trong thành phần liposom bao gồm phospholipit chứ không phải là phosphatiđylcholin được phân phối tự nhiên. Các chế phẩm liposom trung tính, ví dụ, có thể được tạo ra từ đimyristoyl phosphatiđylcholin (DMPC) hoặc đipalmitoyl phosphatiđylcholin (DPPC). Các hợp chất liposom thông thường đều được hình thành từ đimyristoyl phosphatiđylglyxerol, trong khi liposom anion gây dung hợp cơ bản được tạo ta từ đioleoyl phosphatiđyletanolamin (DOPE). Một loại hợp chất liposom khác được cấu tạo từ phosphatiđylcholin (PC) như, ví dụ, PC hạt đậu nành, và PC trứng. Một loại khác được tạo ra từ hỗn hợp giữa phospholipit và/hoặc phosphatiđylcholin và/hoặc cholesterol.

Ví dụ về các phương pháp khác để đưa liposom đến các tế bào *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể* bao gồm Sáng chế Mỹ số 5,283,185; Sáng chế Mỹ số 5,171,678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; 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; và Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992.

Các hệ thống liposom không ion hóa cũng đã được kiểm tra để xác định tính hữu dụng trong việc phân phối của thuốc đến da, trong các hệ thống đặc biệt bao gồm chất có hoạt tính bề mặt không ion và cholesterol. Các chế phẩm liposom không ion bao gồm Novasome™ I (glyxeryl đilaurat/cholesteol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) và Novasome™ II (glyxeryl đistearat/cholesteol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) được sử dụng để phân phối xyclosporin-A đến chân bì của da chuột nhắt. Kết quả chỉ ra rằng hệ liposom không ion này hữu hiệu trong việc làm thuận tiện cho sự lắng đọng của xyclosporin A vào các lớp khác nhau của da (Hu *et al. S.T.P.Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466).

Liposom cũng bao gồm liposom "ổn định hóa không gian", một thuật ngữ mà, như được sử dụng ở đây, đề cập đến liposom bao gồm một hoặc nhiều lipit chuyên biệt mà khi kếp hợp vào liposom sẽ giúp tăng cường thời gian tuần hoàn so với liposom thiếu lipit chuyên biệt. Các ví dụ về liposom ổn định hóa không gian là các chất trong đó phần của phần lipit tạo thành bọc của liposom (A) bao gồm một hoặc nhiều các glycolipit, như monosialogangliosit G_{M1}, hoặc (B) là phái sinh hóa với một hoặc nhiều polyme ưa nước, như gốc polyetylen glycol (PEG). Mặc dù không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, trong lĩnh vực này người ta cho rằng, ít nhất là đối với các liposom được làm ổn định về mặt không gian chứa gangliosit, sphingomyelin, hoặc lipit được tạo dẫn xuất bằng PEG, thời gian bán hủy tuần hoàn đã được tăng cường của các liposom này được làm ổn định về mặt không gian bắt nguồn từ sự hấp thụ vào tế bào giảm của hệ lưới nội mô (RES) (Allen *et al.*, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

Các liposom khác nhau bao gồm một hoặc nhiều glycolipit được biết đến trong lĩnh vực. Papahadjopoulos *et al.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64) báo cáo khả năng của monosialogangliosit G_{M1}, galactoxerebrosit sulfat và phosphatiđylinositol để cải thiện thời gian bán hủy trong máu của liposom. Các phát hiện này được giải thích bởi Gabizon *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949). Sáng chế Mỹ số. 4,837,028 và WO 88/04924, cả hai của Allen *và cộng sự*, bộc lộ liposom bao gồm (1) sphingomyelin và (2) ganglioside G_{M1} hoặc galactocerebroside sulfat este. Sáng chế Mỹ số. 5,543,152 (Webb *và cộng sự.*) bộc lộ liposom bao gồm sphingomyelin. Liposom bao gồm 1,2-sn-đimyristoylphosphatiđylcholin được bộc lộ trong WO 97/13499 (Lim *và*

cộng sự).

Theo một phương án, liposom cation được sử dụng. Liposom cation có lợi thế là có thể dung hợp với màng tế bào. Liposom không cation, mặc dù không có khả năng dung hợp có hiệu quả với huyết tương màng, được hấp thụ bởi đại thực bào *trong cơ thể* và có thể được dùng để phân phối các tác nhân iARN cho đại thực bào.

Các lợi thế khác của liposom bao gồm: liposom thu được từ phospholipit tự nhiên là tương hợp sinh học và thoái biến sinh học; liposom có thể kết hợp khoảng rộng của các thuốc tan được trong nước và lipit; liposom có thể bảo vệ tác nhân các iARN được kết nang trong các ngăn bên trong của chúng khỏi sự chuyển hóa và thoái biến (Rosoff, trong "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, tập 1, trang 245). Điều quan trọng trong việc tạo chế phẩm liposom là mặt phẳng tích điện lipit, kích thước túi và thể tích nước của liposom.

Lipit cation tổng hợp tích điện dương, N-[1-(2,3-dioleyloxy)propyl]-N,N,N-trimetylamoni clorua (DOTMA) có thể được dùng để tạo thành liposom nhỏ mà tương tác tự phát với axit nucleic để tạo thành phức hợp lipit-axit nucleic mà có thể dung hợp với lipit tích điện âm của màng tế bào của tế bào nuôi cấy mô, tạo ra việc phân phối của tác nhân iARN (xem, ví dụ, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 và Sáng chế Mỹ số. 4,897,355 mô tả DOTMA và sử dụng của nó với ADN).

Chất tương tự DOTMA, 1,2-bis(oleoyloxy)-3-(trimetylammonia)propan (DOTAP) có thể được sử dụng kết hợp với phospholipit để tạo ra túi phức ADN. Lipofectin™ Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) là một tác nhân hiệu quả để phân phối lượng lớn anion axit nucleic đến tế bào nuôi cấy mô sống bao gồm liposom DOTMA tích điện dương mà tương tác tự phát với polynucleotit tích điện âm để hình thành các phức hợp. Khi sử dụng đủ các liposom tích điện dương, điện tích lưới cũng sẽ tích điện dương. Các phức hợp tích điện dương được điều chế bàng cách này một cách ngẫu nhiên được gắn với các bề mặt tế bào điện tích âm, dung hợp với huyết tương màng, và phân phối một cách hiệu quả axit nucleic chức năng vào, ví dụ, mô cấy các tế bào. Một cation lipit khác có trên thị trường, 1,2-bis(oleoyloxy)-3,3-(trimetylammonia)propan ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana) khác với DOTMA mà các gốc oleoyl được liên kết bởi este, chứ không phải là là các liên kết ete.

Các lipit cation khác được báo cáo bao gồm các lipit đã được liên hợp với khác nửa khác nhau bao gồm, ví dụ, carboxyspermin được liên hợp với một hoặc hai loại lipit và bao gồm hợp chất như 5-carboxyspermylglycine dioctaoleoylamit ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) và dipalmitoylphosphatidyletanolamin 5-carboxyspermyl-amit ("DPPES") (xem, ví dụ, Sáng chế Mỹ Số. 5,171,678).

Liên hợp lipit cation khác bao gồm dẫn xuất của lipit với cholesterol ("DC-Chol") mà được điều chế thành liposom kết hợp với DOPE (xem, Gao, X. và Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991). Lipopolylysin, tạo ra bởi liên hợp polylysin với DOPE, đã được báo cáo là hiệu quả để biến nạp với sự có mặt của huyết thanh (Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991). Đối với một số dòng tế bào, các liposom cation lipit liên hợp, đã được cho biết là biểu hiện tính độc thấp hơn và cung cấp thêm sự được biến nạp hiệu quả hơn DOTMA chứa chế phẩm. Các sản phẩm lipit cation có trên thị trường khác bao gồm DMRIE và DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) và Lipofectamin (DOSPA) (Life Technology, Inc, Gaithersburg, Maryland). Các cation lipit khác thích hợp cho việc phân phối các aligonucleotit được mô tả trong WO 98/39359 và WO 96/37194.

Các chế phẩm liposom đặc biệt thích hợp với việc sử dụng cục bộ, liposom cho thấy một số ưu điểm hơn so với các chế phẩm khác. Các ưu điểm này bao gồm giảm tác dụng phụ liên quan đến hấp thụ toàn thân của thuốc được dùng cao, tăng tích tụ thuốc được dùng ở đích mong muốn, và có thể dùng tác nhân iARN lên da. Theo một số phương án thực hành, liposom hữu dụng để phân phối tác nhân iARN vào tế bào biểu bì và còn để tăng cường sự xâm nhập của tác nhân iARN lên mô da, *ví dụ*, lên da. Ví dụ, liposom có thể được sử dụng cục bộ. Việc phân phối cục bộ thuốc được điều chế là liposom lên da đã được bàn đến (xem, *ví dụ*, Weiner *et al., Journal of Drug Targeting,* 1992, vol. 2,405-410 và du Plessis *et al., Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. và 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. và Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. và Huang, L., P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987).

Các hệ thống liposom không ion hóa cũng đã được kiểm tra để xác định tính hữu dụng trong việc phân phối của thuốc đến da, trong các hệ thống đặc biệt bao gồm chất

có hoạt tính bề mặt không ion và cholesterol. Các chế phẩm liposom không ion bao gồm Novasome I (glyxeryl đilaurat/cholesteol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) và Novasome II (glyxeryl đistearat/ cholesteol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) được sử dụng để phân phối thuốc vào trong hạ bì của da chuột nhắt. Các chế phẩm này với tác nhân iARN hữu dụng để điều trị rối loạn ngoài da.

Liposom mà bao gồm iARN có thể được tạo ra có khả năng biến dạng cao. Tính biến dạng như vậy có thể giúp liposom thẩm thấu qua lỗ chân lông mà nhỏ hơn bán kính trung bình của của liposom. Ví dụ, các transfersom là một loại của liposom biến dạng được. Các transferosom có thể được tạo ra bằng cách cho vào các chất kích hoạt cạnh bề mặt, thường là các chất hoạt động bề mặt, vào chế phẩm liposomal tiêu chuẩn. Các transferosom mà bao gồm tác nhân iARN có thể được phân phối, ví dụ, dưới da bằng cách tiêm để phân phối tác nhân iARN đến tế bào sừng trong da. Để vượt qua da động vật có vú còn nguyên vẹn, các túi lipit phải đi qua một loạt các lỗ chân lông mịn, mỗi túi với đường kính ít hơn 50 nm, dưới sựảnh hưởng của một độ građien thẩm thấu qua da thích hợp. Ngoài ra, do các tính chất của lipit, các transferosom có thể là tự tối ưu hóa (thích ứng với hình dạng của lỗ chân lông, *ví dụ*, trên da), tự sửa chữa, thường đạt đến mục tiêu của chúng mà không chia mảnh, và thường là tự tải.

Các chế phẩm khác theo sáng chế được bộc lộ ở, ví dụ, Công bố đơn PCT số WO 2008/042973, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các transfersom là một loại khác của liposom, và là tập hợp lipit mà có khả năng biến dạng cao mà là chất có tiềm năng cho các chất chuyền phân phối thuốc. Các transfersom có thể là được mô tả như các giọt lipit mà có khả năng biến dạng cao mà chúng có thể dễ dàng xâm nhập qua lỗ chân lông có kích thước nhỏ hơn so với các giọt. Các transfersom là thích ứng được với môi trường mà trong đó chúng được sử dụng, *ví dụ,* chúng thì tự tối ưu hóa (thích ứng với hình dạng của lỗ chân lông trên da), tự sửa chữa, thường đạt đến mục tiêu của chúng mà không chia mảnh, và thường là tự tải. Để tạo ra các transfersom có thể bổ sung chất kích hoạt cạnh bề mặt, thường là các chất hoạt động bề mặt, đến chế phẩm liposomal tiêu chuẩn. Các transfersom được sử dụng để phân phối huyết thanh anbumin đến da. Việc phân phối transfersom qua trung gian của huyết thanh anbumin được thể hiện là cũng hiệu quả như tiêm dưới da của dung dịch chứa huyết thanh anbumin.

Các chất hoạt động bề mặt tìm thấy ứng dụng rộng rãi trong các chế phẩm như các nhũ tương (bao gồm các vi nhũ tương) và liposom. Cách phổ biến nhất của việc phân loại và xếp hạn tính chất của nhiều loại chất hoạt động bề mặt khác nhau, cả tự nhiên và tổng hợp, là bằng cách sử dụng tỉ lệ cân bằng chất ưa nước/chất ưa lipit (HLB). Bản chất của nhóm ưa nước (còn gọi là "đầu") tạo ra phương tiện hữu dụng nhất để phân loại các chất hoạt động bề mặt khác nhau dùng trong chế phẩm (Rieger, trong "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, trang 285).

Nếu phân tử hoạt động bề mặt là không ion hóa, nó được phân loại là chất hoạt động bề mặt không ion. Các chất hoạt động bề mặt không ion có khả năng áp dụng rộng rãi trong các sản phẩm dược và mỹ phẩm và sử dụng được với giá trị độ pH trải dài. Nói chung giá trị HLB của chúng từ 2 đến 18 tùy thuộc vào cấu trúc. Các chất hoạt động bề mặt không ion bao gồm este không ion như este của etylen glycol, este của propylen glycol, este của glyxeryl, este của polyglyxeryl, este của sorbitan, este ủa sucroza, và este được etoxyl hóa. Alkanolamit không ion và ete như các etoxylat rượu béo, rượu propoxylat, và polyme khối được etoxyl hóa/propoxyl hóa cũng được bao gồm trong lớp này. Các chất hoạt động bề mặt polyoxyetylen là các chất quan trọng nhất của lớp chất hoạt động bề mặt không ion.

Nếu phân tử hoạt động bề mặt mang điện tích âm khi nó được tan hoặc phân tán trong nước, thì chất hoạt động bề mặt được phân loại là anion. Các chất hoạt động bề mặt anion bao gồm carboxylat như xà phòng, axyl lactylat, axyl amit của axit amin, este của sulfuric axit như alkyl sulfat và alkyl sulfat được etoxyl hóa, sulfonat như alkyl benzen sulfonat, axyl isethionat, axyl taurat và sulfosucxinat, và phosphat. Các chất quan trọng nhất của lớp chất hoạt động bề mặt anion là alkyl sulfat và xà phòng.

Nếu phân tử hoạt động bề mặt mang tích điện dương khi nó được hòa tan hoặc phân tán trong nước, thì chất hoạt động bề mặt được phân loại là cation. Các chất hoạt động bề mặt cation bao gồm các muối amoni bậc bốn và các amin được etoxyl hóa. Các muối amoni bậc bốn là các chất được sử dụng nhiều nhất của lớp này.

Nếu phân tử hoạt động bề mặt có khả năng mang hoặc tích điện dương hoặc âm, chất hoạt động bề mặt được phân loại là chất lưỡng tính. Các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính bao gồm axit acrylic phái sinh, alkylamit được thế, N-alkylbetain và

phosphatit.

Việc sử dụng các chất hoạt động bề trong sản phẩm thuốc, chế phẩm và trong nhũ tương đã được xem xét (Rieger, trong "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, trang 285).

iARN dùng trong phương pháp theo sáng chế còn có thể được cung cấp dưới dạng các chế phẩm mixen. "Các mixen" được định nghĩa ở đây là loại cụ thể của việc lắp ráp phân tử trong đó lưỡng tính các phân tử được sắp xếp trong cấu trúc hình cầu như vậy tất cả các phần kỵ nước của các phân tử là trực tiếp hướng vào, để lại phần ưa nước tiếp xúc với pha nước xung quanh. Việc sắp xếp ngược là tồn tại nếu môi trường là kỵ nước.

Chế phẩm mixen được trộn thích hợp để phân phối thông qua việc đi qua các màng có thể được điều chế bởi trộn dung dịch trong nước của các chế phẩm siARN, kim loại kiềm C_8 đến C_{22} alkyl sulfat, và các hợp chất tạo thành mixen. Mixen mẫu mực tạo thành hợp chất bao gồm lexithin, axit hyaluronic, các muối dược dụng của axit hyaluronic, axit glycolic, axit lactic, chất chiết cúc La Mã, chất chiết dưa chuột, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, monoolein, monooleat, monolaurat, dầu lưu ly, dầu cây anh thảo, tinh dầu bạc hà, trihyđroxy oxo cholanyl glyxin và các muối dược dụng của chúng, glyxerin, polyglyxerin, lysin, polylysin, triolein, polyoxyetylen ete và dạng tương tự của chúng, poliđocanol alkyl ete và dạng tương tự của chúng, chenođeoxycholat, đeoxycholat, và các hỗn hợp của chúng. Mixen tạo thành hợp chất có thể được thêm vào ở cùng thời điểm hoặc sau khi bổ sung kim loại kiềm alkyl sulfat. Các mixen được trộn sẽ hình thành với cơ bản là bất kỳ loại của các nguyên liệu trộn nhưng việc trộn mạnh mẽ nhằm để cung cấp các mixen kích cỡ nhỏ hơn.

Trong một phương pháp chế phẩm mixen thứ nhất được điều chế mà chứa chế phẩm siARN và ít nhất kim loại kiềm alkyl sulfat. Chế phẩm mixen thứ nhất là sau đó được trộn với ít nhất ba hợp chất tạo thành mixen để hình thành chế phẩm được trộn mixen. Trong phương pháp khác, chế phẩm mixen được điều chế bằng cách trộn chế phẩm siARN, kim loại kiềm alkyl sulfat và ít nhất một trong số các mixen tạo thành hợp chất, sau đó bằng cách bổ sung mixen còn lại tạo thành hợp chất, với việc trộn mạnh mẽ.

Phenol và/hoặc m-cresol có thể được thêm vào chế phẩm mixen được trộn để ổn định hóa chế phẩm và bảo vệ chống lại sự phát triển của vi khuẩn. Tùy ý, phenol và/hoặc m-cresol có thể được thêm vào với mixen tạo thành các nguyên liệu. Tác nhân đẳng trương như glyxerin có thể cũng có thể được thêm vào công thức của hỗn hợp chế phẩm được trộn.

Để phân phối của chế phẩm mixen bằng cách phun, công thức có thể được đặt vào trong bình phân phối khí nén và bình phân phối được nạp với chất đẩy. Chất đẩy, mà dưới áp suất, là ở dạng lỏng trong bình phân phối. Các tỷ lệ thành phần được điều chỉnh sao cho pha nước và chất đẩy trở thành một, cụ thể là, có một pha. Nếu có hai pha, cần phải khuấy bình phân phối trước khi phân phối một phần dung lượng, *ví dụ,* thông qua van có đồng hồ đo. Liều được phân phối của tác nhân dược là được đẩy vào từ các van có đồng hồ đo trong bình xịt tinh luyện.

Các chất đẩy có thể bao gồm hydro-chứa cloroflocacbon, flocacbon chứa hyđro, đimetyl ete và đietyl ete. Theo một số phương án, HFA 134a (1,1,1,2 tetrafloetan) có thể được sử dụng.

Các nồng độ cụ thể của các nguyên liệu thiết yếu có thể được xác định bởi thí nghiệm tương đối đơn giản. Để hấp thụ thông qua đường uống, thường có mong muốn gia tăng, *ví dụ,* ít nhất gấp đôi hoặc gấp ba, liều dùng thông qua tiêm hoặc sử dụng thông qua đường tiêu hóa.

B. Hạt lipit

Các iARN, *ví dụ,* các dsARN theo sáng chế có thể là được bao bọc hoàn toàn trong công thức lipit, *ví dụ,* LNP, hoặc hạt lipit axit nucleic khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "LNP" đề cập đến hạt lipit axit nucleic ổn định. LNPs thường chứa lipit cation, lipit không cation, và lipit mà ngăn chặn sự tập hợp của hạt (*ví dụ,* chất liên hợp PEG-lipit). LNP cực kỳ hữu dụng cho các áp dụng toàn thân, như chúng thể hiện vòng đời tuần hoàn được kéo dài sau khi tiêm trong tĩnh mạch (i.v.) tiêm và tích lũy ở các vị trí xa (*ví dụ,* các vị trí được phân cắt về vật lý từ vị trí dùng). LNP bao gồm "pSPLP," mà bao gồm phức hợp tác nhân gây ngưng tụ được kết nang-axit nucleic như nêu trong Công bố đơn PCT số WO00/03683. Các hạt theo sáng chế thường có đường kính trung bình của khoảng 50nm đến 150 nm, thông thường hơn

khoảng 60 nm đến 130 nm, thông thường hơn khoảng 70nm đến 110 nm, thông thường nhất khoảng 70 nm đến 90 nm, và là cơ bản là không độc hại. Ngoài ra, axit nucleic khi có mặt trong các hạt lipit axit nucleic theo sáng chế là kháng dung dịch trong nước với sự thoái biến với nucleaza. Các hạt lipit axit nucleic và phương pháp điều chế của chế phẩm được bộc lộ trong, *ví dụ*, Sáng chế Mỹ số 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; Công bố đơn Mỹ số. 2010/0324120 và Công bố đơn PCT số WO 96/40964.

Theo một phương án, tỉ lệ lipit với thuốc (tỷ lệ khối lượng/khối lượng) (*ví dụ*, tỷ lệ lipit với dsARN) sẽ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 50:1, từ 1:1 đến 25:1, từ 3:1 đến 15:1, từ 4:1 đến 10:1, từ 5:1 đến 9:1, hoặc khoảng 6:1 đến 9:1. Các khoảng làm trung gian cho các khoảng được trích ở trên cũng được coi là một phần của sáng chế.

Lipit cation có thể là, ví dụ, N,N-đioleyl-N,N-đimetylamoni clorua (DODAC), N,N-đistearyl-N,N-đimetylamoni bromua (DDAB), N-(I -(2,3- đioleoyloxy)propyl)-N,N,N-trimetylamoni clorua (DOTAP), N-(I -(2,3- đioleyloxy)propyl)-N,N,N-trimetylamoni clorua (DOTMA), N,N-đimetyl-2,3- đioleyloxy)propylamin (DODMA), 1,2-Đilinoleyloxy-N,N-đimetylaminopropan (DLinDMA), l,2-Đilinolenyloxy-N,N-đimetylaminopropan (DLenDMA), 1,2-Đilinoleylcarbamoyloxy-3-đimetylaminopropan (DLin-C-DAP), 1,2-Dilinoleyoxy-3-(đimetylamino)axetoxypropan (DLin-DAC), 1,2-Đilinoleyoxy-3-morpholinopropan (DLin-MA), 1,2-Đilinoleoyl-3-đimetylaminopropan (DLinDAP), 1,2-Đilinoleylthio-3-đimetylaminopropan (DLin-S-DMA), 1-Linoleoyl-2-linoleyloxy-3-đimetylaminopropan (DLin-2-DMAP), muối 1,2-Đilinoleyloxy-3-trimetylaminopropan clorua (DLin-TMA.Cl), muối 1,2-Đilinoleoyl-3-trimetylaminopropan clorua (DLin-TAP.Cl), 1,2-Đilinoleyloxy-3-(N-metylpiperazino)propan (DLin-MPZ), hoặc 3-(N,N-Đilinoleylamino)-1,2-propanđiol (DLinAP), 3-(N,N-Đioleylamino)-1,2-propanđio (DOAP), 1,2-Đilinoleyloxo-3-(2-N,N-đimetylamino)etoxypropan (DLin-EG-DMA), l,2-Đilinolenyloxy-N,N-đimetylaminopropan (DLinDMA), 2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminometyl-[1,3]-đioxolan (DLin-K-DMA) hoặc chất tương tự của chúng, (3aR,5s,6aS)-N,N-đimetyl-2,2-đi((9Z,12Z)-octađeca-9,12-đienyl)tetrahyđro-3aH-xyclopenta[d][1,3]đioxol-5-amin (ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl 4-(đimetylamino)butanoat (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-

hyđroxyđođexyl)amino)etyl)(2-hyđroxyđođexyl)amino)etyl)piperazin-1-yl)etylazaneđiyl)điđođecan-2-ol (Tech G1), hoặc hỗn hợp của chúng. Lipit cation có thể bao gồm từ 20mol % đến 50 mol % hoặc khoảng 40 mol % của tổng lipit có mặt trong hạt.

Theo phương án khác, hợp chất 2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan có thể được sử dụng để điều chế các hạt nano lipit-siARN. Tổng hợp của 2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan là được mô tả trong Đơn sáng chế Mỹ tạm thời Số 61/107,998 nộp ngày 23 tháng 10 năm 2008, mà được hợp nhất ở đây bởi tham chiếu.

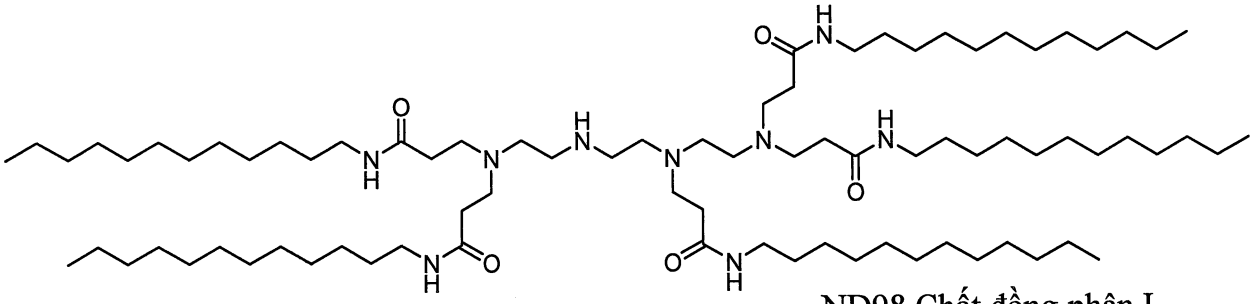
Theo một phương án, hạt lipit-siARN bao gồm 40% 2, 2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan: 10% DSPC: 40% Cholesteol: 10% PEG-C-DOMG (phần trăm mol) với kích cỡ hạt 63,0 ± 20 nm và tỷ lệ siARN/Lipit 0,027.

Lipit ion hóa được/không cation có thể là lipit anion hoặc lipit trung tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đistearoylphosphatiđylcholin (DSPC), đioleoylphosphatiđylcholin (DOPC), đipalmitoylphosphatiđylcholin (DPPC), đioleoylphosphatiđylglyxerol (DOPG), đipalmitoylphosphatiđylglyxerol (DPPG), đioleoyl-phosphatiđyletanolamin (DOPE), palmitoyloleoylphosphatiđylcholin (POPC), palmitoyloleoylphosphatiđyletanolamin (POPE), đioleoyl- phosphatiđyletanolamin 4-(N-maleimiđometyl)-xyclohexan-l- carboxylat (DOPE-mal), đipalmitoyl phosphatiđyl etanolamin (DPPE), đimyristoylphosphoetanolamin (DMPE), đistearoyl-phosphatiđyl-etanolamin (DSPE), 16-O-monometyl PE, 16-O-đimetyl PE, 18-1 -trans PE, 1 -stearoyl-2-oleoyl- phosphatiđyestanolamin (SOPE), cholesteol, hoặc hỗn hợp của chúng. Cation không lipit có thể là từ 5 mol % đến 90 mol %, khoảng 10 mol %, hoặc khoảng 58 mol % nếu cholesteol được bao gồm, của tổng lipit có mặt trong hạt.

Thể liên hợp lipit mà ức chế sự tập hợp của các hạt có thể là, ví dụ, polyetylenglycol (PEG)-lipit bao gồm, không giới hạn, PEG-điaxylglyxerol (DAG), PEG-đialkyloxypropyl (DAA), PEG-phospholipit, PEG-xeramit (Cer), hoặc hỗn hợp của chúng. Thể liên hợp PEG-DAA có thể là, ví dụ, PEG-đilauryloxypropyl (Ci_2), PEG-đimyristyloxypropyl (Ci_4), PEG-đipalmityloxypropyl (Ci_6), hoặc PEG-đistearyloxypropyl ($C]_8$). Lipit được liên hợp mà ngăn chặn sự tập hợp của các hạt có thể là từ 0 mol % đến 20 mol % hoặc khoảng 2 mol % của tổng lipit có mặt trong hạt.

Theo một số phương án, hạt lipit axit nucleic còn bao gồm cholesterol ở, *ví dụ*, khoảng 10 mol % đến 60 mol % hoặc khoảng 48 mol % của tổng lipit có mặt trong hạt.

Theo một phương án, thể lipit ND98·4HCl (MW 1487) (xem Đơn sáng chế Mỹ số 12/056,230, nộp ngày 3/26/2008, được kết hợp ở đây để tham khảo), Cholesterol (Sigma-Aldrich), và PEG-xeramit C16 (Avanti Polar Lipids) có thể được sử dụng để điều chế các hạt nano lipit-dsARN (*cụ thể là,* các hạt LNP01). Các dung dịch gốc trong mỗi etanol có thể được điều chế như sau: ND98, 133 mg/ml; Cholesterol, 25 mg/ml, PEG-xeramit C16, 100 mg/ml. Các dung dịch gốc ND98, Cholesterol, và PEG-xeramit C16 có thể sau đó được kết hợp trong, *ví dụ*, tỉ lệ mol 42:48:10. Dung dịch lipit được kết hợp có thể được trộn với dsARN có nước (*ví dụ*, trong natri axetat độ pH 5) như vậy nồng độ etanol cuối cùng là khoảng 35-45% và nồng độ natri axetat cuối cùng là khoảng 100-300 mM. Các hạt nano lipit-dsARN chủ yếu hình thành một cách tự nhiên khi trộn. Dựa vào khoảng cách hạt phân phối mong muốn, hỗn hợp hạt nano thu được có thể được đùn thông qua màng polycacbonat (*ví dụ*, cắt nhỏ 100 nm) bằng cách sử dụng, ví dụ, máy đùn bình nhiệt, như Lipex Extruder (Northern Lipids, Inc). Trong một số trường hợp, bước đùn có thể được bỏ qua. Việc loại bỏ etanol và trao đổi chất đệm đồng thời có thể được thực hiện bởi, ví dụ, chạy thận hoặc lọc dòng chảy tiếp xúc. Chất đệm có thể được đối với, ví dụ, nước muối đệm phosphat (PBS) ở khoảng độ pH 7, *ví dụ*, khoảng độ pH 6,9, khoảng độ pH 7,0, khoảng độ pH 7,1, khoảng độ pH 7,2, khoảng độ pH 7,3, hoặc khoảng độ pH 7,4.



ND98 Chất đồng phân I

Công thức 1

Chế phẩm LNP01 được mô tả, *ví dụ*, trong Công bố đơn quốc tế số WO 2008/042973, được kết hợp ở đây để tham khảo.

Bổ sung mẫu mực lipit-dsARN chế phẩm như được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1

	Lipit Ion hóa được/Cation	Thể liên hợp lipit cation/lipit không cation/cholesterol/PEG-lipit Tỷ lệ lipit:siARN
SNALP-1	l,2-Đilinolenyloxy-N,N-đimetylaminopropan (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/Cholesterol/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) lipit:siARN ~ 7:1
2-XTC	2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan (XTC)	XTC/DPPC/Cholesteol/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 lipit:siARN ~ 7:1
LNP05	2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lipit:siARN ~ 6:1
LNP06	2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lipit:siARN ~ 11:1
LNP07	2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lipit:siARN ~ 6:1
LNP08	2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lipit:siARN ~ 11:1
LNP09	2,2-Đilinoleyl-4-đimetylaminoetyl-[1,3]-đioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-đimetyl-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienyl)tetrahyđro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-5-amin (ALN100)	ALN100/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl 4-(đimetylamino)butanoat (MC3)	MC-3/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-hydroxydodexyl)amino)etyl)(2-hydroxydodexyl)amino)etyl)piperazin-1-yl)etylazanediyl)didodecan-2-ol (Tech G1)	Tech G1/DSPC/Cholesteol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN: 33:1

LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 lipit:siARN: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 lipit:siARN: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 lipit:siARN: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN: 10:1

DSPC: distearoylphosphatidylcholin

DPPC: dipalmitoylphosphatidylcholin

PEG-DMG: PEG-didimyristoyl glyxerol (C14-PEG, hoặc PEG-C14) (PEG với khối lượng mol trung bình bằng 2000)

PEG-DSG: PEG-distyryl glyxerol (C18-PEG, hoặc PEG-C18) (PEG với khối lượng mol trung bình bằng 2000)

PEG-cDMA: PEG-carbamoyl-1,2-dimyristyloxypropylamin (PEG với khối lượng mol trung bình bằng 2000)

SNALP (l,2-Dilinolenyloxy-N,N-dimetylaminopropan (DLinDMA)) bao gồm chế phẩm như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2009/127060, nộp ngày 15

tháng 04 năm 2009, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

XTC bao gồm các chế phẩm được mô tả, *ví dụ*, trong công bố đơn PCT số WO 2010/088537, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

MC3 bao gồm các chế phẩm được mô tả, *ví dụ*, công bố đơn sáng chế Mỹ số 2010/0324120, nộp ngày 10/06/2010, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

ALNY-100 bao gồm các chế phẩm được mô tả, *ví dụ*, Công bố đơn PCT số WO 2010/054406, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

C12-200 bao gồm các chế phẩm được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 2010/129709, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm và công thức để sử dụng bằng đường miệng bao gồm các bột hoặc các hạt, vi hạt, các hạt nano, các huyền phù hoặc các dung dịch trong môi trường có nước hoặc không-có nước, viên nang, gel viên nang, bọc, viên nén hoặc viên nén nhỏ. Các chất làm đặc, các tác nhân tạo vị, các chất pha loãng, chất nhũ hóa, chất hỗ trợ phân phối hoặc cac chất liên kết có thể được mong muốn. Theo một số phương án, công thức uống mà trong đó các dsARN được đặc trưng theo sáng chế được sử dụng liên kết với một hoặc nhiều chất tăng sự thẩm thấu các chất hoạt động bề mặt và các chất chelat. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm axit béo và/hoặc este hoặc các muối của chúng, axit mật và/hoặc các muối của chúng. Axit/muối mật thích hợp bao gồm axit chenođeoxycholic (CDCA) và axit ursođeoxychenođeoxycholic (UDCA), axit cholic, axit đehyđrocholic, axit đeoxycholic, axit glucholic, axit glycholic, axit glycođeoxycholic, axit taurocholic, axit taurođeoxycholic, natri tauro-24,25-đihyđro-fusiđat và natri glycođihyđrofusiđat. Axit béo thích hợp bao gồm axit arachiđonic, axit undecanoic, axit oleic, axit lauric, axit caprylic, axit capric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit linoleic, axit linolenic, đicaprat, tricaprat, monoolein, đilaurin, glyxeryl 1-monocaprat, 1-đođexylazaxycloheptan-2-on, axylcarnitin, axylcholin, hoặc monoglyxerit, điglyxerit hoặc muối dược dụng của chúng (*ví dụ,* natri). Theo một số phương án, các sự kết hợp của chất tăng cường sự thẩm thấu được sử dụng, ví dụ, axit béo/các muối kết hợp với các axit/muối mật. Một kết hợp mẫu mực là muối natri của axit lauric, axit capric và UDCA. Ngoài ra chất tăng cường sự thẩm thấu bao gồm

polyoxyetylen-9-lauryl ete, polyoxyetylen-20-xetyl ete. Các dsARN được đặc trưng theo sáng chế có thể được phân phối qua miệng, trong hạt hình thành bao gồm các hạt khô được phun, hoặc được ghép phân tử để hình thành các hạt micro hoặc nano. Các tác nhân ghép phân tử DsARN bao gồm poly-axit amin; polyimin; polyacrylat; polyalkylacrylat, polyoxetan, polyalkylxyanoacrylat; gelatin hóa tích điện dương, anbumin, tinh bột, acrylat, polyetylenglycol (PEG) và tinh bột; polyalkylxyanoacrylat; polyimin chiết xuất DEAE, pollulan, xenluloza và tinh bột. Các tác nhân ghép phân tử thích hợp bao gồm chitosan, N-trimetylchitosan, poly-L-lysin, polyhistiđin, polyornithin, polyxpecmin, protamin, polyvinylpyriđin, polythiođietylaminometyletylen P(TDAE), polyaminostyren (*ví dụ,* p-amino), poly(metylxyanoacrylat), poly(etylxyanoacrylat), poly(butylxyanoacrylat), poly(isobutylxyanoacrylat), poly(isohexylxynaoacrylat), DEAE-metacrylat, DEAE-hexylacrylat, DEAE-acrylamit, DEAE-anbumin và DEAE-đextran, polymetylacrylat, polyhexylacrylat, poly(D,L-axit lactic), poly(DL-axit lactic-co-glycolic (PLGA), alginat, và polyetylenglycol (PEG). Công thức dùng qua đường miệng cho các dsARN và chế phẩm của chúng như được mô tả chi tiết trong Sáng chế Mỹ 6,887,906, Công bố đơn Mỹ. Số. 20030027780, và Sáng chế Mỹ số. 6,747,014, lần lượt được kết hợp ở đây để tham khảo.

Chế phẩm và công thức tiêm, sử dụng trong sọ (vào trong não), nội tủy mạc, trong não thất hoặc trong gan có thể bao gồm dung dịch trong nước vô trùng mà còn có thể chứa các chất đệm, các chất pha loãng và các phụ gia thích hợp khác như, nhưng không giới hạn ở, chất tăng cường sự thẩm thấu, chất mang hợp chất và chất mang hoặc tá dược dược dụng khác.

Các dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dung dịch, các nhũ tương, và liposom chứa chế phẩm. Các chế phẩm có thể được tạo ra từ nhiều thành phần mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất lỏng hoạt tính, các chất rắn tự nhũ tương hóa và các chất bán rắn tự nhũ tương hóa. Đặc biệt là được ưa thích là chế phẩm mà nhắm đến gan khi điều trị các rối loạn thuộc gan như carcinoma thuộc gan.

Dược phẩm theo sáng chế, mà có thể thuận lợi là được cho vào trong dạng đơn vị liều dùng, có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường được biết đến rộng rãi trong ngành công nghiệp dược. Các kỹ thuật như vậy bao gồm bước đưa vào trong hoạt

tính kết hợp các nguyên liệu với chất mang dược hoặc tá dược. Nói chung, các chế phẩm được điều chế bởi một cách đồng nhất và sâu sắc vào trong hoạt tính kết hợp các nguyên liệu với lỏng chất mang hoặc chất mang rắn được chia mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần thiết, tạo hình cho sản phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được hình thành trong bất kỳ của nhiều khả năng liều dùng có thể tạo thành, nhưng không giới hạn ở, viên nén, viên nang, gel viên nang, si rô lỏng, gel mềm, viên đạn, và viên thụt. Chế phẩm theo sáng chế còn có thể được hình thành như các huyền phù môi trường có nước, không-có nước hoặc hỗn hợp. Các huyền phù có nước có thể còn chứa các chất mà làm gia tăng độ nhớt của huyền phù bao gồm, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, sorbitol và/hoặc đextran. Huyền phù còn có thể chứa chất ổn định.

C. Các chế phẩm bổ sung

i. Các nhũ tương

Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và được hình thành như các nhũ tương. Nhũ tương thường là các hệ không đồng nhất của một chất lỏng được phân tán trong chất còn lại dưới dạng các giọt nhỏ thường vượt quá đường kính 0,1μm (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 199; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Tập 1, trang 245; Block trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 2, trang 335; Higuchi và cộng sự, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, trang 301). Các nhũ tương thường là các hệ thống hai pha bao gồm hai pha lỏng chặt không trộn được và được phân tán với mỗi chất khác. Nói chung, các nhũ tương có thể hoặc là nước-trong-dầu (w/o) hoặc dầu-trong-nước (o/w). Khi pha nước được chia một cách tinh chế vào trong và được phân tán như các giọt ngắn vào trong pha khối dầu, thu được chế phẩm được gọi là nhũ tương nước-trong-dầu (w/o). Tùy ý, khi pha dầu là tinh chế được chia vào trong và được phân tán như các giọt ngắn vào trong khối pha nước, thu được chế phẩm được gọi là nhũ tương

dầu-trong-nước (o/w). Các nhũ tương có thể chứa các thành phần bổ sung bổ sung vào các pha được phân tán, và thuốc hoạt tính mà có thể có mặt như dung dịch trong hoặc là pha nước, pha dầu hoặc mình nó như một pha riêng biệt. Tá dược như chất nhũ hóa, chất ổn định, các thuốc nhuộm, và chống oxy hóa còn có thể có mặt trong các nhũ tương như cần thiết. Các nhũ tương dược còn có thể là nhiều nhũ tương mà bao gồm nhiều hơn hai pha như, ví dụ, trong trường hợp của các nhũ tương dầu-trong-nước-trong-dầu (o/w/o) và nước-trong-dầu-trong-nước (w/o/w). Các công thức phức hợp như vậy thường mang lại các lợi thế cụ thể mà các nhũ tương nhị phân đơn giản không có. Nhiều loại nhũ tương trong đó các giọt dầu đơn của nhũ tương o/w kèm theo các giọt nước nhỏ tạo thành nhũ tương w/o/w. Như vậy hệ thống của các giọt dầu kèm theo trong các hạt cầu của nước ổn định hóa trong pha dầu liên tục cung cấp nhũ tương o/w/o.

Các nhũ tương là đặc chưng bởi tính ổn định nhiệt động thấp hoặc không có. Thông thường, được pha phân tán hoặc không liên tục của nhũ tương được phân tán tốt vào bên ngoài hoặc pha liên tục và được giữ trong dạng này thông qua các phương pháp dùng chất nhũ hóa hoặc độ nhớt của công thức. Hoặc là các pha của nhũ tương có thể là bán rắn hoặc rắn, như trường hợp của nhũ tương-dạng thuốc mỡ và kem. Các cách khác của các nhũ tương ổn định dựa trên việc sử dụng chất nhũ hóa mà có thể được hợp nhất trong các pha của nhũ tương. Các chất nhũ hóa có thể phân loại theo nghĩa rộng thành bốn nhóm: các chất hoạt động bề mặt tổng hợp, các chất nhũ hóa có trong tự nhiên, bazơ hấp thụ, và các chất rắn phân tán đều (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 199).

Các chất hoạt động bề mặt tổng hợp, còn gọi là tác nhân hoạt động bề mặt, đã thấy ứng dụng rộng rãi trong chế phẩm của nhũ tương và đã được xem xét trong tài liệu (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 285; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), Marcel Dekker,

Inc., New York, N.Y., 1988, tập 1, trang 199). Các chất hoạt động bề mặt thường là lưỡng tính và bao gồm phần ưa nước và phần kỵ nước. Tỷ lệ của tính chất ưa nước với kỵ nước của chất hoạt động bề mặt được gọi là cân bằng chất ưa nước/chất ưa lipit (HLB) và là dụng cụ có giá trị trong phân loại và lựa chọn các chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm của các công thức. Các chất hoạt động bề mặt có thể được phân loại thành các lớp khác nhau dựa trên bản chất của nhóm ưa nước: không ion, anion, cation và lưỡng tính (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 285).

Chất nhũ hóa có trong tự nhiên được sử dụng trong công thức nhũ tương bao gồm lanolin, sáp ong, phosphatit, lexithin và keo. Bazơ hấp thụ có các tính chất ưa nước như vậy chúng có thể hút nước để hình thành các nhũ tương w/o mà vẫn giữ được tính đồng nhất bán rắn, như lanolin khan và dầu trắng ưa nước. Các chất rắn được chia tinh chế cũng được sử dụng như các chất nhũ hóa tốt đặc biệt là khi kết hợp với các chất hoạt động bề mặt và trong chế phẩm nhớt. Các bao gồm các chất rắn không hữu cơ có cực, như hyđroxit kim loại nặng, đất sét không phồng như bentonit, atapulgit, hectorit, cao lanh, montmorillonit, chất keo nhôm silic dioxitt và chất keo magiê nhôm silic dioxitt, các chất màu và các chất rắn không cực như cacbon hoặc glyxeryl tristearat.

Nhiều loại nguyên liệu không nhũ tương cũng bao gồm trong công thức nhũ tương và đóng góp vào các tính chất của các nhũ tương. Chúng bao gồm chất béo, dầu, sáp, axit béo, rượt béo, este béo, chất giữ ẩm, keo ưa nước, chất bảo quản và chất chống oxy hóa (Block, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 335; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 199).

Keo hoặc keo nước ưa nước bao gồm gôm có trong tự nhiên và polyme tổng hợp như polysacarit (ví dụ, keo, aga, axit alginic, caragenan, gôm guar, gôm karaya, và tragacan), xenluloza phái sinh (ví dụ, carboxymetylxenluloza và carboxypropylxenluloza), và polyme tổng hợp (ví dụ, carbome, xenluloza ete, và

polyme carboxyvinyl). Chúng phân tán hoặc phình trong nước để hình thành các dung dịch chất keo mà ổn định hóa các nhũ tương bằng cách hình thành các tấm chắc chắn giữa hai bề mặt xung quanh các giọt pha phân tán và bằng cách làm tăng độ nhớt của pha bên ngoài.

Khi các nhũ tương thường chứa nhiều nguyên liệu như các carbohyđrat, protein, sterol và phosphatit mà có thể sẵn sàng hỗ trợ tăng trưởng các vi sinh vật, các công thức thường có các chất bảo quản. Thông thường các chất bảo quản được sử dụng bao gồm các công thức nhũ tương bao gồm metyl paraben, propyl paraben, các muối amoni bậc bốn, benzalkonium clorit, este của axit p-hyđroxybenzoic, và axit boric. Chất chống oxy hóa là cũng thường được thêm vào công thức nhũ tương nhằm ngăn chặn sự hư hỏng của chế phẩm. Chất chống oxy hóa được sử dụng có thể là chất chống muội gốc tự do như tocopherol, alkyl galat, hyđroxyanisol được butylat hóa, hyđroxytoluen được butylat hóa, hoặc các chất khử như axit ascorbic và natri metabisulfit, và chất hiệp đồng chống oxy hóa như axit xitric, axit tartaric, và lexithin.

Ứng dụng của chế phẩm nhũ tương thông qua đường dùng ngoài da, qua đường miệng và ngoài ruột và phương pháp để sản xuất chúng đã được xem xét trong tài liệu (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 199). Chế phẩm nhũ tương để phân phối qua đường miệng đã được sử dụng rất rộng rãi do sự tiện lợi của chế phẩm, cũng như hiệu quả từ quan điểm hấp thụ và sinh khả dụng (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 245; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 199). Thuốc nhuận tràng gốc khoáng dầu, các vitamin tan trong dầu và chế phẩm dinh dưỡng nhiều chất béo là một trong các nguyên liệu mà đã thường được sử dụng qua đường uống như các nhũ tương o/w.

ii. Các vi nhũ tương

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm của các iARN và axit nucleic được hình thành như các vi nhũ tương. Vi nhũ tương có thể được xác định là hệ nước, dầu và lưỡng tính mà là dung dịch chất lỏng đơn ổn định quang, đẳng hướng và nhiệt động (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 245). Thường các nhũ tương siêu nhỏ là các hệ thống mà được điều chế bởi phân phối dầu lần đầu tiên trong dung dịch chất hoạt động bề mặt có nước và sau đó thêm vào một lượng đủ của thành phần thứ tư, thường là rượu có chiều dài chuỗi trung bình để hình thành một hệ thống trong suốt. Do đó, các nhũ tương siêu nhỏ cũng được mô tả là ổn định nhiệt động, đẳng hướng rõ ràng phân tán của hai chất lỏng không thể trộn lẫn mà được ổn định hóa bởi các tấm giữa bề mặt của các phân tử hoạt tính bề mặt (Leung và Shah, trong: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, trang 185-215). Các vi nhũ tương thường được điều chế thông qua sự kết hợp của từ ba đến năm thành phần mà bao gồm dầu, nước, chất có hoạt tính bề mặt, đồng chất có hoạt tính bề mặt và chất điện giải. Bất kể vi nhũ tương là thuộc loại nước trong dầu (w/o) hoặc dầu trong nước (o/w) độc lập về đặc tính của dầu và chất hoạt động bề mặt được dùng và về cấu trúc và đóng gói hình học của đầu cực và đuôi hydrocarbon của phân tử hoạt động bề mặt (Schott, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, trang 271).

Nghiên cứu hiện tượng sử dụng biểu đồ pha đã được nghiên cứu chuyên sâu và thu được kiến thức tổng hợp, đối với chuyên gia trong lĩnh vực, về cách điều chế vi nhũ tương (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., và Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 245; Block, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger và Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., tập 1, trang 335). So với các nhũ tương thông thường, các vi nhũ tương đem lại lợi thế trong việc hòa tan các thuốc không tan trong nước trong công thức của các giọt ổn định nhiệt động mà được tạo ra một cách ngẫu nhiên.

Các chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong chế phẩm của các vi nhũ tương bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất hoạt động bề mặt ion, các chất hoạt động bề mặt không ion, Brij 96, polyoxyetylen oleyl ete, polyglyxerol este của axit béo, tetraglyxerol monolaurat (ML310), tetraglyxerol monooleat (MO310), hexaglyxerol monooleat (PO310), hexaglyxerol pentaoleat (PO500), đecaglyxerol monocaprat (MCA750), đecaglyxerol monooleat (MO750), đecaglyxerol sequioleat (SO750), đecaglyxerol đecaoleat (DAO750), đơn lẻ hoặc kết hợp với các đồng chất hoạt động bề mặt. Đồng chất hoạt động bề mặt, thường là rượu mạch ngắn như etanol, 1-propanol, và 1-butanol, hoạt tính để gia tăng lưu động bề mặt bằng việc thâm nhập vào trong màng chất hoạt động bề mặt và kết quả là gây rối loạn màng bởi các khoảng trống được tạo ra giữa các phân tử chất hoạt động bề mặt. Các vi nhũ tương có thể, tuy nhiên, được điều chế mà không sử dụng các đồng chất hoạt động bề mặt và không có rượu tự nhũ tương hóa các hệ thống vi nhũ tương được biết đến trong lĩnh vực. Pha nước có thể thường là, nhưng không giới hạn ở, nước, dung dịch trong nước của thuốc, glyxerol, PEG300, PEG400, polyglyxerol, propylen glycol, và phái sinh của etylen glycol. Pha dầu có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nguyên liệu như Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, este của axit béo, mono, đi, và tri-glyxerit mạch trung bình (C8-C12), polyoxyetylated este của glyxeryl của axit béo, rượu béo, glyxerit được polyglycol hóa, C8-C10 glyxerit bão hòa được polyglycol hóa, dầu thực vật và dầu silicon.

Các vi nhũ tương là đặc biệt được ưa thích từ quan điểm hòa tan của thuốc và tăng sự hấp thụ của thuốc. Vi nhũ tương trên cơ sở lipit (cả o/w và w/o) đã được đề xuất để tăng cường sinh khả dụng qua đường miệng của thuốc, bao gồm các peptit (xem ví dụ, Sáng chế Mỹ số 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides và cộng sự, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205). Vi nhũ tương tạo ra các ưu điểm về cải thiện sự tan của thuốc, bảo vệ thuốc khỏi sự thủy phân do men, có thể tăng cường hấp thụ thuốc nhờ thay đổi cảm ứng chất hoạt động bề mặt trong về độ chảy và thẩm thấu qua màng, dễ điều chế, dễ dùng qua đường miệng so với dạng phân liều rắn, cải thiện hiệu quả lâm sàng, và làm giảm độc tố (xem ví dụ, Sáng chế Mỹ số 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho et al., J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143). Thường các vi nhũ tương có thể hình thành một cách

ngẫu nhiên khi các thành phần của chúng được đưa vào với nhau ở nhiệt độ môi trường. Điều này có thể là đặc biệt là có lợi khi hình thành thuốc không chịu nhiệt, peptit hoặc các iARN. Các vi nhũ tương cũng có hiệu quả trong phân phối qua da của các thành phần hoạt tính trong cả hai ứng dụng mỹ phẩm và dược. Nó được kỳ vọng là chế phẩm vi nhũ tương và chế phẩm theo sáng chế sẽ tạo điều kiện tăng sự hấp thụ toàn thân của các iARN và axit nucleic từ đường tiêu hóa, cũng như sự hấp thu tế bào khu vực của các ARNi và axit nucleic.

Các vi nhũ tương theo sáng chế còn có thể chứa bổ sung các thành phần và các phụ gia như sorbitan monostearat (Grill 3), Labrasol, và chất tăng cường sự thẩm thấu để cải thiện tích chất của công thức và để tăng hấp thụ của các iARN và axit nucleic theo sáng chế. Chất tăng cường thẩm thấu được dùng trong vi nhũ tương theo sáng chế có thể được phân loại là thuộc một trong năm lớp rộng – chất hoạt động bề mặt, axit béo, muối mật, chất chelat hóa, và chất không hoạt động bề mặt không chelat hóa (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, trang 92). Mỗi loại này đã được đề cập ở trên.

iii. Vi hạt

Tác nhân iARN theo sáng chế có thể được kết hợp vào hạt, ví dụ, vi hạt. Vi hạt có thể là tạo ra bằng cách phun sấy, nhưng có thể cũng được tạo ra bởi khác phương pháp bao gồm làm đông khô, bốc hơi, sấy tầng chất lỏng, sấy chân không, hoặc sự kết hợp của các phương pháp này.

iv. Chất tăng cường thẩm thấu

Theo một phương án, sáng chế sử dụng nhiều loại chất tăng cường thẩm thấu để tác động đến hiệu quả phân phối của axit nucleic, đặc biệt là các iARN đối với da động vật. Đa phần thuốc có trong dung dịch đều ở dạng được ion hóa và không được ion hóa. Tuy nhiên, thường chỉ có lipit hòa tan hoặc thuộc ưa lipit là có thể vượt qua màng tế bào. Đã có các phát hiện rằng thậm chí các thuốc không ưa lipit có thể vượt qua màng tế bào nếu màng được vượt qua đó được xử lý bằng chất tăng cường thẩm thấu. Ngoài ra để hỗ trợ sự truyền của các thuốc không ưa lipit, thuốc ưa lipit vượt màng tế bào, các chất tăng cường tế bào cũng tăng cường độ thấm của các chất tăng cường thẩm thấu thuốc ưa lipit.

Chất tăng cường thẩm thấu có thể được phân loại là thuộc một trong năm lớp rộng – chất hoạt động bề mặt, axit béo, muối mật, chất chelat hóa, và chất không hoạt động bề mặt không chelat hóa (xem ví dụ, 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, trang 92). Mỗi loại của các chất tăng cường thẩm thấu được nhắc đến ở trên được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Chất hoạt động bề mặt (hoặc "các tác nhân hoạt tính bề mặt") là các thực thể hóa học mà, khi tan trong dung dịch trong nước, làm giảm sự căng bề mặt của dung dịch hoặc sức căng giữa các bề mặt giữa dung dịch trong nước và các chất lỏng khác, với kết quả là sự hấp thụ của các iARN thông qua màng nhầy được tăng cường. Ngoài muối mật và axit béo, các chất tăng cường thẩm thấu này bao gồm, ví dụ, natri lauryl sulfat, polyoxyetylen-9-lauryl ete và polyoxyetylen-20-xetyl ete) (xem ví dụ, 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, trang 92); và các nhũ tương hóa chất perflo hóa, như FC-43. Takahashi et al., J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

Các axit béo khác nhau và dẫn xuất của chúng mà hoạt động như chất tăng cường thẩm thấu bao gồm, ví dụ, oleic axit, lauric axit, capric axit (n-decanoic axit), myristic axit, palmitic axit, stearic axit, linoleic axit, linolenic axit, dicaprat, tricaprat, monoolein (1-monooleoyl-rac-glyxerol), dilaurin, caprylic axit, arachidonic axit, glyxerol 1-monocaprat, 1-dodexylazaxycloheptan-2-on, axylcarnitin, axylcholin, C1-20 alkyl este của chúng (ví dụ, metyl, isopropyl và t-butyl), và mono- và di-glyxerit của chúng (tức là, oleat, laurat, caprat, myristat, palmitat, stearat, linoleat, v.v..) (xem ví dụ, Touitou, E., et al. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, trang 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri et al., J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654).

Vai trò sinh lý của mật bao gồm tạo điều kiện cho việc phân tái và hấp thụ lipit và các vitamin tan trong chất béo (xem ví dụ, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chương 38 trong: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed.,

Hardman et al. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, trang 934-935). Nhiều loại các muối mật tự nhiên, và phái sinh tổng hợp của chúng, hoạt tính như chất tăng cường sự thẩm thấu. Do đó thuật ngữ "các muối mật" bao gồm bất kỳ các thành phần trong tự nhiên của mật cũng như bất kỳ của chất phái sinh tổng hợp của chúng. Các muối mật thích hợp bao gồm, ví dụ, axit cholic (hoặc muối natri dược dụng của chúng, natri cholat), dehydroaxit cholic (natri dehydrocholat), deoxyaxit cholic (natri deoxycholat), gluaxit cholic (natri glucholat), glyaxit cholic (natri glycocholat), glycodeoxyaxit cholic (natri glycodeoxycholat), tauroaxit cholic (natri taurocholat), taurodeoxyaxit cholic (natri taurodeoxycholat), chenodeoxyaxit cholic (natri chenodeoxycholat), ursodeoxyaxit cholic (UDCA), natri tauro-24,25-dihydro-fusidat (STDHF), natri glycodihydrofusidat và polyoxyetylen-9-lauryl ete (POE) (xem ví dụ, 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, Chương 39 trong: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, trang 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).

Các chất chelat hóa, như được sử dụng trong kết nối của sáng chế, có thể được định nghĩa là hợp chất mà loại bỏ ion kim loại từ dung dịch bởi tạo thành các phức hợp, với kết quả là sự hấp thụ của các iARN thông qua niêm mạc được tăng lên. Về việc sử dụng chúng là chất tăng cường thẩm thấu theo sáng chế, chất chelat hóa có ưu điểm bổ sung là cũng dùng làm chất ức chế DNaza, như hầu hết các ADN nucleaza cần ion kim loại hóa trị hai để xúc tác và nhờ đó được ức chế bởi chất chelat hóa (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). Chất chelat hóa thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở dinatri etylendiamintetraaxetat (EDTA), xitric axit, salixylat (ví dụ, natri salixylat, 5-metoxysalixylat và homovanilat), các dẫn xuất N-axyl của collagen, laureth-9 và các dẫn xuất N-amino axyl của beta-diketon (enamin)(xem ví dụ, 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).

Như được sử dụng ở đây, hợp chất tăng cường thẩm thấu của chất không hoạt động bề mặt không chelat hóa có thể được xác định là các hợp chất mà chứng minh hoạt tính không đáng kể như chất chelat hóa hoặc như chất hoạt động bề mặt nhưng tuy nhiên lại tăng cường sự hấp thụ của các iARN qua màng nhầy dinh dưỡng (xem ví dụ, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33). Nhóm chất tăng cường thẩm thấu này bao gồm, ví dụ, urê vòng không bão hòa, các dẫn xuất 1-alkyl- và 1-alkenylazaxyclo-alkanon (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); và tác nhân chống viêm không steroid như diclofenac natri, indometaxin và phenylbutazon (Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626).

Các tác nhân mà làm tăng sự hấp thu của các iARN ở mức độ tế bào còn có thể là bổ sung dược và chế phẩm khác theo sáng chế. Ví dụ, lipit cation, như lipofectin (Junichi và cộng sự, Sáng chế Mỹ số 5,705,188), các dẫn xuất glyxerol cation, và các phân tử polycation, như polylysin (Lollo và cộng sự, Đơn PCT WO 97/30731), cũng đã biết là tăng cường hấp thụ tế bào của các dsARN. Các ví dụ của chất phản ứng biến nạp có trên thị trường bao gồm, ví dụ Lipofectamin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamin 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamin™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), iARNMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), chất phản ứng biến nạp X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland), chất phản ứng biến nạp DOTAP Liposomal (Grenzacherstrasse, Switzerland), chất phản ứng biến nạp DOSPER Liposomal (Grenzacherstrasse, Switzerland), hoặc chất phản ứng Fugene (Grenzacherstrasse, Switzerland), Transfectam® (Promega; Madison, WI), chất phản ứng biến nạp TransFast™ (Promega; Madison, WI), chất phản ứng Tfx™-20 (Promega; Madison, WI), chất phản ứng Tfx™-50 (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marseille, France), chất phản ứng biến nạp TransPass^a D1 (New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; San Diego, CA, USA), chất phản ứng biến nạp PerFectin (Genlantis; San Diego, CA,

USA), chất phản ứng biến nạp NeuroPORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng biến nạp GenePORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng biến nạp GenePORTER 2 (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng biến nạp Cytofectin (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng biến nạp BaculoPORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng biến nạp TroganPORTER™ (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), hoặc HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA), trong số các loại khác.

Các tác nhân có thể được sử dụng để tăng sự thẩm thấu của axit nucleic được dử dụng, bao gồm glycol như etylen glycol và propylen glycol, pyrol như 2-pyrol, azon, và terpen như là limonen và menthon.

v. Chất mang

Một số chất tổng hợp của sáng chế cũng kết hợp với hợp chất mang trong chế phẩm. Như được sử dụng ở đây, "hợp chất mang" hoặc "chất mang" có thể đề cập đến axit nucleic, hoặc chất tương tự của chúng, mà là trơ (tức là, bản chất không có hoạt tính sinh học) nhưng được nhận biết là axit nucleic bằng các quá trình *trong cơ thể* mà làm giảm sinh khả dụng của axit nucleic có hoạt tính sinh học bằng cách, ví dụ, làm thoái biến axit nucleic hoạt tính sinh học hoặc thúc đẩy loại bỏ nó ra khỏi lưu thông. Việc đồng sử dụng axit nucleic và hợp chất mang, điển hình là với lượng dư của chất thứ hai, có thể dẫn đến việc giảm đáng kể lượng axit nucleic được phục hồi lại trong gan, thận hoặc phần chứa ngoài lưu thông, được cho là do sự cạnh tranh giữa các hợp chất mang và axit nucleic cho thụ thể chung. Ví dụ, sự phục hồi phosphothioat dsARN một phần trong mô gan có thể bị giảm khi nó được dùng cùng với polyinosinic axit, dextran sulfat, polyxytidic axit hoặc 4-axetamido-4'isothioxyano-stilben-2,2'-disulfonic axit (Miyao et al., DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura et al., DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183.

vi. Tá dược

Ngược lại với hợp chất mang, một "chất mang dược" hoặc "tá dược" là một dung môi dược dụng, tác nhân ngưng tụ chất chuyển dược khác để chuyển một hoặc nhiều

axit nucleic của động vật. Tá dược có thể là chất lỏng hoặc chất rắn và được chọn, với cách dùng định sẵn, sao cho tạo ra khối, độ sệt mong muốn, v.v.., khi được kết hợp với axit nucleic và các thành phần khác của dược phẩm được cho. Chất mang dược cơ bản bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tác nhân liên kết (ví dụ, bột ngô đông keo sơ bộ, polyvinylpyrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, v.v..); chất độn (ví dụ, lactoza và đường khác, xenluloza tinh thể, pectin, gelatin, canxi sulfat, etyl xenluloza, polyacrylat hoặc canxi hydro phosphat, v.v..); chất bôi trơn (ví dụ, magiê stearat, bột tan, silic dioxit, chất keo silic dioxit, stearic axit, stearat kim loại, dầu thực vật hydro hóa, tinh bột ngô, polyetylen glycol, natri benzoat, natri axetat, v.v..); tác nhân phân rã (ví dụ, tinh bột, natri tinh bột glycolat, v.v..); và tác nhân thấm ướt (ví dụ, natri lauryl sulphat, v.v.).

Các tá dược hữu cơ hoặc vô cơ có thể dược dụng thích hợp với việc sử dụng bên ngoài mà không phản ứng độc với axit nucleic có thể được sử dụng để xây dựng các chế phẩm theo sáng chế. Các dược chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, muối, rượu, polyetylen glycol, gelatin, lactoza, amylaza, magiê stearat, bột tan, axit silic, parafin nhớt, hyđroxymetylxenluloza, polyvinylpyroliđon và các chất tương tự.

Các chế phẩm để sử dụng axit nucleic cục bộ có thể bao gồm thuốc nước tiệt trùng hoặc không được tiệt trùng, thuốc không chứa nước trong các dung môi phổ biến như rượu, hoặc dung dịch của axit nucleic trong các dạng dầu lỏng hoặc rắn. Các dung dịch này cũng có thể chứa chất đệm, chất pha loãng và các chất phụ gia khác. Các tá dược hữu cơ hoặc vô cơ chấp nhận được thích hợp với việc sử dụng bên ngoài mà không phản ứng độc hại với axit nucleic có thể được sử dụng.

Các tá dược thích hợp chấp nhận được bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, dung dịch muối, rượu, polyetylen glycol, gelatin, lactoza, amyloza, magiê stearat, bột tan, axit silic, màng parafin nhớt, hyđroxymetylxenluloza, polyvinylpyroliđon và các chất tương tự.

vii. Các thành phần khác

Các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm các thành phần phụ khác vẫn thường được tìm thấy trong dược phẩm, ở các mức sử dụng được đặt sẵn trong lĩnh vực.

Do đó, ví dụ, chế phẩm có thểchứa thêm các nguyên liệu dược tương thích các nguyên liệu hoạt tính dược như, ví dụ, thuốc trị ngứa, chất làm se da, thuốc gây tê tại chỗ hoặc tác nhân chống viêm, hoặc có thể chứa các nguyên liệu bổ sung hữu dụng trong việc tạo dạng vật lý nhiều loại liều của chế phẩm theo sáng chế, như là thuốc nhuộm, các tác nhân hương liệu, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, các chất làm mờ, các chất làm đặc và chất ổn định. Tuy nhiên, các nguyên liệu đó, khi được thêm vào, không được can thiệp quá mức vào các hoạt tính sinh học của các thành phần chế phẩm theo sáng chế. Các chế phẩm có thể được vô trùng và, nếu muốn, được trộn với tác nhân bổ trợ, ví dụ, chất bôi trơn, chất bảo quản, chất làm ổn định, tác nhân thấm ướt, chất nhũ hóa, muối để ảnh hưởng áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất tạo màu, chất tạo hương vị và/hoặc chất thơm và chất tương tự mà không tương tác có hại với (các) axit nucleic của chế phẩm.

Huyền phù trong nước có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù bao gồm, ví dụ, natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol và/hoặc đextran. Huyền phù còn có thể chứa chất ổn định.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm (a) một hoặc nhiều hợp chất iARN và (b) một hoặc nhiều tác nhân mà có chức năng bởi cơ chế không ARNi và hữu dụng trong điều trị nhiễm HBV. Các ví dụ của tác nhân này bao gồm, nhưng không giới hạn ở các tác nhân kháng virut nhằm chặt hoặc hủy diệt HBV bằng cách can thiệp vào sao chép virut; và chất điều biến miễn dịch nhằm giúp hệ miễn dịch của người có sự bảo vệ chống lại virut. Ngược lại, chất điều biến miễn dịch, như corticosteroid, mà tạo ra tăng biểu hiện của virut và kháng nguyên virut, và chặn chức năng của tế bào lympho T, hoặc adenin arabinosit, axyclovir, hoặc dideoxyinosin, không hữu ích để điều trị viêm gan B mạn tính. Các tác nhân thích hợp được bàn đến cụ thể dưới đây.

Tính độc và hiệu quả chữa bệnh của các hợp chất này có thể được xác định bằng các quy trình dược tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc các động vật thử nghiệm, ví dụ, để xác định LD50 (liều lượng gây chết đến 50% quần thể) và ED50 (liều có hiệu quả chữa bệnh trong 50% quần thể). Tỷ lệ liều lượng giữa các hiệu ứng độc hại và điều trị là chỉ số điều trị và nó có thể được thể hiện bằng tỉ lệ LD50/ED50. Các hợp chất mà có chỉ số điều trị cao được ưa thích.

Các dữ liệu thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và nghiên cứu động vật có thể được dùng để xây dựng một loạt các liều lượng sử dụng cho con người. Liều

lượng của các hợp chất được mô tả ở đây trong sáng chế nằm chung trong khoảng nồng độ có ED50 và một chút hoặc không có độc. Liều dùng có thể thay đổi trong phạm vi này phụ thuộc vào công thức liều lượng được sử dụng và con đường sử dụng chúng. Đối với bất kỳ hợp chất nào được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế, liều lượng điều trị hiệu quả có thể được đánh giá ngay từ đầu với các thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Liều dùng có thể điều chế ở các mẫu động vật để đạt được khoảng nồng độ huyết tương tuần hoàn của hợp chất hoặc, khi thích hợp, của sản phẩm polypeptit của trình tự đích (*ví dụ*, thu được sự giảm nồng độ polypeptit) mà bao gồm IC50 (*tức là*, nồng độ của hợp chất thử nghiệm mà đạt được ức chế tối đa một nửa triệu chứng) như được xác định trong nuôi cấy tế bào. Các thông tin trên có thể sử dụng để xác định chính xác hơn các liều lượng hữu ích cho con người. Mức độ trong huyết tương có thể được đo lường, ví dụ, bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Ngoài việc dùng, như bàn đến ở trên, iARN được mô tả theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các tác nhân đã biết hiệu quả trong điều trị của quá trình bệnh lý trung gian bởi biểu hiện của HBV. Trong bất kỳ trường hợp nào, bác sĩ điều trị có thể điều chỉnh số lượng và thời gian sử dụng iARN dựa trên các kết quả thu được bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn đo lường hiệu quả được biết đến trong lĩnh vực hoặc được mô tả trong tài liệu này.

VII. Phương pháp theo sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp chữa bệnh và phòng bệnh mà bao gồm dùng cho đối tượng nhiễm HBV và/hoặc bệnh, rối loạn, tình trạng liên quan đến HBV, hoặc thiên về tiến triển, bệnh, rối loạn, và/hoặc trạng thái liên quan đến HBV, (*ví dụ*, CHB), chế phẩm chứa tác nhân iARN, hoặc dược phẩm chứa tác nhân iARN, hoặc vật truyền bao gồm iARN theo sáng chế.

Phương pháp theo sáng chế là hữu dụng để điều trị cho đối tượng nhiễm HBV, *ví dụ,* đối tượng mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV HBV. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức ccc ADN của virut viêm gan siêu vi B trong đối tượng nhiễm HBV. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mắc kháng nguyên HBV, *ví dụ,* HBsAg và/hoặc HBeAg, trong đối tượng nhiễm HBV. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm nạp virut của HBV trong đối tượng nhiễm HBV. Sáng chế còn

đề xuất phương pháp làm giảm mức alanin aminotransferaza (ALT) và/hoặc aspartat aminotransferaza (AST) trong đối tượng nhiễm HBV. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng mức kháng thể kháng HBV trong đối tượng nhiễm HBV. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị cho đối tượng nhiễm HBV. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh liên quan đến HBV,*ví dụ,* nhiễm virut viêm gan D, viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan. Hơn nữa, do nhiễm HDV phụ thuộc vào chức năng hỗ trợ bắt buộc được cung cấp bởi HBV để truyền, và đối tượng nhiễm HBV còn có thể nhiễm HDV, phương pháp để điều trị được mô tả ở đây còn hữu dụng để điều trị cho đối tượng nhiễm HDV và/hoặc rối loạn liên quan đến HDV, như nhiễm virut viêm gan siêu vi B, nhiễm viêm gan B mạn tính (CHB), nhiễm viêm gan B mạn tính (CHB), xơ gan, suy gan, và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Phương pháp điều trị (và sử dụng) theo sáng chế bao gồm dùng cho đối tượng, *ví dụ,* người, lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân iARN theo sáng chế nhắm đích gen HBV hoặc dược phẩm chứa tác nhân iARN theo sáng chế nhắm đích gen HBV hoặc vật truyền theo sáng chế chứa tác nhân iARN nhắm đích gen HBV.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp phòng ngừa ít nhất một triệu chứng trong đối tượng nhiễm HBV, *ví dụ,* sự có mặt của huyết thanh và/hoặc cccADN của HBV trong gan, sự có mặt của huyết thanh ADN của HBV sự có mặt của huyết thanh và/hoặc kháng nguyên HBV trong gan, *ví dụ*, HBsAg và/hoặc HBeAg, ALT tăng, AST tăng, vắng mặt hoặc mức thấp của kháng thể kháng HBV, tổn thương gan; xơ gan; nhiễm virut viêm gan D, viêm gan đenta, viêm gan B cấp tính; viêm gan B bùng phát cấp tính; viêm gan B mạn tính; xơ gan; bệnh gan giai đoạn cuối; ung thư biểu mô tế bào gan; triệu chứng giống bệnh huyết thanh; bệnh biếng ăn; buồn nôn; nôn, sốt nhẹ; chứng đau cơ; tình trạng uể oải; nhạy mùi và cảm vị rối loạn (không thích thức ăn và xì gà); và/hoặc đau hạ sườn phải và thượng vị(từng cơn, nhẹ đến trung bình); viêm gan thể não; buồn ngủ; rối loạn về kiểu ngủ; rối loạn tâm thần; hôn mê; cổ trướng; xuất huyết dạ dày - ruột; bệnh đông máu; bệnh vàng da; chứng phì đại gan (gan mềm, mở rộng vừa phải); chứng to lách; ban đỏ gan bàn tay; ban đỏ hình nhện dưới bề mặt da; teo cơ; u mạch hình nhện; viêm mạch; xuất huyết do giãn tĩnh mạch; phù ngoại biên; chứng to vú đàn

ông; chứng teo dịch hoàn; tĩnh mạch bàng hệ ở bụng (hình đầu sứa); mức cao của alanin aminotransferaza (ALT) và aspartat aminotransferaza (AST), nằm trong khoảng1000-2000 IU/mL, mặc dù các giá trị 100 lần trên giới hạn trên bình thường (ULN) cũng có thể được xác định; mức ALT cao hơn mức AST; các mức gamma-glutamyl transpeptidaza (GGT) và alkalin phosphataza (ALP) tăng(*ví dụ,* không nhiều hơn 3 lần ULN); mức abumin hơi thấp; mức sắt trong huyết thanh tăng; chứng giảm bạch cầu (*tức là,* chứng giảm bạch cầu hạt); chứng tăng lympho bào; tốc độ lắng hồng cầu tăng (ESR); sự sống của tế bào hồng cầu ngắn; sự tiêu máu; giảm tiểu cầu; kéo dài chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR); sự có mặt của huyết thanh và/ hoặc liverHBsAg, HBeAg, Immunoglobulin M (IgM) kháng thể lõi của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBc); kháng thể bề mặt của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBs), kháng thể e của virut viêm gan siêu vi B (kháng-HBe), và/hoặc ADN CủA HBV; tăng aminotransferaza (≤5 lần ULN); mức ALT cao hơn mức AST; mức sắc tố vàng cam tăng, thời gian prothrombin (PT) kéo dài; tăng globulin huyết; sự có mặt của kháng thể không đặc hiệu lên mô, như kháng thể kháng cơ trơn (ASMAs) hoặc kháng thể kháng nhân (ANAs) (10-20%); sự có mặt của kháng thể đặc hiệu lên mô, như kháng thể kháng tuyến giáp (10-20%); mức yếu tố dạng thấp (RF) tăng; tăng bilirubin huyết, PT kéo dài, tổng số tế bào tiểu cầu và bạch cầu thấp, mức AST cao hơn mức ALT; các mức alkalin phosphataza (ALP) và GGT tăng; tiểu thùy, với thay đổi tế bào gan thoái biến và tái sinh, và kèm viêm; hoại tử tâm tiểu thùy gan đa số. Phương pháp bao gồm dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân iARN, *ví dụ,* dsARN, dược phẩm, hoặc vật truyền theo sáng chế, nhờ đó phòng ngừa ít nhất một triệu chứng trong đối tượng mắc rối loạn mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen của HBV, như đối tượng nhiễm HBV hoặc đối tượng mắc cả HBV và nhiễm HDV.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng lượng có hiệu quả chữa bệnh của tác nhân iARN theo sáng chế để điều trị cho đối tượng, *ví dụ,* đối tượng mà có thể có lợi từ việc giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen của HBV, như đối tượng nhiễm HBV hoặc đối tượng mắc cả HBV và nhiễm HDV.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng tác nhân iARN, *ví dụ,* dsARN, theo sáng chế nhắm đích gen HBV hoặc dược phẩm chứa tác nhân ARNi nhắm đích gen HBV trong sản xuất thuốc để điều trị cho đối tượng, *ví dụ,* đối tượng mà có thể

có lợi từ việc giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV HBV,như đối tượng nhiễm HBV hoặc đối tượng mắc cả HBV và nhiễm HDV, và đối tượng mắc rối loạn mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện gen của HBV, *ví dụ*, bệnh liên quan đến HBV.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng iARN, *ví dụ,* dsARN, theo sáng chế để phòng ngừa ít nhất một triệu chứng trong đối tượng mắc rối loạn mà có thể có lợi từ việc giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV HBV.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng tác nhân iARN theo sáng chế trong sản xuất thuốc để phòng ngừa ít nhất một triệu chứng trong đối tượng mắc rối loạn mà có thể có lợi từ việc giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen và/hoặc sao chép HBV HBV, như bệnh liên quan đến HBV.

Theo một phương án, tác nhân iARN nhắm đích HBV được dùng cho đối tượng nhiễm HBV hoặc cả nhiễm HBV và nhiễm HDV, và/hoặc bệnh liên quan đến HBV sao cho biểu hiện của một hoặc nhiều gen HBVs, các mức ccc ADN của HBV, các mức kháng nguyên của HBV, các mức nạp virut HBV, ALT, và/hoặc AST, *ví dụ*, trong tế bào, mô, máu hoặc mô hoặc chất lưu khác của đối tượng giảm đi ít nhất khoảng 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%, hoặc ít nhất khoảng 99% hoặc hơn khi tác nhân dsARN được dùng cho đối tượng.

Theo một phương án, tác nhân iARN nhắm đích HBV được dùng cho đối tượng nhiễm HBV hoặc cả nhiễm HBV và nhiễm HDV, và/hoặc bệnh liên quan đến HBV sao cho mức kháng thể kháng HBV, *ví dụ*, trong tế bào, mô, máu hoặc mô hoặc chất lưu khác của đối tượng tăng thêm ít nhất khoảng 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%, hoặc ít nhất khoảng 99% hoặc hơn khi tác nhân dsARN được dùng cho đối tượng.

Phương pháp và sử dụng theo sáng chế bao gồm dùng chế phẩm được mô tả ở đây sao cho biểu hiện của gen HBV đích giảm đi, như trong khoảng 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, hoặc khoảng 80 giờ. Theo một phương án, biểu hiện của gen HBV đích giảm trong thời gian kéo dài, *ví dụ*, ít nhất khoảng hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy ngày hoặc hơn, *ví dụ*, khoảng một tuần, hai tuần, ba tuần, hoặc khoảng bốn tuần hoặc lâu hơn.

Việc dùng dsARN theo phương pháp và sử dụng theo sáng chế có thể tạo ra sự thuyên giảm mức độ trầm trọng, tín hiệu, triệu chứng, và/hoặc dấu hiệu của các bệnh hoặc rối loạn này ở bệnh nhân nhiễm HBV hoặc cả nhiễm HBV và nhiễm HDV, và/hoặc bệnh liên quan đến HBV. "Sự thuyên giảm" trong ngữ cảnh này nghĩa là sự giảm mạnh ở mức độ đó về mặt số liệu. Sự thuyên giảm có thể bằng, ví dụ, ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc khoảng 100%.

Hiệu quả của điều trị hoặc phòng ngừa bệnh có thể được đánh giá, ví dụ bằng cách đo sự tiến triển của bệnh, sự thuyên giảm của bệnh, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, sự giảm đau, chất lượng cuộc sống, liều thuốc cần thiết để duy trì hiệu quả điều tri, mức độ của chất đánh dấu bệnh hoặc thông số có thể đo thích hợp cho bệnh đang được điều trị hoặc đang được hướng đến để phòng ngừa. Điều này là đơn giản trong khả năng của một người có trình độ trong lĩnh vực để theo dõi hiệu quả của việc điều trị hoặc ngăn ngừa bằng việc đo các thông số đó, hoặc bất kỳ sự kết hợp của các thông số. Ví dụ, hiệu quả điều trị CHB có thể được đánh giá, ví dụ, bằng cách theo dõi định kỳ các mức nạp virut và mức transaminaza. So sánh số đọc sau với số đọc trước cho bác sỹ điều trị chỉ dẫn về việc điều trị có hiệu quả hay không . Điều này là đơn giản trong khả năng của một người có trình độ trong lĩnh vực để theo dõi hiệu quả của việc điều trị hoặc ngăn ngừa bằng việc đo các thông số đó, hoặc bất kỳ sự kết hợp của các thông số. Liên quan đến việc dùng iARN nhắm đích HBV hoặc dược phẩm của chúng, "có hiệu quả chống lại" bệnh liên quan đến HBV chỉ ra rằng việc dùng theo cách thích hợp về mặt lâm sàng tạo ra tác động có lợi đối với ít nhất phần đáng kể về mặt số liệu của bệnh

nhân, như cải thiện triệu chứng, chữa khỏi, thuyên giảm bệnh, kéo dài sự sống, cải thiện chất lượng sống, hoặc tác động khác thường được coi là lạc quan bởi bác sỹ quen với điều trị nhiễm HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV và nguyên nhân liên quan.

Hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa là điều hiển nhiên khi có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về một hoặc nhiều tham số về tình trạng bệnh, hoặc bởi sự thất bại dẫn đến tình trạng trở nên tồi tệ hơn hoặc phát triển các triệu chứng ở nơi mà chúng không được lường trước. Ví dụ, sự thay đổi tốt ít nhất 10% ở tham số đo được của bệnh, và tốt hơn là ít nhất 20%, 30%, 40%, 50% hoặc hơn có thể được chỉ định cho điều trị hiệu quả. Sự hiệu quả của thuốc cho iARN hoặc công thức của thuốc đó còn có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình động vật thử nghiệm đối với bệnh được biết đến trong lĩnh vực. Khi sử dụng mô hình động vật thử nghiệm, hiệu quả điều trị đươc chứng minh khi có sự giảm có ý nghĩa thống kê ở chất đánh dấu hoặc triệu chứng được quan sát thấy.

Đối tượng có thể được dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN, như khoảng 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, 1,4 mg/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, 2,1 mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,5 mg/kg dsARN, 2,6 mg/kg dsARN, 2,7 mg/kg dsARN, 2,8 mg/kg dsARN, 2,9 mg/kg dsARN, 3,0 mg/kg dsARN, 3,1 mg/kg dsARN, 3,2 mg/kg dsARN, 3,3 mg/kg dsARN, 3,4 mg/kg dsARN, 3,5 mg/kg dsARN, 3,6 mg/kg dsARN, 3,7 mg/kg dsARN, 3,8 mg/kg dsARN, 3,9 mg/kg dsARN, 4,0 mg/kg dsARN, 4,1 mg/kg dsARN, 4,2 mg/kg dsARN, 4,3 mg/kg dsARN, 4,4 mg/kg dsARN, 4,5 mg/kg dsARN, 4,6 mg/kg dsARN, 4,7 mg/kg dsARN, 4,8 mg/kg dsARN, 4,9 mg/kg dsARN, 5,0 mg/kg dsARN, 5,1 mg/kg dsARN, 5,2 mg/kg dsARN, 5,3 mg/kg dsARN, 5,4 mg/kg dsARN, 5,5 mg/kg dsARN, 5,6 mg/kg dsARN, 5,7 mg/kg dsARN, 5,8 mg/kg dsARN, 5,9 mg/kg dsARN, 6,0 mg/kg dsARN, 6,1 mg/kg dsARN, 6,2 mg/kg dsARN, 6,3 mg/kg dsARN, 6,4 mg/kg dsARN, 6,5 mg/kg dsARN, 6,6 mg/kg dsARN, 6,7 mg/kg dsARN, 6,8 mg/kg dsARN, 6,9 mg/kg dsARN, 7,0 mg/kg dsARN, 7,1 mg/kg dsARN, 7,2 mg/kg dsARN, 7,3 mg/kg dsARN, 7,4 mg/kg dsARN, 7,5 mg/kg dsARN, 7,6 mg/kg dsARN, 7,7 mg/kg dsARN, 7,8 mg/kg dsARN, 7,9 mg/kg dsARN, 8,0 mg/kg dsARN, 8,1 mg/kg dsARN, 8,2 mg/kg

dsARN, 8,3 mg/kg dsARN, 8,4 mg/kg dsARN, 8,5 mg/kg dsARN, 8,6 mg/kg dsARN, 8,7 mg/kg dsARN, 8,8 mg/kg dsARN, 8,9 mg/kg dsARN, 9,0 mg/kg dsARN, 9,1 mg/kg dsARN, 9,2 mg/kg dsARN, 9,3 mg/kg dsARN, 9,4 mg/kg dsARN, 9,5 mg/kg dsARN, 9,6 mg/kg dsARN, 9,7 mg/kg dsARN, 9,8 mg/kg dsARN, 9,9 mg/kg dsARN, 9,0 mg/kg dsARN, 10 mg/kg dsARN, 15 mg/kg dsARN, 20 mg/kg dsARN, 25 mg/kg dsARN, 30 mg/kg dsARN, 35 mg/kg dsARN, 40 mg/kg dsARN, 45 mg/kg dsARN, hoặc khoảng 50 mg/kg dsARN. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án nhất định, ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế chứa dsARN như được mô tả ở đây và lipit, đối tượng có thể được dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN, như khoảng 0,01 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,2 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,2 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,3 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,3 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,4 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,4 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 1 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 1 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 1,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 1,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 2 mg/kg đến 2,5 mg/kg, khoảng 2 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 3 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 3 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 3,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 4 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 4,5 mg/kg đến 5 mg/kg, khoảng 4 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 4,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 5,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 6 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 6,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 7 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 7,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 8 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 8,5 mg/kg đến 10 mg/kg, khoảng 9 mg/kg đến 10 mg/kg, hoặc khoảng 9,5 mg/kg đến 10 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, dsARN có thể được dùng với liều bằng khoảng 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, hoặc khoảng 10 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo các phương án khác, ví dụ, khi chế phẩm theo sáng chế chứa dsARN như được mô tả ở đây và N-axetylgalactosamin, đối tượng có thể được dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN, như liều bằng khoảng 0,1 đến 50 mg/kg, khoảng 0,25 đến 50 mg/kg, khoảng 0,5 đến 50 mg/kg, khoảng 0,75 đến 50 mg/kg, khoảng 1 đến 50 mg/kg, khoảng 1,5 đến 50 mg/kg, khoảng 2 đến 50 mg/kg, khoảng 2,5 đến 50 mg/kg, khoảng 3 đến 50 mg/kg, khoảng 3,5 đến 50 mg/kg, khoảng 4 đến 50 mg/kg, khoảng 4,5 đến 50 mg/kg, khoảng 5 đến 50 mg/kg, khoảng 7,5 đến 50 mg/kg, khoảng 10 đến 50 mg/kg, khoảng 15 đến 50 mg/kg, khoảng 20 đến 50 mg/kg, khoảng 20 đến 50 mg/kg, khoảng 25 đến 50 mg/kg, khoảng 25 đến 50 mg/kg, khoảng 30 đến 50 mg/kg, khoảng 35 đến 50 mg/kg, khoảng 40 đến 50 mg/kg, khoảng 45 đến 50 mg/kg, khoảng 0,1 đến 45 mg/kg, khoảng 0,25 đến 45 mg/kg, khoảng 0,5 đến 45 mg/kg, khoảng 0,75 đến 45 mg/kg, khoảng 1 đến 45 mg/kg, khoảng 1,5 đến 45 mg/kg, khoảng 2 đến 45 mg/kg, khoảng 2,5 đến 45 mg/kg, khoảng 3 đến 45 mg/kg, khoảng 3,5 đến 45 mg/kg, khoảng 4 đến 45 mg/kg, khoảng 4,5 đến 45 mg/kg, khoảng 5 đến 45 mg/kg, khoảng 7,5 đến 45 mg/kg, khoảng 10 đến 45 mg/kg, khoảng 15 đến 45 mg/kg, khoảng 20 đến 45 mg/kg, khoảng 20 đến 45 mg/kg, khoảng 25 đến 45 mg/kg, khoảng 25 đến 45 mg/kg, khoảng 30 đến 45 mg/kg, khoảng 35 đến 45 mg/kg, khoảng 40 đến 45 mg/kg, khoảng 0,1 đến 40 mg/kg, khoảng 0,25 đến 40 mg/kg, khoảng 0,5 đến 40 mg/kg, khoảng 0,75 đến 40 mg/kg, khoảng 1 đến 40 mg/kg, khoảng 1,5 đến 40 mg/kg, khoảng 2 đến 40 mg/kg, khoảng 2,5 đến 40 mg/kg, khoảng 3 đến 40 mg/kg, khoảng 3,5 đến 40 mg/kg, khoảng 4 đến 40 mg/kg, khoảng 4,5 đến 40 mg/kg, khoảng 5 đến 40 mg/kg, khoảng 7,5 đến 40 mg/kg, khoảng 10 đến 40 mg/kg, khoảng 15 đến 40 mg/kg, khoảng 20 đến 40 mg/kg, khoảng 20 đến 40 mg/kg, khoảng 25 đến 40 mg/kg, khoảng 25 đến 40 mg/kg, khoảng 30 đến 40 mg/kg, khoảng 35 đến 40 mg/kg, khoảng 0,1 đến 30 mg/kg, khoảng 0,25 đến 30 mg/kg, khoảng 0,5 đến 30 mg/kg, khoảng 0,75 đến 30 mg/kg, khoảng 1 đến 30 mg/kg, khoảng 1,5 đến 30 mg/kg, khoảng 2 đến 30 mg/kg, khoảng 2,5 đến 30 mg/kg, khoảng 3 đến 30 mg/kg, khoảng 3,5 đến 30 mg/kg, khoảng 4 đến 30 mg/kg, khoảng 4,5 đến 30 mg/kg, khoảng 5 đến 30 mg/kg, khoảng 7,5 đến 30 mg/kg, khoảng 10 đến 30 mg/kg, khoảng 15 đến 30 mg/kg, khoảng 20 đến 30 mg/kg, khoảng 20 đến 30 mg/kg, khoảng 25 đến 30

mg/kg, khoảng 0,1 đến 20 mg/kg, khoảng 0,25 đến 20 mg/kg, khoảng 0,5 đến 20 mg/kg, khoảng 0,75 đến 20 mg/kg, khoảng 1 đến 20 mg/kg, khoảng 1,5 đến 20 mg/kg, khoảng 2 đến 20 mg/kg, khoảng 2,5 đến 20 mg/kg, khoảng 3 đến 20 mg/kg, khoảng 3,5 đến 20 mg/kg, khoảng 4 đến 20 mg/kg, khoảng 4,5 đến 20 mg/kg, khoảng 5 đến 20 mg/kg, khoảng 7,5 đến 20 mg/kg, khoảng 10 đến 20 mg/kg, hoặc khoảng 15 đến 20 mg/kg. Theo một phương án, khi chế phẩm theo sáng chế chứa dsARN như được mô tả ở đây và N-axetylgalactosamin, đối tượng có thể được dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của khoảng 10 đến 30 mg/kg của dsARN. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, đối tượng có thể được dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của iARN, như khoảng 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, hoặc khoảng 50 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án nhất định theo sáng chế, ví dụ, khi tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm cải biến (*ví dụ,* một hoặc nhiều bản mẫu trong số ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp), bao gồm một bản mẫu này ở hoặc gần vị trí phân cắt của tác nhân, sáu cầu nối phosphothioat, và phối tử, tác nhân này được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,01 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,06 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến 0,05 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,02 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến

0,06 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến 0,05 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,03 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,06 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến 0,05 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,04 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,08 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,07 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến 0,06 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,5 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,4 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,3 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,2 mg/kg, khoảng 0,05 đến 0,1 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 0,09 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến 0,08 mg/kg, hoặc khoảng 0,05 mg/kg đến 0,07 mg/kg. Các giá trị và khoảng làm trung gian cho các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế, *ví dụ*, tác nhân ARNi có thể được dùng to đối tượng với liều bằng khoảng 0,015 mg/kg đến 0,45 mg/kg.

Ví dụ, tác nhân ARNi, *ví dụ*, tác nhân ARNi trong dược phẩm, có thể được dùng với liều bằng khoảng 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, hoặc khoảng 0,5 mg/kg. Khoảng ở giữa các trị số được đề cập trên đây cũng được dự tính là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng là liều dùng cố định nằm trong khoảng từ 100 mg đến 900 mg, ví dụ, trong khoảng từ 100 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 800 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 600 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 550 mg, trong khoảng từ 100 mg đến 500 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 800 mg, trong khoảng

từ 200 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 600 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 550 mg, trong khoảng từ 200 mg đến 500 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 800 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 600 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 550 mg, trong khoảng từ 300 mg đến 500 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 850 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 800 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 750 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 700 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 650 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 600 mg, trong khoảng từ 400 mg đến 550 mg, hoặc trong khoảng từ 400 mg đến 500 mg.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng là liều dùng cố định bằng khoảng 100 mg, khoảng 125 mg, khoảng 150 mg, khoảng 175 mg, 200 mg, khoảng 225 mg, khoảng 250 mg, khoảng 275 mg, khoảng 300 mg, khoảng 325 mg, khoảng 350 mg, khoảng 375 mg, khoảng 400 mg, khoảng 425 mg, khoảng 450 mg, khoảng 475 mg, khoảng 500 mg, khoảng 525 mg, khoảng 550 mg, khoảng 575 mg, khoảng 600 mg, khoảng 625 mg, khoảng 650 mg, khoảng 675 mg, khoảng 700 mg, khoảng 725 mg, khoảng 750 mg, khoảng 775 mg, khoảng 800 mg, khoảng 825 mg, khoảng 850 mg, khoảng 875 mg, hoặc khoảng 900 mg.

iARN có thể được dùng bằng cách truyền trong tĩnh mạch trong khoảng thời gian, như trong khoảng thời gian 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 phút. Việc cho dùng có thể được lặp lại, ví dụ, trên cơ sở thường xuyên, như hàng tuần, mỗi hai tuần (*cụ thể là*, cách hai tuần) trong một tháng, hai tháng, ba tháng, bốn tháng hoặc lâu hơn. Sau chế độ dùng liều bắt đầu, việc điều trị có thể được dùng trên cơ sở ít thường xuyên hơn. Ví dụ, sau khi sử dụng hàng tuần hoặc mỗi hai tuần trong vòng ba tháng, việc sử dụng có thể được lặp lại một lần mỗi tháng, trong vòng sáu tháng hoặc một năm hoặc lâu hơn.

Việc cho dùng iARN có thể giảm sự có mặt của huyết thanh và/hoặc cccADN của HBV trong gan, sự có mặt của huyết thanh và/hoặc kháng nguyên HBV trong gan, *ví dụ,* HBsAg và/hoặc HBeAg, mức ALT, và/hoặc mức AST, *ví dụ*, trong tế bào, mô, máu, nước tiểu hoặc phần ngăn khác của bệnh nhân ít nhất khoảng 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%, hoặc ít nhất khoảng 99% hoặc hơn, *ví dụ*, đến dưới mức phát hiện của thử nghiệm .

Việc cho dùng iARN có thể làm tăng sự có mặt của huyết thanh và/hoặc kháng thể kháng-HBV ở gan, *ví dụ*, trong tế bào, mô, máu, nước tiểu hoặc phần ngăn khác của bệnh nhân ít nhất khoảng 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%, hoặc ít nhất khoảng 99% hoặc hơn.

Trước khi dùng liều đầy đủ của iARN, bệnh nhân có thể được dùng liều nhỏ hơn, như 5% pha, và được theo dõi theo dõi các tác dụng phụ, chẳng hạn như là phản ứng dịứng. Trong ví dụ khác, bệnh nhân có thể được theo dõi tác dụng kích thích miễn dịch không mong muốn, như gia tăng hàm lượng xytokin (*ví dụ*, TNF-alpha hoặc INF-alpha).

Do hiệu quả ức chế lên biểu hiện của HBV, chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm được điều chế từ đó có thể tăng cường chất lượng sống.

iARN theo sáng chế có thể được dùng ở dạng "trần", khi tác nhân iARN được cải biến hoặc không được cải biến được tạo huyền phù trực tiếp trong dung môi nước hoặc dung môi đệm thích hợp, là "iARN tự do." iARN tự do được dùng vắng mặt dược phẩm. iARN tự do có thể là trong dung dịch đệm thích hợp. Dung dịch đệm có thể bao gồm axetat, xitrat, prolamin, cacbonat, hoặc phosphat, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, dung dịch đệm là nước muối đệm phosphat (PBS). Độ pH và tính thẩm thấu của dung dịch đệm chứa iARN có thể được điều chỉnh sao cho nó thích hợp để sử dụng với đối tượng.

Tùy ý, ARNi theo sáng chế có thể được dùng làm dược phẩm, như chế phẩm

liposomal dsARN.

Đối tượng mà có thể có lợi từ việc giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen của HBV là các đối tượng nhiễm HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV hoặc rối loạn như được mô tả ở đây.

Điều trị cho đối tượng mà có thể có lợi từ việc giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen của HBV bao gồm điều trị chữa bệnh và phòng bệnh.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp và việc sử dụng tác nhân iARN hoặc dược phẩm của chúng để điều trị cho đối tượng mà có thể có lợi từ việc giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen của HBV, *ví dụ,* đối tượng mắc bệnh liên quan đến HBV, kết hợp với các phương pháp sử dụng thuốc khác và/hoặc phương pháp chữa bệnh khác, *ví dụ,* với các phương pháp sử dụng thuốc khác đã biết và/hoặc phương pháp chữa bệnh khác đã biết, như, ví dụ, các phương pháp mà hiện dùng để điều trị các rối loạn này.

Ví dụ, theo một số phương án nhất định, iARN nhắm đích một hoặc nhiều gen HBV được dùng kết hợp với, *ví dụ,* tác nhân hữu dụng trong điều trị bệnh liên quan đến HBV như được mô tả đâu đó ở đây. Ví dụ, phương pháp chữa bệnh và phương pháp chữa bệnh bổ sung thích hợp để điều trị cho đối tượng mà có thể có lợi từ việc giảm biểu hiện của HBV, *ví dụ,* đối tượng mắc bệnh liên quan đến HBV, bao gồm tác nhân iARN nhắm đích phần khác của bộ gen của HBV, tác nhân chống virut, chất ức chế enzym phiên mã ngược (*ví dụ,* Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), Tenofovir alafenamit, Lamivudin, Adefovir dipivoxil, Entecavir (ETV), Telbivudin, và AGX-1009), kích tố miễn dịch (*ví dụ,* interferon pegylat hóa alfa 2a (PEG-IFN-α2a), Interferon alfa-2b, interleukin-7 người tái tổ hợp, và chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 (TLR7)), vắcxin chữa bệnh (*ví dụ,* GS-4774, DV-601, và TG1050), tác nhân ức chế virut xâm nhập (*ví dụ,* Myrcludex), oligonucleotit mà ức chế bài tiết hoặc giải phóng HbsAg (*ví dụ,* REP 9AC), chất ức chế vỏ protein (*ví dụ,* Bay41-4109 và NVR-1221), chất ức chế cccADN (*ví dụ,* IHVR-25), hoặc tác nhân và/hoặc quy trình chữa bệnh khác, *ví dụ,* cấy ghép gan, hóa học trị liệu, để điều trị bệnh liên quan đến HBV, kết hợp của bất kỳ trong số chúng.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân iARN thứ nhất nhắm đích một hoặc nhiều gen HBV được dùng kết hợp với tác nhân ARNi thứ hai nhắm đích phần khác của bộ gen của HBV. Ví dụ, tác nhân iARN thứ nhất nhắm đích một hoặc nhiều gen cấu trúc

có thể được dùng kết hợp với tác nhân ARNi thứ hai nhắm đích gen X. Ví dụ, tác nhân ARNi thứ nhất bao gồm sợi có nghĩa thứ nhất và sợi đối nghĩa thứ nhất tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ nhất liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; và tác nhân ARNi thứ hai bao gồm sợi có nghĩa thứ hai và sợi đối nghĩa thứ hai tạo thành vùng sợi kép, trong đó gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ hai và gần như tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ hai là nucleotit cải biến, trong đó sợi có nghĩa thứ hai liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba; trong đó sợi có nghĩa thứ nhất bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UCGUGGUGGACUUCUCUCA -3' (SEQ IDNO:5),

5'- GUGCACUUCGCUUCACCUCUA -3' (SEQ IDNO:7),

5'- CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU -3' (SEQ IDNO:9),

5'- CGUGGUGGUCUUCUCUAAAUU -3' (SEQ IDNO:37),

5'- GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA -3' (SEQ IDNO:11),và

5'- GUGUGCACUUCGCUUCACA -3' (SEQ IDNO:39) (hoặc trình tự nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với bất kỳ trong số các trình tự nucleotit trước đó), và trong đó mỗi sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai độc lập bao gồm trình tự được chọn từ nhóm bao gồm

5'- UGAGAGAAGUCCACCACGAUU -3' (SEQ ID NO:6);

5'- UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU -3' (SEQ ID NO:8);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG -3' (SEQ ID NO:10);

5'- AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU -3' (SEQ ID NO:38),

5'- UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC -3' (SEQ ID NO:12), và

5'- UGUGAAGCGAAGUGCACACUU -3' (SEQ ID NO:40) (hoặc trình tự

nucleotit mà có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% tương đồng trên toàn bộ chiều dài của nó so với bất kỳ trong số các trình tự nucleotit trước đó), nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một phương án, tất cả trong số các nucleotit của sợi có nghĩa thứ nhất và thứ hai và/hoặc tất cả trong số các nucleotit của sợi đối nghĩa thứ nhất và thứ hai bao gồm một cải biến.

Theo một phương án, ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm đeoxy đầu 3'-thymin (dT) nucleotit, 2'-O-metyl nucleotit cải biến, 2'-flo nucleotit cải biến, 2'-đeoxy nucleotit cải biến, nucleotit khóa, nucleotit không khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit buộc, nucleotit không phải bazơ, 2'-amino-nucleotit cải biến, 2'-O-alyl-nucleotit cải biến, 2'-C-alkyl-nucleotit cải biến, 2'-hydroxyl-nucleotit cải biến, 2'-metoxyetyl nucleotit cải biến, 2'-O-alkyl-nucleotit cải biến, morpholino nucleotit, phosphoramidat, bazơ không có trong tự nhiên bao gồm nucleotit, tetrahydropyran nucleotit cải biến, 1,5-anhydrohexitol nucleotit cải biến, xyclohexenyl nucleotit cải biến, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân iARN thứ nhất nhắm đích một hoặc nhiều gen HBV được dùng kết hợp với tác nhân iARN thứ hai nhắm đích gen mà khác với một hoặc nhiều gen HBVs. Ví dụ, tác nhân iARN nhắm đích một hoặc nhiều gen HBV có thể được dùng kết hợp với tác nhân iARN nhắm đích gen CD274/PD-L1. Các ví vụ của tác nhân iARN nhắm đích gen CD274/PD-L1 được mô tả trong WO 2011/127180, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Tác nhân iARN thứ nhất nhắm đích một hoặc nhiều gen HBV và tác nhân iARN thứ hai nhắm đích gen khác với một hoặc nhiều gen HBV, *ví dụ*, gen CD274/PD-L1 và/hoặc gen HDV, mà có thể được dùng làm các phần của cùng dược phẩm. Tùy ý, tác nhân iARN thứ nhất nhắm đích một hoặc nhiều gen HBV và tác nhân iARN thứ hai nhắm đích gen khác với một hoặc nhiều gen HBV, *ví dụ*, gen CD274/PD-L1 và/hoặc gen HDV, có thể được dùng làm các phần của dược phẩm khác.

CD274 hoặc PD-L1 là protein xuyên màng loại I có 290 axit amin được mã hóa bởi gen CD274 trên nhiễm sắc thể chuột 19 và nhiễm sắc thể người 9. Biểu hiện

CD274/PD-L1 hàm chứa trong việc trốn tránh đáp ứng miễn dịch gây ra nhiễm mạn tính, *ví dụ*, bởi virut (bao gồm, ví dụ, HIV, HBV, HCV và HTLV, trong số khác), bởi vi khuẩn (bao gồm, ví dụ, *Helicobacter pylori*, trong số khác) và bởi ký sinh trùng (bao gồm, ví dụ, *Schistosoma mansoni*).

PD-L1 có thể ảnh hưởng đáp ứng miễn dịch bằng cách ghép PD-1 hoặc B7-1 (CD80) và cải biến tín hiệu TCR hoặc BCR, mà còn có thể phân phối các tín hiệu vào các tế bào biểu hiện PD-L1, *tức là*, tín hiệu ngược thông qua PD-L1. Nghiên cứu cộng hưởng plasmon bề mặt chứng minh rằng sự tương tác đặc hiệu và duy nhất giữa cả PD-L1 và B7-1, với ái lực bằng 1,7 μM, và ái lực bằng 0,5 μM đối với tương tác giữa PD-L1 và PD-1. Nghiên cứu liên kết chéo hóa học chỉ ra rằng PD-L1 và B7-1, như PD-L1 và PD-1, còn có thể tương tác thông qua vùng giống IgV của chúng. Giao diện PD-L1:B7-1 trùng lặp ít nhất một phần với giao diện PD-L1:PD-1 giả định. Tương tác B7-1:PD-L1 có thể tạo ra tín hiệu ức chế vào tế bào T. Sự buộc thắt PD-L1 trên tế bào T CD4 bởi B7-1, hoặc sự buộc thắt B7-1 trên tế bào T CD4 bởi PD-L1, phân phối tín hiệu ức chế, đáng kể về chức năng. Do cả PD-L1 và B7-1 được biểu hiện trên tế bào T, tế bào B, DCs, và đại thực bào, có khả năng là tương tác hai chiều giữa B7-1 và PD-L1 trên các loại tế bào này. Ngoài ra, PD-L1 trên tế bào không tạo máu có thể tương tác với B7-1 cũng như PD-1 trên tế bào T để điều chỉnh các tế bào (Keir ME *et al.*, 2008. *Annu Rev Immunol.* 26:677-704).

Trong nhiễm virut mạn tính ở người, một vài nhóm thể hiện là biểu hiện PD-1 cao hơn trên các tế bào T đặc hiệu HIV (Petrovas C *et al.*, 2006, *J. Exp. Med.* 203:2281-92; Day CL *et al.*, 2006, *Nature* 443:350-54; Trautmann L *et al.*, 2006, *Nat. Med.* 12: 1198-202), đặc hiệu HBV (Boettler T *et al.*, 2006, *J. Virol.* 80:3532-40; Boni C *et al.* 2007, *J. Virol.* 81:4215-25), và đặc hiệu HCV (Urbani S *et al.*, 2006, *J. Virol.* 80: 11398-403). PD-L1 còn gia tăng điều chỉnh trên bạch cầu đơn nhân CD14+ máu ngoại vi và DCs dạng tủy ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính (Chen L *et al.*, 2007, *J. Immunol.* 178:6634-41; Ceng L *et al.*, 2006, *J. Viral Hepat.* 13:725-33), và trên tế bào CD14+ và tế bào T bệnh nhân HIV (Trabattoni D *et al.*, 2003. *Blood*101 :2514-20). Các tương tác PD-LPD-L chặn trong ống nghiệm đảo ngược sự hút kiệt các tế bào T CD8 và CD4 đặc hiệu HIV, đặc hiệu HBV (Boni C *et al.* 2007, *J. Virol.* 81 :4215-25), đặc hiệu HCV, và đặc hiệu SIV (Velu V *et al.*, 2007, *J. Virol.*81 :5819-28) và khôi phục sự gia tăng và sản

xuất xytokin (Petrovas C *et al.*, 2006, *J. Exp. Med.* 203:2281-92; Day CL *et al.*, 2006, *Nature* 443:350-54; Trautmann L *et al.*, 2006, *Nat. Med.* 12: 1198-202; Urbani S *et al.*, 2006, *J. Virol.* 80: 11398-403). Công trình gần đây thể hiện rằng lõi HCV, nucleocapsit protein, có thể gia tăng điều chỉnh biểu hiện PD-1 và PD-L1 trên các tế bào T của người cho khỏe mạnh và việc gia tăng điều chỉnhcủa PD-1 được trung gian bởi tương tác của lõi HCV với thụ thể thành phần C1QBP (Yao ZQ *et al.*, 2007, *Viral Immunol.* 20:276-87).

Đối tượng được dùng tác nhân ARNi thứ nhất hoặc tác nhân ARNi thứ nhất và thứ hai theo sáng chế còn có thể dùng với một hoặc nhiều phép chữa bệnh khác mà hoạt động bởi cơ chế không iARN và hữu dụng trong điều trị nhiễm HBV. Các phép chữa bệnh ví dụ mà có thể dùng kết hợp với liệu pháp theo sáng chế bao gồm chất điều biến miễn dịch mà kích thích hệ miễn dịch bằng cách, ví dụ, tăng ường hoạt tính hỗ trợ tế bào T, sự trưởng thành của tế bào lympho B, ức chế chất diệt tế bào T, và tăng cường biểu hiện loại I của HLA. Các chất điều biến miễn dịch thích hợp bao gồm interferon mà có nhiều đặc tính khác nhau bao gồm hiệu quả kháng virut, điều biến miễn dịch, và chống tăng sinh.

Ví dụ, điều trị hiện tại cho viêm gan B mạn tính là liệu pháp interferon, mà được dùng cho các đối tượng nhiễm HBV đã được chứng minh trong ít nhất sáu tháng, men gan tăng (AST và ALT) và virut phân chia hoạt tính trong máu của các đối tượng này (thử nghiệm dương tính với HBeAg, và/hoặc ADN của HBV). Liệu pháp interferon-α tạo ra sự miễn giảm bệnh được duy trì, thời gian dài trong khoảng 35% trong số các đối tượng nhiễm viêm gan B mạn tính, có sự bình thường hóa men gan và mất đi ba dấu hiệu đối với nhiễm bện đang hoạt động (HBeAg, AND, và HBsAg của HBV). Các đối tượng mắc HBV cấp, xơ gan giai đoạn cuối hoặc các vấn đề y khoa nghiêm trọng khác thường không được điều trị với interferon.

Ngoài ra, liệu pháp interferon cho bệnh nhân mắc xơ gan liên quan đến HBV làm giảm đáng kể tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), đặc biệt là ở bệnh nhân có lượng lớn hơn huyết thanh ADN của HBV. Ở bệnh nhân mắc xơ gan có bù dương tính HBeAg, sự miễn giảm virut và sinh hóa sau liệu pháp interferon là liên quan đến cải thiện sự sống. Ở bệnh nhân nhiễm HBV cấp, sự thanh thải HBeAg sau điều trị với interferon-α là liên quan đến cải thiện kết quả lâm sàng.

Thời gian tiêu chuẩn của liệu pháp được coi là 16 tuần. Bệnh nhân mà thể hiện mứ sao chép virut thấp vào cuối chế độ tiêu chuẩn là hầu hết nhờ điều trị kéo dài.

Các tác nhân chữa bệnh ví dụ khác mà có thể dùng kết hợp với liệu pháp theo sáng chế bao gồm, ví dụ, tác nhân chống virut, chất tương tự nucleotit, chất tương tự nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược (*ví dụ,* Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), Tenofovir alafenamit, Lamivudin, Adefovir dipivoxil, Entecavir (ETV), Telbivudin, AGX-1009, emtrixitabin, clevudin, ritonavir, dipivoxil, lobucavir, famvir, FTC, N-Axetyl-Xystein (NAC), PC1323, theradigm-HBV, thymosin-alpha, và ganxiclovir), kích tố miễn dịch (*ví dụ,* interferon pegylat hóa alfa 2a (PEG-IFN-α2a), Interferon alfa-2b, interleukin-7 người tái tổ hợp, và chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 (TLR7)), vắcxin chữa bệnh (*ví dụ,* GS-4774, DV-601, và TG1050), tác nhân ức chế virut xâm nhập (*ví dụ,* Myrcludex), oligonucleotit mà ức chế bài tiết hoặc giải phóng HbsAg (*ví dụ,* REP 9AC), chất ức chế vỏ protein (*ví dụ,* Bay41-4109 và NVR-1221), chất ức chế cccADN (*ví dụ,* IHVR-25), hoặc tác nhân và/hoặc quy trình chữa bệnh khác, *ví dụ,* cấy ghép gan, hóa học trị liệu, để điều trị bệnh liên quan đến HBV, kết hợp của bất kỳ trong số chúng.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm dùng cho đối tượng nhiễm HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV chất ức chế enzym phiên mã ngược. Theo một phương án khác, phương pháp theo sáng chế bao gồm dùng cho đối tượng nhiễm HBV và/hoặc bệnh liên quan đến HBV chất ức chế enzym phiên mã ngược và kích tố miễn dịch.

(Các) tác nhân iARN và tác nhân chữa bệnh và/hoặc điều trị bổ sung có thể được dùng cùng lúc và/hoặc trong cùng kết hợp, *ví dụ,* dùng ngoài ruột, hoặc tác nhân chữa bệnh bổ sung có thể được dùng là một phần của chế phẩm riêng hoặc vào các thời điểm riêng và/hoặc bằng phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực hoặc được mô tả ở đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sử dụng tác nhân iARN theo sáng chế và/hoặc chế phẩm chứa tác nhân ARNi theo sáng chế để làm giảm và/hoặc ức chế biểu hiện của HBV trong tế bào. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất iARN theo sáng chế và/hoặc chế phẩm bao gồm ARNi theo sáng chế dùng để làm giảm và/hoặc ức chế biểu hiện gen của HBV trong tế bào. Theo các khía cạnh khác nữa, việc sử dụng iARN theo sáng chế và/hoặc chế phẩm bao gồm ARNi theo sáng chế để sản xuất thuốc để làm giảm

và/hoặc ức chế biểu hiện gen của HBV trong tế bào được đề xuất. In still other aspect, the sáng chế đề xuất ARNi theo sáng chế và/hoặc chế phẩm bao gồm iARN theo sáng chế dùng để làm giảm và/hoặc ức chế sao chép HBV trong tế bào. Theo các khía cạnh khác nữa, việc sử dụng iARN theo sáng chế và/hoặc chế phẩm bao gồm ARNi theo sáng chế để sản xuất thuốc để làm giảm và/hoặc ức chế sao chép HBV trong tế bào được đề xuất. Phương pháp và sử dụng bao gồm cho tế bào tiếp xúc với iARN, *ví dụ,* dsARN, theo sáng chế và duy trì tế bào trong khoảng thời gian đủ để thu được thoái biến phiên mã ARNm của gen HBV, nhờ đó ức chế biểu hiện của gen HBV hoặc ức chế sao chép HBV trong tế bào.

Sự suy giảm biểu hiện gen có thể được đánh giá bằng bất kỳ phương pháp nào được biết đến trong lĩnh vực. Ví dụ, sự suy giảm biểu hiện của HBV có thể được xác định bằng cách xác định mức biểu hiện của mARN của HBV sử dụng phương pháp quen thuộc đối với chuyên gia trong lĩnh vực, *ví dụ,* Northern Blot, qRT-PCR, bằng cách xác định mức protein của HBV sử dụng phương pháp quen thuộc với chuyên gia trong lĩnh vực, như Western Blot, kỹ thuật miễn dịch, phương pháp phân tích tế bào theo dòng chảy, ELISA, và/hoặc bằng cách xác định hoạt tính sinh học của HBV.

Theo phương pháp và sử dụng theo sáng chế tế bào có thể được tiếp xúc *trong ống nghiệm* hoặc *trong cơ thể, tức là,* tế bào có thể ở trong đối tượng.

Tế bào thích hợp để điều trị sử dụng phương pháp theo sáng chế có thể là tế bào bất kỳ mà biểu hiện gen HBV, *ví dụ,* tế bào nhiễm HBV hoặc tế bào chứa vật truyền biểu hiện bao gồm bộ gen của HBV hoặc một phần của gen HBV. Tế bào thích hợp cho các phương pháp và sử dụng theo sáng chế có thể là tế bào của động vật có vú, *ví dụ,*tế bào của loài linh trưởng (như tế bào con người hoặc tế bào linh trưởng không phải người, *ví dụ,* tế bào của khỉ hoặc tế bào của tinh tinh), tế bào không của linh trưởng (như tế bào của bò, tế bào lợn, tế bào lạc đà, tế bào ngựa, tế bào dê, tế bào thỏ, tế bào cừu, tế bào của chuột đồng, tế bào của chuột lang, tế bào của mèo, tế bào của chó, tế bào của chuột nhắt, tế bào chuột, tế bào sư tử, tế bào của hổ, tế bào của gấu, hoặc tế bào của trâu), tế bào của chim (*ví dụ,* tế bào từ vịt, hoặc từ ngỗng), hoặc tế bào cá voi. Theo một phương án, tế bào là tế bào người, *ví dụ,* tế bào gan của người.

Biểu hiện gen của HBV có thể được ức chế trong tế bào ít nhất khoảng 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%, hoặc khoảng 100%, *tức là*, đến dưới mức phát hiện của thử nghiệm.

Sao chép HBV có thể được ức chế trong tế bào ít nhất khoảng 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%, hoặc khoảng 100%, *tức là*, đến dưới mức phát hiện của thử nghiệm.

Các phương pháp và sử dụng *trong cơ thể* theo sáng chế may bao gồm dùng cho đối tượng chế phẩm chứa iARN, khi iARN bao gồm trình tự nucleotit mà bổ sung cho ít nhất một phần của phiên mã ARN của gen HBV của động vật có vú được điều trị. Khi sinh vật được điều trị là người, chế phẩm có thể được dùng bằng cách bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bao gồm, nhưng không giới hạn ở đường dùng dưới da, trong tĩnh mạch, đường miệng, trong bụng, hoặc ngoài ruột, bao gồm dùng trong sọ (*ví dụ*, trong não thất, trong nhu mô và nội tủy mạc), trong cơ, áp da, đường không khí (sol khí), mũi, trực tràng, và cục bộ (bao gồm miệng và dưới lưỡi). Theo một số phương án nhất định, chế phẩm được dùng bằng cách tiêm dưới da. Theo một số phương án, chế phẩm được dùng bằng cách tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch. Theo các phương án khác, chế phẩm được dùng bằng cách tiêm trong cơ.

Theo một số phương án, con đường chính là *qua* tiêm trạm Tiêm trạm có thể giải phóng iARN một cách thích hợp trong thời gian dài. Do đó, tiêm trạm có thể làm giảm tần suất dùng liều cần để thu được hiệu quả mong muốn, *ví dụ*, ức chế HBV mong muốn, hoặc hiệu quả chữa bệnh hoặc phòng bệnh. Tiêm trạm còn có thể cung cấp huyết thanh nồng độ cao. Tiêm trạm có thể bao gồm tiêm dưới da hoặc tiêm vào cơ. Theo các phương án được ưu tiên, tiêm trạm là tiêm dưới da.

Theo một số phương án, việc sử dụng *thông qua* bơm. Bơm có thể là bơm bên ngoài hoặc bơm được phẫu thuật cấy ghép. Trong một số phương án nhất định, bơm là loại bơm thẩm thấu được cấy dưới da. Trong các phương án khác, bơm là loại máy bơm truyền dịch. Bơm có thể được sử dụng để tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, động mạch hoặc tiêm truyền ngoài màng cứng. Theo các phương án được ưu tiên, bơm là loại bơm truyền dịch dưới da. Theo các phương án khác , bơm được phẫu thuật cấy vào người để đưa iARN đến gan.

Các chế độ sử dụng có thể được chọn dựa trên việc điều trị cục bộ hay toàn thân là mong muốn hay dựa trên vùng được điều trị nào. Lộ trình và vị trí của việc sử dụng có thể được chọn để tăng việc nhắm mục tiêu.

Theo một khía cạnh, sáng chế còn đề xuất phương pháp để ức chế biểu hiện của gen HBV ở động vật có vú, *ví dụ,* người. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa iARN, *ví dụ,* dsARN, mà nhắm đích gen HBV trong tế bào của động vật có vú để ức chế biểu hiện của gen HBV ở động vật có vú. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sử dụng iARN, *ví dụ,* dsARN, mà nhắm đích gen HBV trong tế bào của động vật có vú trong sản xuất thuốc để ức chế biểu hiện của gen HBV ở động vật có vú.

Phương pháp và sử dụng bao gồm việc dùng cho động vật có vú, *ví dụ,* người, chế phẩm chứa iARN, *ví dụ,* dsARN, mà nhắm đích gen HBV trong tế bào của động vật có vú và duy trì động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để thu được thoái biến phiên mã mARN của gen HBV, nhờ đó ức chế biểu hiện của gen HBV ở động vật có vú.

Sự suy giảm về biểu hiện gen có thể được đánh giá trong mẫu máu ngoại vi của đối tượng dùng iARN bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, *ví dụ* qRT-PCR, được mô tả ở đây. Sự suy giảm về sản xuất protein có thể được đánh giá bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực và bằng phương pháp, *ví dụ*, ELISA hoặc Western Blot, được mô tả ở đây. Theo một phương án, mẫu chọc sinh thiết gan dùng làm vật liệu mô để theo dõi sự suy giảm về biểu hiện gen HBV và/hoặc biểu hiện protein. Theo một phương án khác, mẫu máu dùng làm vật liệu mô để theo dõi sự suy giảm về biểu hiện gen HBV và/hoặc biểu hiện protein.

Theo một phương án, việc xác minh phân cắt được trung gian RISC của đích *trong cơ thể* sau khi dùng tác nhân iARN hoàn thành bằng cách thực hiện 5'-RACE hoặc

các cải biến của phương pháp như đã biết trong lĩnh vực (Lasham A *et al.*, (2010) *Nucleic Acid Res.*, 38 (3) p-e19) (Zimmermann *et al.* (2006) *Nature* 441: 111-4).

Sáng chế còn được minh họa bằng các ví dụ sau đây mà không được coi là giới hạn. Toàn bộ nội dung của tất cả các tài liệu tham khảo, sáng chế, công bố đơn sáng chế được nêu trong bản mô tả này, cũng như Hình vẽ và Danh mục trình tự, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tổng hợp iARN

Nguồn của chất phản ứng

Khi nguồn của chất phản ứng không được yêu cầu cụ thểở đây, chất phản ứng này có thể thu được từ bất kỳ trong số các nhà cung cấp chất phản ứng cho sinh học phân tử theo tiêu chuẩn chất lượng/độ tinh khiết để áp dụng trong sinh học phân tử.

Phiên mã

Thiết kế siARN

Lựa chọn thiết kế siARN nhắm đích HBV hướng đến bởi hai yếu tố chủ yếu: a) hiệu quả và b), mong muống sử dụng siARN với các trùng khớp gần hoàn hảo có nhiều hơn 90% bao phủ đoạn của số lượng lớn các trình tự HBV chung của tất cả các kiểu huyết thanh đã biết (A đến H). Các tọa độ để chọn siARN được xác định so với trình tự bộ gen tham khảo của HBV NCBI NC_003977.1 (Mã truy cập GenBank số GI:21326584 (SEQ ID NO:1). Bộ thứ nhất của siARN chứa các cải biến hoạt tính cấu trúc, bao gồm các bản mẫu thế 2'-O-metyl và 2'-flo khác nhau, đồng trục trên hai vùng llieefn kề của bộ gen HBV mã hóa kháng nguyên bề mặt (HbSAg) và HBV polymeraza, được thiết kế, tổng hợp và được sàng lọc *trong ống nghiệm*. Bộ thứ hai của các siARN được thiết kế, được tổng hợp và được sàng lọc nhắm đích các vùng đích bổ sung với lưu ý đặc biệt đến vị trí 1581-1599 của SEQ ID NO:1 mà mã hóa, ngoài HbSAg và polymeraza, gen X.

Danh mục chi tiết của trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của HBV không cải biến được thể hiện trong Bảng 3.

Danh mục chi tiết của trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của HBV cải biến

được thể hiện trong Bảng 4.

Tổng hợp siARN

Trình tự siARN của HBV được tổng hợp ở mức độ 1 μmol trên bộ tổng hợp Mermade 192 (BioAutomation) sử dụng hóa học phosphoramidit trung gian bởi hỗ trợ rắn. Hỗ trợ rắn được kiểm soát thủy tinh rỗng (500 A) được nạp phối tử GalNAc tùy ý hoặc hỗ trợ rắn phổ thông (sinh hóa AM). Chất phản ứng tổng hợp phụ, 2'-F và 2'-O-Metyl RNA và deoxy phosphoramidit lấy từ Thermo-Fisher (Milwaukee, WI) và Hongene (China). 2'F 2'-O-Metyl, GNA (glycol axit nucleic), 5'phosphat và các cải biến không bazơ được đưa vào bằng cách sử dụng phosphoramidit tương ứng. Tổng hợp sợi đơn được liên hợp 3' GalNAc được thực hiện trên hỗ trợ CPG cải biến GalNAc. Hỗ trợ rắn CPG tùy ý phổ thông được dùng để tổng hợp sợi đơn đối nghĩa. Thời gian liên hợp cho tất cả các phosphoramidit (100 mM trong axetonitril) là 5 phút sử dụng 5-Etylthio-1H-tetrazol (ETT) làm chất hoạt tính (0,6 M trong axetonitril). Cầu nối phosphothioat được tạo ra bằng cách sử dụng 50 mM dung dịch 3-((Dimetylamino-metyliden) amino)-3H-1,2,4-dithiazol-3-thion (DDTT, lấy từ Chemgenes (Wilmington, MA, USA)) trong axetonitril khan/pyridin (1:1 thể tích/thể tích). Thời gian oxy hóa là 3 phút. Tất cả trình tự được tổng hợp với loại bỏ cuối cùng nhóm DMT ("bỏ DMT").

Khi hoàn thành tổng hợp pha rắn, oligoribonucleotit được phân cắt từ hỗ trợ rắn và khử bảo vệ trong tấm 96 giếng sâu được đóng kín sử dụng 200 μL chất phản ứng Metylamin nước ở 60°C trong 20 phút. Ở cuối bước phân cắt và khử bảo vệc, tấm tổng hợp được để đến nhiệt độ phòng và tạo kết tủa bằng cách thêm 1mL hỗn hợp axetontil: etanol (9:1). Các tấm được làm lạnh ở -80 C trong 2 giờ, dịch nổi được gạn từ từ với sự hỗ trợ của ống pipet nhiều kênh. Viên oligonucleotit được tạo huyền phù lại trong 20mM đệm NaOAc và được khử muối sử dụng cột tách kích thước HiTrap 5 mL (GE Healthcare) trên Hệ tinh chế AKTA được trang bị bộ lấy mẫu tự động A905 và bộ gom đoạn Frac 950. Các mẫu được khử muối được gom vào tấm 96 giếng. Các mẫu từ mỗi trình tự được phân tích bằng LC-MS to để xác định tính đồng nhất, UV (260 nm) để định lượng và bộ mẫu được chọn bởi sắc ký IEX để xác định độ tinh khiết.

Việc ủ sợi đơn HBV được thực hiện trên máy xử lý chất lỏng Tecan. Hỗn hợp đẳng mol của sợi có nghĩa và sợi đơn đối nghĩa được kết hợp và ủ trong tấm 96 giếng. Sau khi kết hợp sợi đơn bổ sung, tấm 96 giếng được đóng chặt và gia nhiệt trong lờ ở

100°C trong 10 phút và để dần đến nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2-3 giờ. Nồng độ của mỗi cấu trúc kép được chuẩn hóa đến 10μM trong 1X PBS.

Ví dụ 2. Sàng lọc cấu trúc kép siARN *trong ống nghiệm*

Nuôi cấy và biến nạp tế bào

Tế bào Cos7 (ATCC, Manassas, VA) được nuôi đến gần hợp lưu ở 37°C trong khí quyển CO2 5% trong DMEM (ATCC) được bổ sung với 10% FBS, trước khi được giải phóng từ tấm bằng cách trypsin hóa. Các cấu trúc Dual-Glo® Luciferaza được tạo ra trong plasmid psiCHECK2 chứa khoảng 1,1 kb trình tự bộ gen của HBV được biến nạp thành khoảng $15x10^4$ tế bào sử dụng Lipofectamin 2000 (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 11668-019). Đối với mỗi giếng trong tấm 96 giếng, 0,2 μl Lipofectamin được thêm vào 10 ng vật mang plasmid trong 14,8 μl Opti-MEM và để phức chất đến nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được thêm vào tế bào mà đã tạo huyền phù lại trong 80 μl moi trường hoàn toàn mới. Sau khoảng 24 giờ, môi trường được loại ra và các tế bào được biến nạp lại với siARN. Mỗi siARN được biến nạp vào tế bào mà trước đó đã được biến nạp với vật mang psiCHECK2-HBV mà có trùng khớp hoàn hảo cho siARN. Biến nạp siARN được thực hiện bằng cách thêm 14,8 μl Opti-MEM cộng với 0,2 μ l Lipofectamin ARNiMax mỗi giếng (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) vào 5μl cấu trúc kép siARN mỗi giếng trong tấm 96 giếng và ủ ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được thêm vào tế bào được biến nạp trước với plasmid psiCHECK2-HBV mà có trùng khớp hoàn hảo với trình tự siARN. Tế bào được ủ trong 24 giờ trước khi đo luxiferaza.

Các thử nghiệm liều đơn được thực hiện ở nồng độ cuối của cấu trúc kép bằng 10nM và 0,01nM.

Thử nghiệm Luxiferaza Dual-Glo®

Hai tư giờ sau khi siARN được biến nạp, Firefly (đối chứng biến nạp) và Rinella (được dung hợp với HBV trình tự đích) luxiferaza được đo. Thứ nhất, môi trường được loại ra khỏi tế bào. Sau đó đo hoạt tính của Firefly luxiferaza bằng cách thêm 75 μl chất phản ứng Dual-Glo® Luxiferaza bằng thể tích môi trường nuôi cấy cho mỗi giếng và hỗn hợp. Hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi đo phổ huỳnh quang (500 nm) trên Spectramax (thiết bị phân tử) để phát hiện tín hiệu Firefly luxiferaza. Hoạt

tính của Renilla luxiferaza được đo bằng cách thêm 75 µl ở nhiệt độ phòng chất phản ứng Dual-Glo® Stop & Glo® được thêm vào mỗi giếng và tấm được ủ trong 10-15 phút trước khi đo lại phổ huỳnh quang để xác định tín hiệu Renilla luxiferaza signal. Chất phản ứng Dual-Glo® Stop & Glo®, chặn tín hiệu firefly luxiferaza và giữ phổ huỳnh quang cho phản ứng Renilla luxiferaza. Hoạt tính siARN được xác định bằng cách chuẩn hóa tín hiệu Renilla (HBV) thành tín hiệu Firefly (đối chứng) trong mỗi giếng. Độ lớn của hoạt tính siARN sau đó được đánh giá so với các tế bào mà biến nạp với cùng vật mang nhưng không được xử lý bằng siARN hoặc được xử lý bằng siARN không nhắm đích. Tất cả các biến nạp được thực hiện ở n=2 hoặc lớn hơn.

Bảng 5 thể hiện các kết quả của sàng lọc liều đơn trong các tế bào Cos7 được biến nạp với các iARN của HBV được chỉ dẫn. Các dữ liệu thể hiện là phần trăm của mARN còn lại so với đối chứng âm.

Bảng 2. Chữ viết tắt của các monome nucleotit sử dụng trong biểu diễn trình tự axit nucleic. Cần hiểu rằng, trừ khi được chỉ dẫn khác đi, các monome này, khi có mặt trong oligonucleotit, là liên kết với nhau bằng liên kết 5'-3'-phosphodieste.

Chữ viết tắt	(Các) Nucleotit
A	Ađenosin-3'-phosphat
Af	2'-floađenosin-3'-phosphat
Afs	2'-floađenosin-3'-phosphothioat
As	ađenosin-3'-phosphothioat
C	xytiđin-3'-phosphat
Cf	2'-floxytiđin-3'-phosphat
Cfs	2'-floxytiđin-3'-phosphothioat
Cs	xytiđin-3'-phosphothioat
G	guanosin-3'-phosphat
Gf	2'-floguanosin-3'-phosphat
Gfs	2'-floguanosin-3'-phosphothioat
Gs	guanosin-3'-phosphothioat
T	5'-metyluriđin-3'-phosphat
Tf	2'-flo-5-metyluriđin-3'-phosphat
Tfs	2'-flo-5-metyluriđin-3'-phosphothioat
Ts	5-metyluriđin-3'-phosphothioat
U	uriđin-3'-phosphat
Uf	2'-flouriđin-3'-phosphat
Ufs	2'-flouriđin -3'-phosphothioat
Us	uriđin -3'-phosphothioat
N	nucleotit bất kỳ (G, A, C, T hoặc U)
a	2'-O-metylađenosin-3'-phosphat

as	2'-O-metylađenosin-3'- phosphothioat
c	2'-O-metylxytiđin-3'-phosphat
cs	2'-O-metylxytiđin-3'- phosphothioat
g	2'-O-metylguanosin-3'-phosphat
gs	2'-O-metylguanosin-3'- phosphothioat
t	2'-O-metyl-5-metyluriđin-3'-phosphat
ts	2'-O-metyl-5-metyluriđin-3'-phosphothioat
u	2'-O-metyluriđin-3'-phosphat
us	2'-O-metyluriđin-3'-phosphothioat
s	cầu nối phosphothioat
L96	N-[tris(GalNAc-alkyl)-amiđođecanoyl)]-4-hyđroxyprolinol Hyp-(GalNAc-alkyl)3
(dT)	2`-deoxythymiđin-3`-phosphat
Y34	2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-4-metoxy-3-phosphat (2'-OMe furanoza không bazơ)
Y44	2-hyđroxymetyl-tetrahyđrofuran-5-phosphat
(Agn)	Axit nucleic ađenosin-glycol (GNA)
(Tgn)	S-Isome của axit tymiđin-glycol nucleic (GNA)
(Cgn)	Axit nucleic xytiđin- glycol (GNA)
P	Phosphat
VP	Vinyl-phosphat

Bảng 3. Các trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa không cải biến của các dsARN của HBV

Tên cặp đôi	Tên Oligo có nghĩa	Trình tự có nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO	Tên Oligo đối nghĩa	Trình tự đối nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Vị trí tại NC_003977.1
AD-61522.2	A-123463.2	AGUUAUAUGGAUGAUGUGGUA	47	A-123464.2	UACCACAUCAUCCAUAUAACUGA	263	731_753
AD-61547.2	A-123487.2	GGAUGUGUCUGCGGCGUUUUA	48	A-123488.2	UAAAACGCCGCAGACACAUCCAG	264	373_395
AD-63938.2	A-127896.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	49	A-127897.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	265	250_272
AD-63939.2	A-127909.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	50	A-127906.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	266	250_272
AD-63940.2	A-127917.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	51	A-127906.11	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	267	250_272
AD-63941.2	A-127905.8	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	52	A-127925.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	268	250_272
AD-63942.2	A-127933.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	53	A-127934.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGU	269	252_274
AD-63943.2	A-127944.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	54	A-127942.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	270	250_272
AD-63945.2	A-127910.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	55	A-127906.4	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	271	250_272
AD-63946.2	A-127918.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	56	A-127906.12	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	272	250_272
AD-63947.2	A-127905.9	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	57	A-127926.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	273	250_272
AD-63948.2	A-127935.1	GUGGUGGACUUCUCUCA	58	A-127936.1	UGAGAGAAGUCCACCACGA	274	254_276
AD-63949.2	A-127944.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	59	A-127906.14	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	275	250_272
AD-63950.2	A-127900.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCAUU	60	A-127901.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	276	252_274
AD-63951.2	A-127911.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	61	A-127906.5	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	277	250_272
AD-63952.2	A-127905.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	62	A-127919.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	278	250_272
AD-63953.2	A-127905.10	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	63	A-127927.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	279	250_272
AD-63955.2	A-127945.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	64	A-127940.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	280	250_272
AD-63956.2	A-127902.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	65	A-127903.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	281	252_274
AD-63957.2	A-127912.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	66	A-127906.6	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	282	250_272
AD-63958.2	A-127905.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	67	A-127920.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	283	250_272
AD-63959.2	A-127905.11	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	68	A-127928.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	284	250_272

AD-63960.2	A-126619.2	UAUUUCCUAGGGUACAA	69	A-127938.1	UGAGAGAAGUCCACCACGA	285	254_276
AD-63961.2	A-127945.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	70	A-127942.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	286	250_272
AD-63962.2	A-127902.2	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	71	A-127904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	287	252_274
AD-63963.2	A-127913.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	72	A-127906.7	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	288	250_272
AD-63964.2	A-127905.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	73	A-127921.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	289	250_272
AD-63965.2	A-127905.12	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	74	A-127929.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	290	250_272
AD-63966.2	A-127939.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	75	A-127940.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	291	250_272
AD-63967.2	A-127945.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	76	A-127906.15	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	292	250_272
AD-63968.2	A-127905.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	77	A-127906.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	293	250_272
AD-63968.4	A-127905.15	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	78	A-127906.17	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	294	250_272
AD-63968.5	A-127905.17	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	79	A-127906.18	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	295	250_272
AD-63969.2	A-127914.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	80	A-127906.8	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	296	250_272
AD-63970.2	A-127905.5	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	81	A-127922.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	297	250_272
AD-63971.2	A-127905.13	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	82	A-127930.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	298	250_272
AD-63972.2	A-127941.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	83	A-127942.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	299	250_272
AD-63973.2	A-127946.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	84	A-127947.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	300	250_272
AD-63975.2	A-127915.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	85	A-127906.9	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	301	250_272
AD-63976.2	A-127905.6	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	86	A-127923.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	302	250_272
AD-63977.2	A-127917.2	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	87	A-127931.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	303	250_272
AD-63978.2	A-127943.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	88	A-127906.13	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	304	250_272
AD-63979.2	A-127908.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	89	A-127906.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	305	250_272
AD-63980.2	A-127916.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	90	A-127906.10	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	306	250_272
AD-63981.2	A-127905.7	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	91	A-127924.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	307	250_272
AD-63982.2	A-127917.3	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	92	A-127932.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	308	250_272
AD-63983.2	A-127944.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	93	A-127940.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	309	250_272
AD-63985.2	A-127961.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	94	A-127956.4	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	310	254_276
AD-63986.2	A-127969.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	95	A-127956.12	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	311	254_276

AD-63987.2	A-127955.9	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	96	A-127977.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	312	254_276
AD-63988.2	A-127986.1	UGGACUUCUCUCAAUUU	97	A-127987.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACC	313	258_280
AD-63989.2	A-127996.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	98	A-127992.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	314	254_276
AD-63990.2	A-127950.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUU	99	A-127951.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCUU	315	256_278
AD-63991.2	A-127962.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	100	A-127956.5	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	316	254_276
AD-63992.2	A-127955.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	101	A-127970.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	317	254_276
AD-63993.2	A-127955.10	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	102	A-127978.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	318	254_276
AD-63994.2	A-127984.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	103	A-127988.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	319	256_278
AD-63995.2	A-127996.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	104	A-127993.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	320	254_276
AD-63996.2	A-127952.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	105	A-127953.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCUU	321	256_278
AD-63997.2	A-127963.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	106	A-127956.6	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	322	254_276
AD-63999.2	A-127955.11	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	107	A-127979.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	323	254_276
AD-64000.2	A-127986.2	UGGACUUCUCUCAAUUU	108	A-127989.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACC	324	258_280
AD-64001.2	A-127996.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	109	A-127994.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	325	254_276
AD-64002.2	A-127952.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	110	A-127954.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCUU	326	256_278
AD-64003.2	A-127964.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	111	A-127956.7	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	327	254_276
AD-64004.2	A-127955.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	112	A-127972.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	328	254_276
AD-64005.2	A-127955.12	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	113	A-127980.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	329	254_276
AD-64006.2	A-127990.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	114	A-127991.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	330	254_276
AD-64007.2	A-127996.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	115	A-127995.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	331	254_276
AD-64008.2	A-127955.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	116	A-127956.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	332	254_276
AD-64008.4	A-127955.15	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	117	A-127956.14	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	333	254_276
AD-64009.2	A-127965.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	118	A-127956.8	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	334	254_276
AD-64010.2	A-127955.5	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	119	A-127973.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	335	254_276
AD-64011.2	A-127955.13	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	120	A-127981.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	336	254_276
AD-64012.2	A-127990.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	121	A-127992.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	337	254_276
AD-64013.2	A-127997.1	GUGGUGGACTTCUCUCAAUUU	122	A-127998.1	AAAUUGAGAGAAGTCCACCACGA	338	254_276

AD-64014.2	A-127957.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	123	A-127958.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	339	254_276
AD-64015.2	A-127966.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	124	A-127956.9	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	340	254_276
AD-64016.2	A-127955.6	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	125	A-127974.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	341	254_276
AD-64017.2	A-127968.2	GUGGUGGACUTCUCUCAAUUU	126	A-127982.1	AAAUUGAGAGAAGTCCACCACGA	342	254_276
AD-64018.2	A-127990.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	127	A-127993.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	343	254_276
AD-64019.2	A-127959.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	128	A-127956.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	344	254_276
AD-64020.2	A-127967.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	129	A-127956.10	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	345	254_276
AD-64021.2	A-127955.7	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	130	A-127975.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	346	254_276
AD-64022.2	A-127968.3	GUGGUGGACUTCUCUCAAUUU	131	A-127983.1	AAAUUGAGAGAAGTCCACCACGA	347	254_276
AD-64023.2	A-127990.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	132	A-127994.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	348	254_276
AD-64024.2	A-127960.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	133	A-127956.3	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	349	254_276
AD-64025.2	A-127968.1	GUGGUGGACUTCUCUCAAUUU	134	A-127956.11	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	350	254_276
AD-64026.2	A-127955.8	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	135	A-127976.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	351	254_276
AD-64027.2	A-127984.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	136	A-127985.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	352	256_278
AD-64028.2	A-127990.5	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	137	A-127995.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	353	254_276
AD-64272.2	A-128001.2	GUGCACUUCGCUUCACCUCUG	138	A-128002.2	CAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	354	1577_1599
AD-64274.1	A-128363.1	GUUGACAAAAAUCCUCACAAU	139	A-128364.1	AUUGUGAGGAUUUUUGUCAACAA	355	215_237
AD-64275.1	A-128377.1	UGUUGACAAAAAUCCUCACAA	140	A-128378.1	UUGUGAGGAUUUUUGUCAACAAG	356	214_236
AD-64276.1	A-128393.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	141	A-128394.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	357	256_278
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	142	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAGACA	358	2259_2281
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	143	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAGACA	359	2259_2281
AD-64278.1	A-128423.1	ACUGUUCAAGCCUCCAAGCUA	144	A-128424.1	UAGCUUGGAGGCUUGAACAAGAC	360	1857_1879
AD-64279.1	A-128435.1	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	145	A-128436.1	UCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAGG	361	1255_1277
AD-64280.1	A-128379.1	AUGUGUCUGCGGCGUUUUAUA	146	A-128380.1	UAUAAAACGCCGCAGACACAUCC	362	375_397
AD-64281.1	A-128395.1	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	147	A-128396.1	UAUGAGAAGGCACAGACGGGGAG	363	1545_1567
AD-64282.1	A-128409.1	GCCUAAUCAUCUCUUGUUCAU	148	A-128410.1	AUGAACAAGAGAUGAUUAGCGAG	364	1831_1853
AD-64283.1	A-128425.1	UCUAGACUCGUGGUGGACUUC	149	A-128426.1	GAAGUCCACCACGAGUCUAGACU	365	245_267

AD-64284.1	A-128437.1	CUGCCGAUCCAUACUGCGGAA	150	A-128438.1	UUCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAG	366	1256_1278
AD-64285.1	A-128365.1	UUUUUCUUGUUGACAAAAAUA	151	A-128366.1	UAUUUUUGUCAACAAGAAAAACC	367	207_229
AD-64286.1	A-128381.1	AUCUUCUUGUUGGUUCUUCUA	152	A-128382.1	UAGAAGAACCAACAAGAAGAUGA	368	426_448
AD-64289.1	A-128367.1	GUUUUUCUUGUUGACAAAAAU	153	A-128368.1	AUUUUUGUCAACAAGAAAAACCC	369	206_228
AD-64290.1	A-128383.1	CUGCCUAAUCAUCUCUUGUUA	154	A-128384.1	UAACAAGAGAUGAUUAGGCAGAG	370	1829_1851
AD-64291.1	A-128399.1	UCCUCACAAUACCACAGAGUA	155	A-128400.1	UACUCUGUGGUAUUGUGAGGAUU	371	226_248
AD-64292.1	A-128413.1	CUUGUUGACAAAAAUCCUCAA	156	A-128414.1	UUGAGGAUUUUUGUCAACAAGAA	372	212_234
AD-64293.1	A-128439.1	GCAACUUUUUCACCUCUGCCU	157	A-128440.1	AGGCAGAGGUGAAAAAGUUGCAU	373	1814_1836
AD-64294.1	A-128369.1	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	158	A-128370.1	UAUGCUGUAGCUCUUGUUCCCAA	374	2828_2850
AD-64295.1	A-128385.1	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	159	A-128386.1	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG	375	253_275
AD-64297.1	A-128415.1	CUGCUGCUAUGCCUCAUCUUA	160	A-128416.1	UAAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGA	376	411_433
AD-64298.1	A-128427.1	GUUGGAUGUGUCUGCGGCGUU	161	A-128428.1	AACGCCGCAGACACAUCCAACGA	377	370_392
AD-64299.1	A-128441.1	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	162	A-128442.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	378	405_427
AD-64300.1	A-128371.1	UUCUUGUUGACAAAAAUCCUA	163	A-128372.1	UAGGAUUUUUGUCAACAAGAAAA	379	210_232
AD-64302.1	A-128417.1	UAUAUGGAUGAUGUGGUAUUA	164	A-128418.1	UAAUACCACAUCAUCCAUAUAAC	380	734_756
AD-64303.1	A-128429.1	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUC	165	A-128430.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	381	405_427
AD-64304.1	A-128443.1	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	166	A-128444.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	382	1577_1599
AD-64305.1	A-128373.1	UUGACAAAAAUCCUCACAAUA	167	A-128374.1	UAUUGUGAGGAUUUUUGUCAACA	383	216_238
AD-64307.1	A-128403.1	AAGCCUCCAAGCUGUGCCUUA	168	A-128404.1	UAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	384	1864_1886
AD-64308.1	A-128419.1	CCUCUUCAUCCUGCUGCUAUA	169	A-128420.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	385	401_423
AD-64309.1	A-128431.1	CCUGCUGCUAUGCCUCAUCUU	170	A-128432.1	AAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGAU	386	410_432
AD-64310.1	A-128375.1	CAUCUUCUUGUUGGUUCUUCU	171	A-128376.1	AGAAGAACCAACAAGAAGAUGAG	387	425_447
AD-64311.1	A-128391.1	CCGUCUGUGCCUUCUCAUCUA	172	A-128392.1	UAGAUGAGAAGGCACAGACGGGG	388	1547_1569
AD-64312.1	A-128405.1	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUCU	173	A-128406.1	AGAACCAACAAGAAGAUGAGGCA	389	422_444
AD-64313.1	A-128421.1	CCACCAAAUGCCCCUAUCUUA	174	A-128422.1	UAAGAUAGGGGCAUUUGGUGGUC	390	2298_2320
AD-64314.1	A-128433.1	GCUCCUCUGCCGAUCCAUACU	175	A-128434.1	AGUAUGGAUCGGCAGAGGAGCCA	391	1250_1272
AD-64315.1	A-128363.2	GUUGACAAAAAUCCUCACAAU	176	A-128445.1	AUUGUGAGGAUUUUUGUCAACAA	392	215_237

AD-64316.1	A-128377.2	UGUUGACAAAAAUCCUCACAA	177	A-128453.1	UUGUGAGGAUUUUUGUCAACAAG	393	214_236
AD-64317.1	A-128393.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	178	A-128461.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	394	256_278
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	179	A-128469.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAGACA	395	2259_2281
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	180	A-128469.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAGACA	396	2259_2281
AD-64319.1	A-128423.2	ACUGUUCAAGCCUCCAAGCUA	181	A-128477.1	UAGCUUGGAGGCUUGAACAAGAC	397	1857_1879
AD-64320.1	A-128435.2	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	182	A-128483.1	UCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAGG	398	1255_1277
AD-64321.1	A-123463.3	AGUUAUAUGGAUGAUGUGGUA	183	A-128446.1	UACCACAUCAUCCAUAUAACUGA	399	731_753
AD-64322.1	A-128379.2	AUGUGUCUGCGGCGUUUUAUA	184	A-128454.1	UAUAAAACGCCGCAGACACAUCC	400	375_397
AD-64323.1	A-128395.2	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	185	A-128462.1	UAUGAGAAGGCACAGACGGGGAG	401	1545_1567
AD-64324.1	A-128409.2	GCCUAAUCAUCUCUUGUUCAU	186	A-128470.1	AUGAACAAGAGAUGAUUAGCGAG	402	1831_1853
AD-64325.1	A-128425.2	UCUAGACUCGUGGUGGACUUC	187	A-128478.1	GAAGUCCACCACGAGUCUAGACU	403	245_267
AD-64326.1	A-128437.2	CUGCCGAUCCAUACUGCGGAA	188	A-128484.1	UUCCGCAGUAUGGAUCGGCAGAG	404	1256_1278
AD-64328.1	A-128381.2	AUCUUCUUGUUGGUUCUUCUA	189	A-128455.1	UAGAAGAACCAACAAGAAGAUGA	405	426_448
AD-64330.1	A-128411.2	UUCUCUCAAUUUUCUAGGGGA	190	A-128471.1	UCCCCUAGAAAAUUGAGAGAAGU	406	263_285
AD-64331.1	A-127905.16	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	191	A-127907.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	407	250_272
AD-64332.1	A-128001.3	GUGCACUUCGCUUCACCUCUG	192	A-128485.1	CAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	408	1577_1599
AD-64333.1	A-128367.2	GUUUUUCUUGUUGACAAAAAU	193	A-128448.1	AUUUUUGUCAACAAGAAAAACCC	409	206_228
AD-64334.1	A-128383.2	CUGCCUAAUCAUCUCUUGUUA	194	A-128456.1	UAACAAGAGAUGAUUAGGCAGAG	410	1829_1851
AD-64335.1	A-128399.2	UCCUCACAAUACCACAGAGUA	195	A-128464.1	UACUCUGUGGUAUUGUGAGGAUU	411	226_248
AD-64336.1	A-128413.2	CUUGUUGACAAAAAUCCUCAA	196	A-128472.1	UUGAGGAUUUUUGUCAACAAGAA	412	212_234
AD-64337.1	A-127955.16	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	197	A-127958.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	413	254_276
AD-64338.1	A-128439.2	GCAACUUUUUCACCUCUGCCU	198	A-128486.1	AGGCAGAGGUGAAAAAGUUGCAU	414	1814_1836
AD-64339.1	A-128369.2	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	199	A-128449.1	UAUGCUGUAGCUCUUGUUCCCAA	415	2828_2850
AD-64341.1	A-128401.2	UCAUCUUCUUGUUGGUUCUUA	200	A-128465.1	UAAGAACCAACAAGAAGAUGAGG	416	424_446
AD-64342.1	A-128415.2	CUGCUGCUAUGCCUCAUCUUA	201	A-128473.1	UAAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGA	417	411_433
AD-64343.1	A-128427.2	GUUGGAUGUGUCUGCGGCGUU	202	A-128479.1	AACGCCGCAGACACAUCCAACGA	418	370_392
AD-64344.1	A-128441.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	203	A-128487.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	419	405_427

AD-64345.1	A-128371.2	UUCUUGUUGACAAAAAUCCUA	204	A-128450.1	UAGGAUUUUUGUCAACAAGAAAA	420	210_232
AD-64347.1	A-123487.3	GGAUGUGUCUGCGGCGUUUUA	205	A-128466.1	UAAAACGCCGCAGACACAUCCAG	421	373_395
AD-64348.1	A-128417.2	UAUAUGGAUGAUGUGGUAUUA	206	A-128474.1	UAAUACCACACAUCAUCCAUAUAAC	422	734_756
AD-64349.1	A-128429.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUC	207	A-128480.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	423	405_427
AD-64350.1	A-128443.2	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	208	A-128488.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	424	1577_1599
AD-64351.1	A-128373.2	UUGACAAAAAUCCUCACAAUA	209	A-128451.1	UAUUGUGAGGAUUUUUGUCAACA	425	216_238
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUGUUUGCUGACGCAAA	210	A-128459.1	UUUGCGUCAGCAAACACUUGGCA	426	1174_1196
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUGUUUGCUGACGCAAA	211	A-128459.1	UUUGCGUCAGCAAACACUUGGCA	427	1174_1196
AD-64353.1	A-128403.2	AAGCCUCCAAGCUGUGCCUUA	212	A-128467.1	UAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	428	1864_1886
AD-64354.1	A-128419.2	CCUCUUCAUCCUGCUGCUAUA	213	A-128475.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	429	401_423
AD-64355.1	A-128431.2	CCUGCUGCUAUGCCUCAUCUU	214	A-128481.1	AAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGAU	430	410_432
AD-64356.1	A-128375.2	CAUCUUCUUGUUGGUUCUUCU	215	A-128452.1	AGAAGAACCAACAAGAAGAUGAG	431	425_447
AD-64357.1	A-128391.2	CCGUCUGUGCCUUCUCAUCUA	216	A-128460.1	UAGAUGAGAAGGCACAGACGGGG	432	1547_1569
AD-64358.1	A-128405.2	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUCU	217	A-128468.1	AGAACCAACAAGAAGAUGAGGCA	433	422_444
AD-64359.1	A-128421.2	CCACCAAAUGCCCCUAUCUUA	218	A-128476.1	UAAGAUAGGGGCAUUUGGUGGUC	434	2298_2320
AD-64360.1	A-128433.2	GCUCCUCUGCCGAUCCAUACU	219	A-128482.1	AGUAUGGAUCGGCAGAGGAGCCA	435	1250_1272
AD-64700.1	A-129379.1	ACUCGUGGUGUACUUCUCUCA	220	A-127906.26	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	436	250_272
AD-64701.1	A-127905.20	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	221	A-129387.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	437	250_272
AD-64702.1	A-127905.28	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	222	A-129395.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	438	250_272
AD-64703.1	A-129376.2	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	223	A-129385.5	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	439	250_272
AD-64704.1	A-129381.3	ACUCGUGGUGUACUUCACUCA	224	A-129389.6	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	440	250_272
AD-64705.1	A-129380.1	ACUCGUGGUGUACUUCACUCA	225	A-127906.27	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	441	250_272
AD-64706.1	A-127905.21	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	226	A-129388.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	442	250_272
AD-64707.1	A-127905.29	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	227	A-129396.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	443	250_272
AD-64708.1	A-129382.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	228	A-129385.6	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	444	250_272
AD-64709.1	A-129373.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	229	A-129391.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	445	250_272
AD-64710.1	A-129373.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	230	A-127906.20	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	446	250_272

AD-64711.1	A-129381.1	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	231	A-127906.28	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	447	250_272
AD-64712.1	A-127905.22	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	232	A-129389.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	448	250_272
AD-64713.1	A-127905.30	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	233	A-129397.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	449	250_272
AD-64714.1	A-129384.2	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	234	A-129385.7	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	450	250_272
AD-64715.1	A-129376.4	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	235	A-129391.3	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	451	250_272
AD-64716.1	A-129374.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	236	A-127906.21	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	452	250_272
AD-64717.1	A-129382.1	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	237	A-127906.29	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	453	250_272
AD-64718.1	A-127905.23	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	238	A-129390.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	454	250_272
AD-64719.1	A-127917.5	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	239	A-129385.2	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	455	250_272
AD-64720.1	A-129381.2	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	240	A-129385.8	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	456	250_272
AD-64721.1	A-129382.4	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	241	A-129391.4	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	457	250_272
AD-64722.1	A-129375.1	ACUCGUGGUGGACUUCCUCA	242	A-127906.22	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	458	250_272
AD-64723.1	A-129383.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	243	A-127906.30	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	459	250_272
AD-64725.1	A-127917.6	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	244	A-129398.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	460	250_272
AD-64726.1	A-129373.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	245	A-129389.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	461	250_272
AD-64727.1	A-129384.4	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	246	A-129391.5	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	462	250_272
AD-64728.1	A-129376.1	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	247	A-127906.23	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	463	250_272
AD-64729.1	A-129384.1	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	248	A-127906.31	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	464	250_272
AD-64730.1	A-127905.25	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	249	A-129392.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	465	250_272
AD-64731.1	A-129399.1	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	250	A-129385.3	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	466	250_272
AD-64732.1	A-129376.3	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	251	A-129389.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	467	250_272
AD-64733.1	A-129381.4	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	252	A-129391.6	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	468	250_272
AD-64734.1	A-129377.1	ACUCGUGGUGGACUUCCCUCA	253	A-127906.24	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	469	250_272
AD-64735.1	A-127905.18	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	254	A-129385.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	470	250_272
AD-64736.1	A-127905.26	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	255	A-129393.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	471	250_272
AD-64737.1	A-129399.2	ACUCGUGGUGGACUUCTCUCA	256	A-129398.2	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	472	250_272
AD-64738.1	A-129382.3	ACUCGUGGTGGACUUCTCUCA	257	A-129389.4	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	473	250_272

AD-64739.1	A-129378.1	ACUCGUGGUGGACUUCGCUCA	258	A-127906.25	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	474	250_272
AD-64740.1	A-127905.19	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	259	A-129386.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	475	250_272
AD-64741.1	A-127905.27	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	260	A-129394.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	476	250_272
AD-64742.1	A-129373.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	261	A-129385.4	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	477	250_272
AD-64743.1	A-129384.3	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	262	A-129389.5	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	478	250_272

Bảng 4. Các trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa cải biến của các dsARN của HBV

Tên cặp đôi	Tên Oligo có nghĩa	Trình tự có nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Tên oligo đối nghĩa	Trình tự đối nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-61522.2	A-123463.2	AfsgsUfuAfuAfuGfGfAfuGfaUfgUfgGfuAfL96	479	A-123464.2	usAfscCfaCfaUfcAfuccAfuAfuAfaCfusgsa	694
AD-61547.2	A-123487.2	GfsgsAfuGfuGfuCfUfGfcGfgCfgUfuUfuAfL96	480	A-123488.2	usAfsaAfaCfgCfcGfcagAfcAfcAfuCfcsasg	695
AD-63938.2	A-127896.1	Y44ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	481	A-127897.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	696
AD-63939.2	A-127909.1	ascsucGfuGfgUfGfGfaCfuucUfcucaL96	482	A-127906.3	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	697
AD-63940.2	A-127917.1	ascsucguggugdGacuuc(Tgn)cucaL96	483	A-127906.11	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	698
AD-63941.2	A-127905.8	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	484	A-127925.1	usGfsaGfagaAfguccaCfcAfcgaGfuscsu	699
AD-63942.2	A-127933.1	uscsGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	485	A-127934.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfasgsu	700
AD-63943.2	A-127944.2	ascsucGfuGfguGfGfaCfuucucucaL96	486	A-127942.2	usGfsAfgaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaguscsu	701

AD-63945.2	A-127910.1	ascsucguGfgUfGfGfaCfuucUfcucaL96	487	A-127906.4	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	702
AD-63946.2	A-127918.1	ascsucguGfgUfGfGfacuuCfucucaL96	488	A-127906.12	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	703
AD-63947.2	A-127905.9	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfIL96	489	A-127926.1	usGfsaGfagaagUfccaCfcAfcgaGfuscsu	704
AD-63948.2	A-127935.1	gsusGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfIL96	490	A-127936.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcsgsa	705
AD-63949.2	A-127944.3	ascsucGfuGfguGfGfaCfuucucucaL96	491	A-127906.14	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	706
AD-63950.2	A-127900.1	Y44UfcGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcUfcAfusuY44	492	A-127901.1	usGfsasGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfausu	707
AD-63951.2	A-127911.1	ascsucguGfgUfGfGfaCfuucucucaL96	493	A-127906.5	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	708
AD-63952.2	A-127905.2	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfIL96	494	A-127919.1	usGfsaGfaGfaagUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	709
AD-63953.2	A-127905.10	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfIL96	495	A-127927.1	usGfsagagaAfgUfccaCfcAfcgaguscsu	710
AD-63955.2	A-127945.1	ascsucgugguGfGfacuucucucaL96	496	A-127940.3	usGfsAfgAfgAfaGfuccaCfCfaCfgAfguscsu	711
AD-63956.2	A-127902.1	Y44uscsGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcUfcAfY44	497	A-127903.1	usGfsaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfasusu	712
AD-63957.2	A-127912.1	ascsucguGfgUfGfGfacuucucucaL96	498	A-127906.6	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	713
AD-63958.2	A-127905.3	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfIL96	499	A-127920.1	usGfsagaGfaAfgUfccaCfcAfcgaGfuscsu	714
AD-	A-127905.11	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfIL96	500	A-127928.1	usGfsaGfagaAfguccaCfcAfcgaguscsu	715

63959.2						
AD-63960.2	A-126619.2	usasUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	501	A-127938.1	PusGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcsgsa	716
AD-63961.2	A-127945.2	ascsucgugguGfGfacuucucucaL96	502	A-127942.3	usGfsAfgaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaguscsu	717
AD-63962.2	A-127902.2	Y44uscsGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcUfcAfY44	503	A-127904.1	PusGfsaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfasusu	718
AD-63963.2	A-127913.1	ascsucgugguUfgGfacuucucucaL96	504	A-127906.7	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	719
AD-63964.2	A-127905.4	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	505	A-127921.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcgaguscsu	720
AD-63965.2	A-127905.12	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	506	A-127929.1	usGfsagaGfaaGfuccaCfcAfcgaguscsu	721
AD-63966.2	A-127939.1	ascsUfcGfugguGfGfaCfuuCfuCfucaL96	507	A-127940.1	usGfsAfgAfgAfaGfuccaCfCfaCfgAfguscsu	722
AD-63967.2	A-127945.3	ascsucgugguGfGfacuucucucaL96	508	A-127906.15	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	723
AD-63968.2	A-127905.1	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	509	A-127906.1	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	724
AD-63968.4	A-127905.15	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	510	A-127906.17	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	725
AD-63968.5	A-127905.17	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	511	A-127906.18	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	726
AD-63969.2	A-127914.1	ascsucgugguGfacuucucucaL96	512	A-127906.8	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	727
AD-63970.2	A-127905.5	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	513	A-127922.1	usGfsagaGfaagUfccaCfcAfcgaGfuscsu	728

AD-63971.2	A-127905.13	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	514	A-127930.1	usGfsagaGfaaguccaCfcAfcgaguscsu	729
AD-63972.2	A-127941.1	ascsUfcGfuGfguGfGfaCfuuCfuCfucaL96	515	A-127942.1	usGfsAfgaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaguscsu	730
AD-63973.2	A-127946.1	ascsucgugguGdGacuucucucaL96	516	A-127947.1	usdGsaGfaGfaAfgdTccadCcAfcGfaguscsu	731
AD-63975.2	A-127915.1	ascsucgugguUfgGfacuuc(Tgn)cucaL96	517	A-127906.9	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	732
AD-63976.2	A-127905.6	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAfL96	518	A-127923.1	usGfsagaGfaAfgUfccaCfcAfcgaguscsu	733
AD-63977.2	A-127917.2	ascsucgugguGdGacuuc(Tgn)cucaL96	519	A-127931.1	usdGsagagaaguccadCcacgaguscsu	734
AD-63978.2	A-127943.1	ascsUfcGfuGfguGfGfaCfuUfcUfcUfcaL96	520	A-127906.13	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	735
AD-63979.2	A-127908.1	ascsucGfuGfgUfGfGfaCfuucUfcucAfL96	521	A-127906.2	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	736
AD-63980.2	A-127916.1	ascsucgugguGfacuuc(Tgn)cucaL96	522	A-127906.10	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	737
AD-63981.2	A-127905.7	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	523	A-127924.1	usGfsaGfagaAfgUfccaCfcAfcgaGfuscsu	738
AD-63982.2	A-127917.3	ascsucgugguGdGacuuc(Tgn)cucaL96	524	A-127932.1	PusdGsagagaaguccadCcacgaguscsu	739
AD-63983.2	A-127944.1	ascsucGfuGfguGfGfaCfuucucucaL96	525	A-127940.2	usGfsAfgAfgAfaGfuccaCfCfaCfgAfguscsu	740
AD-63985.2	A-127961.1	gsusggugGfaCfUfUfcUfcucAfauuuL96	526	A-127956.4	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	741
AD-	A-127969.1	gsusggugGfaCfUfUfcUfcucCfaauuuL96	527	A-	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	742

63986.2				127956.12		
AD-63987.2	A-127955.9	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	528	A-127977.1	asAfsaUfugagaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	743
AD-63988.2	A-127986.1	usgsGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	529	A-127987.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfascsc	744
AD-63989.2	A-127996.1	gsusgguggacUfUfcucucaauuuL96	530	A-127992.2	asAfsAfUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	745
AD-63990.2	A-127950.1	Y44GfgUfgGfaCfuUfcUfcUfcAfaUfuUfusuY44	531	A-127951.1	asAfsasUfuGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcusu	746
AD-63991.2	A-127962.1	gsusggugGfaCfUfUfcUfcucaauuuL96	532	A-127956.5	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	747
AD-63992.2	A-127955.2	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	533	A-127970.1	asAfsaUfuGfagaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	748
AD-63993.2	A-127955.10	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	534	A-127978.1	asAfsauugaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	749
AD-63994.2	A-127984.2	gsgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	535	A-127988.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcsasc	750
AD-63995.2	A-127996.2	gsusgguggacUfUfcucucaauuuL96	536	A-127993.2	asAfsAfuuGfaGfaGfaagUfCfcaCfcacsgsa	751
AD-63996.2	A-127952.1	Y44gsgsUfgGfaCfuUfcUfcUfcAfaUfuUfY44	537	A-127953.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcsusu	752
AD-63997.2	A-127963.1	gsusggugGfaCfUfUfcucucaauuuL96	538	A-127956.6	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	753
AD-63999.2	A-127955.11	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	539	A-127979.1	asAfsaUfugaGfagaagUfcCfaccacsgsa	754
AD-64000.2	A-127986.2	usgsGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	540	A-127989.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfascsc	755

AD-64001.2	A-127996.3	gsusgguggacUfUfcucucaauuuL96	541	A-127994.2	asAfsAfUfuGfaGfaGfaagUfCfcaCfcacsgsa	756
AD-64002.2	A-127952.2	Y44gsgsUfgGfaCfuUfcUfcAfaUfuUfY44	542	A-127954.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaAfgUfcCfaCfcsusu	757
AD-64003.2	A-127964.1	gsusgguggaCfuUfcucucaauuuL96	543	A-127956.7	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	758
AD-64004.2	A-127955.4	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	544	A-127972.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	759
AD-64005.2	A-127955.12	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	545	A-127980.1	asAfsauuGfagAfgaagUfcCfaccacsgsa	760
AD-64006.2	A-127990.1	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuuL96	546	A-127991.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	761
AD-64007.2	A-127996.4	gsusgguggacUfUfcucucaauuuL96	547	A-127995.2	asAfsAfUfugaGfaGfaagUfCfcaCfcacsgsa	762
AD-64008.2	A-127955.1	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	548	A-127956.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	763
AD-64008.4	A-127955.15	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	549	A-127956.14	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	764
AD-64009.2	A-127965.1	gsusgguggacuUfcucucaauuuL96	550	A-127956.8	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	765
AD-64010.2	A-127955.5	GfsusGfgUfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	551	A-127973.1	asAfsauuGfagaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	766
AD-64011.2	A-127955.13	GfsusGfgUfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	552	A-127981.1	asAfsauuGfagagaagUfcCfaccacsgsa	767
AD-64012.2	A-127990.2	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuuL96	553	A-127992.1	asAfsAfUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	768
AD-	A-127997.1	gsusgguggacdTdTcucucaauuuL96	554	A-127998.1	asdAsAfuugaGfaGfaagdTdCcaCfcacsgsa	769

64013.2						
AD-64014.2	A-127957.1	Y44GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	555	A-127958.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	770
AD-64015.2	A-127966.1	gsusgguggaCfuUfcucuc(Agn)auuuL96	556	A-127956.9	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	771
AD-64016.2	A-127955.6	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	557	A-127974.1	asAfsauuGfaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	772
AD-64017.2	A-127968.2	gsusgguggacudTcucuc(Agn)auuuL96	558	A-127982.1	asdAsauugagagaagdTccaccacsgsa	773
AD-64018.2	A-127990.3	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuuL96	559	A-127993.1	asAfsAfuuGfaGfaGfaagUfCfcaCfcacsgsa	774
AD-64019.2	A-127959.1	gsusggUfgGfaCfUfUfcUfcucAfauuUfL96	560	A-127956.2	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	775
AD-64020.2	A-127967.1	gsusgguggacuUfcucuc(Agn)auuuL96	561	A-127956.10	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	776
AD-64021.2	A-127955.7	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	562	A-127975.1	asAfsaUfugaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	777
AD-64022.2	A-127968.3	gsusgguggacudTcucuc(Agn)auuuL96	563	A-127983.1	PasdAsauugagagaagdTccaccacsgsa	778
AD-64023.2	A-127990.4	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuuL96	564	A-127994.1	asAfsAfUfuGfaGfaGfaagUfCfcaCfcacsgsa	779
AD-64024.2	A-127960.1	gsusggUfgGfaCfUfUfcUfcucAfauuuL96	565	A-127956.3	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	780
AD-64025.2	A-127968.1	gsusgguggacudTcucuc(Agn)auuuL96	566	A-127956.11	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	781
AD-64026.2	A-127955.8	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	567	A-127976.1	asAfsaUfugaGfagaagUfcCfaccAfcsgsa	782

AD-64027.2	A-127984.1	gsgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	568	A-127985.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcsasc	783
AD-64028.2	A-127990.5	gsusGfgugGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuuL96	569	A-127995.1	asAfsAfUfugaGfaGfaagUfCfcaCfcacsgsa	784
AD-64272.2	A-128001.2	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfL96	570	A-128002.2	csAfsgAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcsasc	785
AD-64274.1	A-128363.1	GfsusUfgAfcAfaAfAfAfAfuCfcUfcAfcAfaUfL96	571	A-128364.1	asUfsuGfuGfaGfgAfuuuUfuGfuCfaAfcsasa	786
AD-64275.1	A-128377.1	UfsgsUfuGfaCfaAfAfAfaUfcCfuCfaCfaAfL96	572	A-128378.1	usUfsgUfgAfgGfaUfuuuUfgUfcAfaCfasasg	787
AD-64276.1	A-128393.1	GfsgsUfgGfaCfuUfCfUfcUfcAfaUfuUfuAfL96	573	A-128394.1	usAfsaAfaUfuGfaGfagaAfgUfcCfaCfcsasc	788
AD-64277.1	A-128407.1	UfscsUfuUfuGfgAfGfUfgUfgGfaUfuCfgAfL96	574	A-128408.1	usCfsgAfaUfcCfaCfacuCfcAfaAfaGfascsa	789
AD-64277.1	A-128407.1	UfscsUfuUfuGfgAfGfUfgUfgGfaUfuCfgAfL96	575	A-128408.1	usCfsgAfaUfcCfaCfacuCfcAfaAfaGfascsa	790
AD-64278.1	A-128423.1	AfscsUfgUfuCfaAfGfCfcUfcCfaAfgCfuAfL96	576	A-128424.1	usAfsgCfuUfgGfaGfgcuUfgAfaCfaAfgsasc	791
AD-64279.1	A-128435.1	UfscsUfgCfcGfaUfCfCfaUfaCfuGfcGfgAfL96	577	A-128436.1	usCfscGfcAfgUfaUfggaUfcGfgCfaGfasgsg	792
AD-64280.1	A-128379.1	AfsusGfuGfuCfuGfCfCfGfgCfgUfuUfuAfuAfL96	578	A-128380.1	usAfsuAfaAfaCfgCfcgcAfgAfcAfcAfuscsc	793
AD-64281.1	A-128395.1	CfscsCfcGfuCfuGfUfGfcCfuUfcUfcAfuAfL96	579	A-128396.1	usAfsuGfaGfaAfgGfcacAfgAfcGfgGfgsasg	794
AD-64282.1	A-128409.1	GfscsCfuAfaUfcAfUfCfuCfuUfgUfuCfaUfL96	580	A-128410.1	asUfsgAfaCfaAfgAfgauGfaUfuAfgCfgsasg	795
AD-	A-128425.1	UfscsUfaGfaCfuCfGfUfgGfuGfgAfcUfuCfL96	581	A-128426.1	gsAfsaGfuCfcAfcCfacgAfgUfcUfaGfascsu	796

64283.1						
AD-64284.1	A-128437.1	CfsusGfcCfgAfuCfCfAfuAfcUfgCfgGfaAfL96	582	A-128438.1	usUfscCfgCfaGfuAfuggAfuCfgGfcAfgsasg	797
AD-64285.1	A-128365.1	UfsusUfuUfcUfuGfUfUfgAfcAfaAfaAfuAfL96	583	A-128366.1	usAfsuUfuUfuGfuCfaacAfaGfaAfaAfascsc	798
AD-64286.1	A-128381.1	AfsusCfuUfcUfuGfUfUfgGfuUfcUfuCfuAfL96	584	A-128382.1	usAfsgAfaGfaAfcCfaacAfaGfaAfgAfusgsa	799
AD-64289.1	A-128367.1	GfsusUfuUfuCfuUfGfUfuGfaCfaAfaAfaUfL96	585	A-128368.1	asUfsuUfuUfgUfcAfacaAfgAfaAfaAfcscsc	800
AD-64290.1	A-128383.1	CfsusGfcCfuAfaUfCfAfuCfuCfuUfgUfuAfL96	586	A-128384.1	usAfsaCfaAfgAfgAfugaUfuAfgGfcAfgsasg	801
AD-64291.1	A-128399.1	UfscsCfuCfaCfaAfUfAfcCfaCfaGfaGfuAfL96	587	A-128400.1	usAfscUfcUfgUfgGfuauUfgUfgAfgGfasusu	802
AD-64292.1	A-128413.1	CfsusUfgUfuGfaCfAfAfaAfaUfcCfuCfaAfL96	588	A-128414.1	usUfsgAfgGfaUfuUfuugUfcAfaCfaAfgsasa	803
AD-64293.1	A-128439.1	GfscsAfaCfuUfuUfUfUfCfaCfcUfcUfgCfcUfL96	589	A-128440.1	asGfsgCfaGfaGfgUfgaaAfaAfgUfuGfcsasu	804
AD-64294.1	A-128369.1	GfsgsGfaAfcAfaGfAfGfcUfaCfaGfcAfuAfL96	590	A-128370.1	usAfsuGfcUfgUfaGfcucUfuGfuUfcCfcsasa	805
AD-64295.1	A-128385.1	CfsgsUfgGfuGfgAfCfUfuCfuCfuCfaAfuUfL96	591	A-128386.1	asAfsuUfgAfgAfgAfaguCfcAfcCfaGfcsasg	806
AD-64297.1	A-128415.1	CfsusGfcUfgCfuAfUfGfcCfuCfaUfcUfuAfL96	592	A-128416.1	usAfsaGfaUfgAfgGfcauAfgCfaGfcAfgsgsa	807
AD-64298.1	A-128427.1	GfsusUfgGfaUfgUfGfUfcUfgCfgGfcGfuUfL96	593	A-128428.1	asAfscGfcCfgCfaGfacaCfaUfcCfaAfcsgsa	808
AD-64299.1	A-128441.1	UfsusCfaUfcCfuGfCfUfgCfuAfuGfcCfuAfL96	594	A-128442.1	usAfsgGfcAfuAfgCfagcAfgGfaUfgAfasgsa	809

AD-64300.1	A-128371.1	UfsusCfuUfgUfuGfAfCfaAfaAfaUfcCfuAfL96	595	A-128372.1	usAfsgGfaUfuUfuUfgucAfaCfaAfgAfasasa	810
AD-64302.1	A-128417.1	UfsasUfaUfgGfaUfGfAfuGfuGfgUfaUfuAfL96	596	A-128418.1	usAfsaUfaCfcAfcAfucaUfcCfaUfaUfasasc	811
AD-64303.1	A-128429.1	UfsusCfaUfcCfuGfCfUfgCfuAfuGfcCfuCfL96	597	A-128430.1	gsAfsgGfcAfuAfgCfagcAfgGfaUfgAfasgsa	812
AD-64304.1	A-128443.1	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuAfL96	598	A-128444.1	usAfsgAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcsasc	813
AD-64305.1	A-128373.1	UfsusGfaCfaAfaAfAfUfcCfuCfaCfaAfuAfL96	599	A-128374.1	usAfsuUfgUfgAfgGfauuUfuUfgUfcAfascsa	814
AD-64307.1	A-128403.1	AfsasGfcCfuCfcAfAfGfcUfgUfgCfcUfuAfL96	600	A-128404.1	usAfsaGfgCfaCfaGfcuuGfgAfgGfcUfusgsa	815
AD-64308.1	A-128419.1	CfscsUfcUfuCfaUfCfCfuGfcUfgCfuAfuAfL96	601	A-128420.1	usAfsuAfgCfaGfcAfggaUfgAfaGfaGfgsasa	816
AD-64309.1	A-128431.1	CfscsUfgCfuGfcUfAfUfgCfcUfcAfuCfuUfL96	602	A-128432.1	asAfsgAfuGfaGfgCfauaGfcAfgCfaGfgsasu	817
AD-64310.1	A-128375.1	CfsasUfcUfuCfuUfGfUfuGfgUfuCfuUfcUfL96	603	A-128376.1	asGfsaAfgAfaCfcAfacaAfgAfaGfaUfgsasg	818
AD-64311.1	A-128391.1	CfscsGfuCfuGfuGfCfCfuUfcUfcAfuCfuAfL96	604	A-128392.1	usAfsgAfuGfaGfaAfggcAfcAfgAfcGfgsgsg	819
AD-64312.1	A-128405.1	CfscsUfcAfuCfuUfCfUfuGfuUfgGfuUfcUfL96	605	A-128406.1	asGfsaAfcCfaAfcAfagaAfgAfuGfaGfgscsa	820
AD-64313.1	A-128421.1	CfscsAfcCfaAfaUfGfCfcCfcUfaUfcUfuAfL96	606	A-128422.1	usAfsaGfaUfaGfgGfgcaUfuUfgGfuGfgsusc	821
AD-64314.1	A-128433.1	GfscsUfcCfuCfuGfCfCfgAfuCfcAfuAfcUfL96	607	A-128434.1	asGfsuAfuGfgAfuCfggcAfgAfgGfaGfcscsa	822
AD-	A-128363.2	GfsusUfgAfcAfaAfAfAfuCfcUfcAfcAfaUfL96	608	A-128445.1	PasUfsuGfuGfaGfgAfuuuUfuGfuCfaAfcsas	823

64315.1					a	
AD-64316.1	A-128377.2	UfsgsUfuGfaCfaAfAfAfaUfcCfuCfaCfaAfL96	609	A-128453.1	PusUfsgUfgAfgGfaUfuuuUfgUfcAfaCfasasg	824
AD-64317.1	A-128393.2	GfsgsUfgGfaCfuUfCfUfcUfcAfaUfuUfuAfL96	610	A-128461.1	PusAfsaAfaUfuGfaGfagaAfgUfcCfaCfcsasc	825
AD-64318.1	A-128407.2	UfscsUfuUfuGfgAfGfUfgUfgGfaUfuCfgAfL96	611	A-128469.1	PusCfsgAfaUfcCfaCfacuCfcAfaAfaGfascsa	826
AD-64319.1	A-128423.2	AfscsUfgUfuCfaAfGfCfcUfcCfaAfgCfuAfL96	612	A-128477.1	PusAfsgCfuUfgGfaGfgcuUfgAfaCfaAfgsasc	827
AD-64320.1	A-128435.2	UfscsUfgCfcGfaUfCfCfaUfaCfuGfcGfgAfL96	613	A-128483.1	PusCfscGfcAfgUfaUfggaUfcGfgCfaGfasgsg	828
AD-64321.1	A-123463.3	AfsgsUfuAfuAfuGfGfAfuGfaUfgUfgGfuAfL96	614	A-128446.1	PusAfscCfaCfaUfcAfuccAfuAfuAfaCfusgsa	829
AD-64322.1	A-128379.2	AfsusGfuGfuCfuGfCfGfgCfgUfuUfuAfuAfL96	615	A-128454.1	PusAfsuAfaAfaCfgCfcgcAfgAfcAfcAfuscsc	830
AD-64323.1	A-128395.2	CfscsCfcGfuCfuGfUfGfcCfuUfcUfcAfuAfL96	616	A-128462.1	PusAfsuGfaGfaAfgGfcacAfgAfcGfgGfgsasg	831
AD-64324.1	A-128409.2	GfscsCfuAfaUfcAfUfCfuCfuUfgUfuCfaUfL96	617	A-128470.1	PasUfsgAfaCfaAfgAfgauGfaUfuAfgCfgsasg	832
AD-64325.1	A-128425.2	UfscsUfaGfaCfuCfGfUfgGfuGfgAfcUfuCfL96	618	A-128478.1	PgsAfsaGfuCfcAfcCfacgAfgUfcUfaGfascsu	833
AD-64326.1	A-128437.2	CfsusGfcCfgAfuCfCfAfuAfcUfgCfgGfaAfL96	619	A-128484.1	PusUfscCfgCfaGfuAfuggAfuCfgGfcAfgsasg	834
AD-64328.1	A-128381.2	AfsusCfuUfcUfuGfUfUfgGfuUfcUfuCfuAfL96	620	A-128455.1	PusAfsgAfaGfaAfcCfaacAfaGfaAfgAfusgsa	835
AD-64330.1	A-128411.2	UfsusCfuCfuCfaAfUfUfuUfcUfaGfgGfgAfL96	621	A-128471.1	PusCfscCfcUfaGfaAfaauUfgAfgAfgAfasgsu	836

AD-64331.1	A-127905.16	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	622	A-127907.2	PusGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	837
AD-64332.1	A-128001.3	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfL96	623	A-128485.1	PcsAfsgAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcsasc	838
AD-64333.1	A-128367.2	GfsusUfuUfuCfuUfGfUfuGfaCfaAfaAfaUfL96	624	A-128448.1	PasUfsuUfuUfgUfcAfacaAfgAfaAfaAfcscsc	839
AD-64334.1	A-128383.2	CfsusGfcCfuAfaUfCfAfuCfuCfuUfgUfuAfL96	625	A-128456.1	PusAfsaCfaAfgAfgAfugaUfuAfgGfcAfgsas g	840
AD-64335.1	A-128399.2	UfscsCfuCfaCfaAfUfAfcCfaCfaGfaGfuAfL96	626	A-128464.1	PusAfscUfcUfgUfgGfuauUfgUfgAfgGfasus u	841
AD-64336.1	A-128413.2	CfsusUfgUfuGfaCfAfAfaAfaUfcCfuCfaAfL96	627	A-128472.1	PusUfsgAfgGfaUfuUfuugUfcAfaCfaAfgsas a	842
AD-64337.1	A-127955.16	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	628	A-127958.2	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	843
AD-64338.1	A-128439.2	GfscsAfaCfuUfuUfUfCfaCfcUfcUfgCfcUfL96	629	A-128486.1	PasGfsgCfaGfaGfgUfgaaAfaAfgUfuGfcsasu	844
AD-64339.1	A-128369.2	GfsgsGfaAfcAfaGfAfGfcUfaCfaGfcAfuAfL96	630	A-128449.1	PusAfsuGfcUfgUfaGfcucUfuGfuUfcCfcsasa	845
AD-64341.1	A-128401.2	UfscsAfuCfuUfcUfUfUfGfuUfgGfuUfcUfuAfL96	631	A-128465.1	PusAfsaGfaAfcCfaAfcaaGfaAfgAfuGfasgsg	846
AD-64342.1	A-128415.2	CfsusGfcUfgCfuAfUfGfcCfuCfaUfcUfuAfL96	632	A-128473.1	PusAfsaGfaUfgAfgGfcauAfgCfaGfcAfgsgsa	847
AD-64343.1	A-128427.2	GfsusUfgGfaUfgUfGfUfcUfgCfgGfcGfuUfL96	633	A-128479.1	PasAfscGfcCfgCfaGfacaCfaUfcCfaAfcsgsa	848
AD-64344.1	A-128441.2	UfsusCfaUfcCfuGfCfUfgCfuAfuGfcCfuAfL96	634	A-128487.1	PusAfsgGfcAfuAfgCfagcAfgGfaUfgAfasgs a	849
AD-	A-128371.2	UfsusCfuUfgUfuGfAfCfaAfaAfaUfcCfuAfL96	635	A-128450.1	PusAfsgGfaUfuUfuUfgucAfaCfaAfgAfasasa	850

64345.1						
AD-64347.1	A-123487.3	GfsgsAfuGfuGfuCfUfGfcGfgCfgUfuUfuAfL96	636	A-128466.1	PusAfsaAfaCfgCfcGfcagAfcAfcAfuCfcsasg	851
AD-64348.1	A-128417.2	UfsasUfaUfgGfaUfGfAfuGfuGfgUfaUfuAfL96	637	A-128474.1	PusAfsaUfaCfcAfcAfucaUfcCfaUfaUfasasc	852
AD-64349.1	A-128429.2	UfsusCfaUfcCfuGfCfUfgCfuAfuGfcCfuCfL96	638	A-128480.1	PgsAfsgGfcAfuAfgCfagcAfgGfaUfgAfasgs a	853
AD-64350.1	A-128443.2	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuAfL96	639	A-128488.1	PusAfsgAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcsas c	854
AD-64351.1	A-128373.2	UfsusGfaCfaAfaAfAfUfcCfuCfaCfaAfuAfL96	640	A-128451.1	PusAfsuUfgUfgAfgGfauuUfuUfgUfcAfascs a	855
AD-64352.1	A-128389.2	CfscsAfaGfuGfuUfUfGfcUfgAfcGfcAfaAfL96	641	A-128459.1	PusUfsuGfcGfuCfaGfcaaAfcAfcUfuGfgscsa	856
AD-64352.1	A-128389.2	CfscsAfaGfuGfuUfUfGfcUfgAfcGfcAfaAfL96	642	A-128459.1	PusUfsuGfcGfuCfaGfcaaAfcAfcUfuGfgscsa	857
AD-64353.1	A-128403.2	AfsasGfcCfuCfcAfAfGfcUfgUfgCfcUfuAfL96	643	A-128467.1	PusAfsaGfgCfaCfaGfcuuGfgAfgGfcUfusgsa	858
AD-64354.1	A-128419.2	CfscsUfcUfuCfaUfCfCfuGfcUfgCfuAfuAfL96	644	A-128475.1	PusAfsuAfgCfaGfcAfggaUfgAfaGfaGfgsasa	859
AD-64355.1	A-128431.2	CfscsUfgCfuGfcUfAfUfgCfcUfcAfuCfuUfL96	645	A-128481.1	PasAfsgAfuGfaGfgCfauaGfcAfgCfaGfgsasu	860
AD-64356.1	A-128375.2	CfsasUfcUfuCfuUfGfUfuGfgUfuCfuUfcUfL96	646	A-128452.1	PasGfsaAfgAfaCfcAfacaAfgAfaGfaUfgsasg	861
AD-64357.1	A-128391.2	CfscsGfuCfuGfuGfCfCfuUfcUfcAfuCfuAfL96	647	A-128460.1	PusAfsgAfuGfaGfaAfggcAfcAfgAfcGfgsgs g	862
AD-64358.1	A-128405.2	CfscsUfcAfuCfuUfCfUfuGfuUfgGfuUfcUfL96	648	A-128468.1	PasGfsaAfcCfaAfcAfagaAfgAfuGfaGfgscsa	863

AD-64359.1	A-128421.2	CfscsAfcCfaAfaUfGfCfcCfcUfaUfcUfuAfL96	649	A-128476.1	PusAfsaGfaUfaGfgGfgcaUfuUfgGfuGfgsusc	864
AD-64360.1	A-128433.2	GfscsUfcCfuCfuGfCfCfgAfuCfcAfuAfcUfL96	650	A-128482.1	PasGfsuAfuGfgAfuCfggcAfgAfgGfaGfcscsa	865
AD-64700.1	A-129379.1	ascsucgugugdTacuu(Cgn)ucucaL96	651	A-127906.26	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	866
AD-64701.1	A-127905.20	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	652	A-129387.1	PusgsagagaagdTccadCcacgaguscsu	867
AD-64702.1	A-127905.28	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	653	A-129395.1	usGsagadGaaguccaCcacgaguscsu	868
AD-64703.1	A-129376.2	ascsucgugugdGacuucdAcucaL96	654	A-129385.5	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	869
AD-64704.1	A-129381.3	ascsucgugugdTgdTacuucdAcucaL96	655	A-129389.6	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscsu	870
AD-64705.1	A-129380.1	ascsucgugugdTacuucdAcucaL96	656	A-127906.27	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	871
AD-64706.1	A-127905.21	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	657	A-129388.1	usdGsadGagaaguccadCcacgaguscsu	872
AD-64707.1	A-127905.29	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	658	A-129396.1	usgsagadGaagdTccadCcacgaguscsu	873
AD-64708.1	A-129382.2	ascsucgugugdTgdGacuuc(Tgn)cucaL96	659	A-129385.6	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	874
AD-64709.1	A-129373.4	ascsucgugugdGacuu(Cgn)ucucaL96	660	A-129391.2	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscsu	875
AD-64710.1	A-129373.1	ascsucgugugdGacuu(Cgn)ucucaL96	661	A-127906.20	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	876
AD-	A-129381.1	ascsucgugugdTgdTacuucdAcucaL96	662	A-	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	877

64711.1				127906.28		
AD-64712.1	A-127905.22	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	663	A-129389.1	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscsu	878
AD-64713.1	A-127905.30	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	664	A-129397.1	PusgsagadGaagdTccadCcacgaguscsu	879
AD-64714.1	A-129384.2	ascsucguggdTgdGacuucdAcucaL96	665	A-129385.7	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	880
AD-64715.1	A-129376.4	ascsucguggugdGacuucdAcucaL96	666	A-129391.3	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscsu	881
AD-64716.1	A-129374.1	ascsucguggugdGacuucu(Cgn)ucaL96	667	A-127906.21	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	882
AD-64717.1	A-129382.1	ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cucaL96	668	A-127906.29	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	883
AD-64718.1	A-127905.23	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	669	A-129390.1	usdGsagagadAguccadCcacgaguscsu	884
AD-64719.1	A-127917.5	ascsucguggugdGacuuc(Tgn)cucaL96	670	A-129385.2	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	885
AD-64720.1	A-129381.2	ascsucguggdTgdTacuucdAcucaL96	671	A-129385.8	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	886
AD-64721.1	A-129382.4	ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cucaL96	672	A-129391.4	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscsu	887
AD-64722.1	A-129375.1	ascsucguggugdGacuucY34cucaL96	673	A-127906.22	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	888
AD-64723.1	A-129383.1	ascsucguggugdGdAcuuc(Tgn)cucaL96	674	A-127906.30	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	889
AD-64725.1	A-127917.6	ascsucguggugdGacuuc(Tgn)cucaL96	675	A-129398.1	PusdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	890

AD-64726.1	A-129373.3	ascsucguggugdGacuu(Cgn)ucucaL96	676	A-129389.2	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscsu	891
AD-64727.1	A-129384.4	ascsucguggdTgdGacuucdAcucaL96	677	A-129391.5	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscsu	892
AD-64728.1	A-129376.1	ascsucguggugdGacuucdAcucaL96	678	A-127906.23	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	893
AD-64729.1	A-129384.1	ascsucguggdTgdGacuucdAcucaL96	679	A-127906.31	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	894
AD-64730.1	A-127905.25	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAfL96	680	A-129392.1	usGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	895
AD-64731.1	A-129399.1	Y34ascsucguggugdGacuuc(Tgn)cucaL96	681	A-129385.3	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	896
AD-64732.1	A-129376.3	ascsucguggugdGacuucdAcucaL96	682	A-129389.3	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscsu	897
AD-64733.1	A-129381.4	ascsucguggdTgdTacuucdAcucaL96	683	A-129391.6	usdGsagadGaagdTccadCcacgaguscsu	898
AD-64734.1	A-129377.1	ascsucguggugdGacuucdCcucaL96	684	A-127906.24	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	899
AD-64735.1	A-127905.18	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAfL96	685	A-129385.1	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	900
AD-64736.1	A-127905.26	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcAfL96	686	A-129393.1	usdGsagagaagdTccaCcacgaguscsu	901
AD-64737.1	A-129399.2	Y34ascsucguggugdGacuuc(Tgn)cucaL96	687	A-129398.2	PusdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	902
AD-64738.1	A-129382.3	ascsucguggdTgdGacuuc(Tgn)cucaL96	688	A-129389.4	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscsu	903
AD-	A-129378.1	ascsucguggugdGacuucdGcucaL96	689	A-	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	904

64739.1			127906.25		
AD-64740.1	A-127905.19	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	690	A-129386.1	usgsagagaagdTccadCcacgaguscsu	905
AD-64741.1	A-127905.27	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	691	A-129394.1	usGsagagaagdTccaCcacgaguscsu	906
AD-64742.1	A-129373.2	ascsucgugugdGacuu(Cgn)ucucaL96	692	A-129385.4	usdGsagagaagdTccadCcacgaguscsu	907
AD-64743.1	A-129384.3	ascsucgugdTgdGacucdAcucaL96	693	A-129389.5	usdGsagadGaaguccadCcacgaguscsu	908

Bảng 5. Sàng lọc liều đơn của HBV sử dụng thử nghiệm Dual-Glo Luxiferaza®

ID cặp đôi	10nM Avg	0,1nM Avg	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
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
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
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
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
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
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
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
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

Ví dụ 3. Tổng hợp và sàng lọc cấu trúc kép của siARN bổ sung *trong ống nghiệm*

Các phân tử iARN bổ sung nhắm đích bộ gen HBV được tổng hợp như được mô tả ở trên. Danh mục chi tiết của các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa bổ sung không cải biến của HBV được thể hiện trong Bảng 6 và danh mục chi tiết của trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa cải biến của HBV được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 6. Các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa không cải biến của các dsARN của HBV

ID cặp đôi	Trình tự có nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Trình tự đối nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-65369.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	909	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	938
AD-65381.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	910	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	939
AD-63962.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	911	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	940
AD-63938.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	912	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	941
AD-65561.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	913	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	942
AD-65566.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	914	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	943
AD-63944.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCAUU	915	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	944
AD-63968.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	916	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	945
AD-65406.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	917	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	946
AD-65396.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	918	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUUU	947
AD-65427.1	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	919	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU	948
AD-65573.1	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	920	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	949
AD-65432.1	GCACUUCGCUUCACCUCUA	921	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCAC	950
AD-64332.1	GUGCACUUCGCUUCACCUCUG	922	CAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	951
AD-64322.1	AUGUGUCUGCGGCGUUUUAUA	923	UAUAAAACGCCGCAGACACAUCC	952
AD-64272.1	GUGCACUUCGCUUCACCUCUG	924	CAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	953
AD-65583.1	GCACUUCGCUUCACCUCUA	925	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCUU	954
AD-63994.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	926	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	955
AD-65370.1	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	927	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG	956
AD-65265.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	928	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	957
AD-65407.1	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	929	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG	958
AD-64027.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	930	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	959
AD-65266.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	931	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	960

AD-65389.1	UGGUGGUCTUCUCUAAAUU	932	AAUUGAGAGAAGUCCACCAUU	961
AD-64008.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	933	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	962
AD-65377.1	CGUGGUGGUCTUCUCUAAAUU	934	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU	963
AD-65409.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	935	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	964
AD-65403.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	936	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	965
AD-65385.1	UGGACUACTCUCAAAUUUA	937	UAAAAUUGAGAGAAGUCCAUU	966

Bảng 7. Các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa cải biến của các dsARN của HBV

ID cấu trúc kép	Trình tự có nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Trình tự đối nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-65369	uscsguGfgUfGfGfacuuCfUfcucaL96	967	PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	996
AD-65381	uscsguGfgUfGfGfacuucucucaL96	968	PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	997
AD-63962	Y44uscsGfuGfgUfgGfaCfuUfcUfcUfcAfY44	969	PusGfsaGfaGfaAfgUfcCfaCfcAfcGfasusu	998
AD-63938	Y44ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	970	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	999
AD-65561	uscsguGfgUfGfGfacuuCfUfcucaL96	971	UfsGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1000
AD-65566	uscsguGfgUfGfGfacuucucucaL96	972	UfsGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1001
AD-63944	Y44ucGuGGuGGAcuucucucAusuY44	973	UfGfagAfgAfAfGUfccaCfCAfcgAusu	1002
AD-63968	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfcUfcUfcAfL96	974	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscsu	1003
AD-65406	uscsguGfgUfGfGfacuuCfUfcucaL96	975	usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1004
AD-65396	ascsucguGfgUfGfGfacuucucucaL96	976	usGfsagaGfaaguccaCfcAfcgagususu	1005
AD-65427	gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucuaL96	977	PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1006
AD-65573	gsusgcacUfuCfGfCfuucaCfCfucuaL96	978	UfsAfsgagGfuGfAfagcgAfaGfugcacsasc	1007
AD-65432	gscsacUfucGfCfuucacCfucuaL96	979	PusAfsgagGfuGfAfagcgAfaGfugcsasc	1008
AD-64332	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfL96	980	PcsAfsgAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcsasc	1009

AD-64322	AfsusGfuGfuCfuGfCfGfgCfgUfuUfuAfuAfL96	981	PusAfsuAfaAfaCfgCfcgcAfgAfcAfcAfuscsc	1010
AD-64272	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuGfL96	982	csAfsgAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcsasc	1011
AD-65583	gscsacuucgdCuucac(Cgn)ucuaL96	983	usdAsgagdGugaagcgdAagugcsusu	1012
AD-63994	gsgsUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	984	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcsasc	1013
AD-65370	csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauuL96	985	asAfsuugAfgAfGfaaguCfcAfccagcsasg	1014
AD-65265	gsusggugGfaCfUfUfcUfcucaauuuL96	986	asAfsaUfugagaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1015
AD-65407	csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauuL96	987	asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg	1016
AD-64027	gsgsUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	988	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcsasc	1017
AD-65266	gsusggugGfaCfUfUfcucuCfaauuuL96	989	asAfsaUfugagaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1018
AD-65389	usgsgudGgucdTucucuaaauuL96	990	asdAsuugagagdAagudCcaccasusu	1019
AD-64008	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcUfcAfaUfuUfL96	991	asAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1020
AD-65377	csgsuggudGgucdTucucuaaauuL96	992	asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu	1021
AD-65409	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuuaL96	993	PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1022
AD-65403	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuuaL96	994	usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1023
AD-65385	usgsgacuacdTcucaaauuuaL96	995	usdAsaaauugadGagadAguccasusu	1024

Sàng lọc liều đơn của cấu trúc kép này được thực hiện trỏng mẫu lặp bằng cách biến nạp cấu trúc kép vào các tế bào HepG2.215 và Hep3B và đo ARN virut của HBV sử dụng cặp đoạn mồi/đoạn dò để phát hiện ARN của khung đọc mở (ORF) P của HBV (PORF-1_A và PORF-1_B) và/hoặc bộ đoạn mồi để phát hiện HBV S ORF RNA (SORF-2_A và SORF-2_B). Các kết quả thử nghiệm trong tế bào HepG2.2.15 được thể hiện trong Bảng 8 và các kết quả thử nghiệm trong tế bào Hep3B được cung cấp trong Bảng 9.

Bảng 8. Sàng lọc liều đơn của HBV trong tế bào HepG2.2.15

ID cấu trúc kép	Bộ đoạn mồi/đoạn dò PORF-1 Thử nghiệm A	Bộ đoạn mồi/đoạn dò PORF-1 Thử nghiệm mẫu lặp B	Bộ đoạn mồi/đoạn dò SORF-2 Thử nghiệm A	Bộ đoạn mồi/đoạn dò SORF-2 Thử nghiệm mẫu lặp 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
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

Bảng 9. Sàng lọc liều đơn của HBV trong tế bào Hep3B

ID cấu trúc kép	Bộ đoạn mồi/đoạn dò PORF-1 Thử nghiệm A	Bộ đoạn mồi/đoạn dò PORF-1 Thử nghiệm 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
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

Tập con của các cấu trúc kép này cũng được thử nghiệm về tính ổn định chuyển hóa *trong ống nghiệm* sử dụng hai thử nghiệm, thử nghiệm tính ổn định của tritosome và thử nghiệm tính ổn định của chất nguyên sinh.

Đối với thử nghiệm tính ổn định của tritosome, tritosome gan chuột (sản phẩm đặc chế Xenotech PR14044) được làm tan đá đến nhiệt độ phòng và được pha loãng thành 0,5 đơn vị/mL Axit Phosphataza trong 20mM chất đệm Natri Xitrat pH 5,0. Mẫu thử hai tư giờ được điều chế bằng cách trộn 100µL 0,5 đơn vị/mL Axit Phosphataza Tritosome với 25µL 0,4mg/mL mẫu siARN trong ống ly tâm và ủ trong hai tư giờ trong bộ máy lắc điều nhiệt eppendorf đến 37°C và 300rpm. Sau hai tư giờ ủ 300µL chất đệm nạp Lysis Phenomenex (Cat.# ALO-8498) và 12,5µL của 0,4mg/mL siARN tiêu chuẩn nội bộ được thêm vào mỗi mẫu. Các mẫu thời gian 0 giờ được điều chế by bằng cách trộn 100µL của 0,5 đơn vị/mL Axit Phosphataza Tritosome với 25µL của 0,4mg/mL mẫu siARN, 300µL của đệm nạp Lysis Phenomenex, và 12,5µL của 0,4mg/mL siARN tiêu chuẩn nội bộ. siARN được chiết từ các mẫu thử hai tư giờ và 0 giờ sử dụng bộ kit khởi động Phenomenex Clarity OTX (Cat.# KSO-8494). Sau khi các mẫu được chiết chúng được chuyển vào ống ly tâm và làm khô sử dụng bộ cô Labconco CentriVap (Cat.# 7810010). Sau đó các mẫu được tạo huyền phù lại bằng 500µL nước không có nucleaza. Năm mươi µL mỗi mẫu thử được chạy trên LC hai kỳ ái lực Agilent Technologies 1260 với LC/MS bốn cực Agilent Technologies 6130. Phương pháp bơm bốn kỳ được chạy trong 12,20 phút ở 0,400mL/phút với thời gian biểu sau đây:

Thời gian hoạt động	Thông số
0,20	5% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% chất đệm B (100% Metanol)
2,50	5% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% chất đệm B (100% Metanol)
3,00	100% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)

Phương pháp bơm hai kỳ chạy trong 12,20 phút ở 0,700mL/phút với thời gian biểu sau đây:

Thời gian hoạt động	Thông số
0,00	100% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)

0,40	100% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)
10,00	60% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP), 40% chất đệm B (100% ACN)
10,10	100% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)
12,20	100% chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)

Cả cột trái và cột phải được đặt ở 75,00°C. Tín hiệu UV được đo ở độ dài bước sóng 260nm. Phần trăm còn lại của mỗi sợi được tính toán bằng cách sử dụng phương trình sau:

% Sợi còn lại =100*(Vùng đỉnh$_{Sợi\ 24h}$/Vùng đỉnh$_{Sợi\ 0h}$*(Vùng đỉnh$_{Chuẩn\ 24h}$/Vùng đỉnh$_{Chuẩn\ 0h}$)).

Đối với thử nghiệm tính ổn định của chất nguyên sinh, chất nguyên sinh gan của chuột cái (Xenotech Cat. # R1500.C) được để tan đá đến nhiệt độ phòng và được pha loãng đến 1mg/mL trong 50mM chất đệm Tris: HCl pH 7,4, 5mM MgCl2. Mẫu 24 giờ được điều chế bằng cách trộn 100uL của 1mg/mL Chất nguyên sinh với 25uL của 0,4mg/mL mẫu siARN trong ống ly tâm và ủ trong 24 giờ trong bộ máy lắc điều nhiệt eppendorf đến 37°C và 300rpm. Sau 24 giờ ủ 300uL của Chất đệm nạp Lysis Phenomenex (Cat.# ALO-8498) và 12,5uL của 0,4mg/mL siARN tiêu chuẩn nội bộ được thêm vào mỗi mẫu. Mẫu 0 giờ được điều chế bằng cách trộn 100uL của 1mg/mL Chất nguyên sinh với 25uL của 0,4mg/mL mẫu siARN, 300uL của Chất đệm nạp Lysis Phenomenex, và 12,5uL của 0,4mg/mL siARN tiêu chuẩn nội bộ. siARN được chiết từ mẫu 24 giờ và mẫu 0 giờ sử dụng bộ kít khởi động Phenomenex Clarity OTX (Cat.# KSO-8494). Sau khi các mẫu đươc chiết chúng được chuyển vào ống ly tâm và làm khô sử dụng bộ cô Labconco CentriVap (Cat.# 7810010). Mẫu sau đó được tạo huyền phù lại với 500uL nước không nucleaza. 50uL của mỗi mẫu được chạy trên LC hai kỳ ái lực Agilent Technologies 1260 với LC/MS bốn cực Agilent Technologies 6130. Phương pháp bơm bốn kỳ được chạy trong 12,20 phút ở 0,400mL/phút với thời gian biểu sau đây:

Thời gian hoạt động	Thông số
0,20	5% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% Chất đệm B (100% Metanol)
2,50	5% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% Chất đệm B (100% Metanol)
3,00	100% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)

Phương pháp bơm hai kỳ được chạy trong 12,20 phút ở 0,700mL/phút với thời gian biểu sau đây:

Thời gian hoạt động thông số

Thời gian hoạt động	Thông số
0,00	100% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)
0,40	100% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)
10,00	60% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP), 40% Chất đệm B (100% ACN)
10,10	100% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)
12,20	100% Chất đệm A(16mM TEA 200mM HFIP)

Cả cột trái và cột phải được đặt ở 75,00°C. Tín hiệu UV được đo ở độ dài bước song 260nm. Phần trăm còn lại của mỗi sợi được tính toán bằng cách sử dụng phương trình sau:

% Sợi còn lại =100*(Vùng đỉnh$_{\text{Sợi 24h}}$/Vùng đỉnh$_{\text{Sợi 0h}}$*(Vùng đỉnh$_{\text{Chuẩn 24h}}$/Vùng đỉnh$_{\text{Chuẩn 0h}}$)).

Các kết quả của thử nghiệm tính ổn định của tritosome hai tư giờ được cung cấp trong Bảng 10 và các kết quả của thử nghiệm tính ổn định của chất nguyên sinh hai tư giờ được cung cấp trong Bảng 11.

Bảng 10. Thử nghiệm tính ổn định của tritosome hai tư giờ.

% Đối nghĩa còn lại	% Có nghĩa còn lại	ID cấu trúc kép
87,59	72,43	AD-65381
67,59	82,48	AD-65566
30,52	34,98	AD-63968
115,17	79,61	AD-65427
43,00	76,84	AD-65573
129,69	128,59	AD-64272
100,30	119,85	AD-65407
94,06	110,90	AD-64008
98,63	127,48	AD-65377
105,06	119,88	AD-65409
117,55	104,30	AD-65403

Bảng 11. Thử nghiệm tính ổn định của chất nguyên sinh hai tư giờ.

% Đối nghĩa còn lại	% Có nghĩa còn lại	ID cấu trúc kép
67,78	22,42	AD-65381
55,89	15,26	AD-65566
88,39	46,94	AD-63968
89,50	66,35	AD-65427
69,01	41,47	AD-65573
96,77	78,00	AD-64272
64,46	24,10	AD-65407
35,39	26,39	AD-64008
79,98	66,50	AD-65377
86,24	74,25	AD-65409
60,45	62,41	AD-65403

Ví dụ 4. Tổng hợp và sàng lọc cấu trúc kép siARN bổ sung

Phân tử iARN bổ sung nhắm đích bộ gen HBV được thiết kế và được tổng hợp như được mô tả ở trên. Danh mục chi tiết của trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa bổ sung không cải biến của HBV được thể hiện trong Bảng 12 và danh mục chi tiết của trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa bổ sung cải biến của HBV được thể hiện trong Bảng 13.

Bảng 12. Trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa không cải biến của HBV dsARN

ID cặp đôi	Có nghĩa ID	Trình tự có nghĩa Không cải biến (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Đối nghĩa ID	Trình tự đối nghĩa Không cải biến (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-65381	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1025	A-131904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1036
AD-66019	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1026	A-131904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1037
AD-65375	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1027	A-130364.7	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1038
AD-65427	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	1028	A-131905.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU	1039
AD-66110	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	1029	A-131905.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU	1040
AD-65421	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	1030	A-130442.6	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU	1041
AD-65407	A-130371.12	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	1031	A-130372.5	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG	1042
AD-65377	A-130384.4	CGUGGUGGUCTUCUCUAAAUU	1032	A-130748.3	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU	1043
AD-65409	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1033	A-131906.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	1044
AD-66111	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1034	A-131906.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	1045
AD-65403	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1035	A-130389.4	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	1046

Bảng 13. Trình tự cải biến của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của HBV dsARN

ID cặp đôi	Có nghĩa ID	Trình tự có nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Đối nghĩa ID	Trình tự đối nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-65381	A-130366.9	uscsguGfgUfGfGfacuucucucaL96	1047	A-131904.1	PusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1058
AD-66019	A-130366.9	uscsguGfgUfGfGfacuucucucaL96	1048	A-131904.1	VPusGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1059
AD-65375	A-130366.9	uscsguGfgUfGfGfacuucucucaL96	1049	A-130364.7	usGfsagaGfaAfGfuccaCfcAfcgasusu	1060
AD-65427	A-130441.7	gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucuaL96	1050	A-131905.1	PusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1061
AD-66110	A-130441.7	gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucuaL96	1051	A-131905.1	VPusAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1062
AD-65421	A-130441.7	gsusgcacUfuCfGfCfuucaccucuaL96	1052	A-130442.6	usAfsgagGfugaagcgAfaGfugcacsusu	1063
AD-65407	A-130371.12	csgsugguGfgAfCfUfucucUfCfaauuL96	1053	A-130372.5	asAfsuugAfgAfgAfaguCfcAfccagcsasg	1064
AD-65377	A-130384.4	csgsuggudGgucdTucucuaaauuL96	1054	A-130748.3	asdAsuugagagdAagudCcaccagcsusu	1065
AD-65409	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuuaL96	1055	A-131906.1	PusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1066
AD-66111	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuuaL96	1056	A-131906.1	VPusAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1067
AD-65403	A-130388.15	gsgsuggaCfuUfCfUfcucaAfUfuuuaL96	1057	A-130389.4	usAfsaaaUfuGfAfgagaAfgUfccaccsasc	1068

Sàng lọc liều đơn chủ yếu của cấu trúc kép iARN này được thực hiện sử dụng thử nghiệm Dual-Glo® Luxiferaza, như được mô tả ở trên. Các kết quả của sàng lọc này trong tế bào Cos7 được biến nạp với HBV iARN được chỉ định được thể hiện trong Bảng 14. Dữ liệu được thể hiện là phần trăm của mARN còn lại so với đối chứng âm ở 24 giờ.

Bảng 14. Sàng lọc chủ yếu liều đơn của HBV trong tế bào Cos7 sử dụng thử nghiệm Dual-Glo Luxiferaza®

	Sàng lọc chủ yếu luxiferaza đôi				
	% Tín hiệu còn lại ở 24 giờ				DRC ED50
ID cặp đôi	ở 50 nM	STDEV	ở 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	No 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	No 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 – chưa thực hiện

Các cấu trúc kép này còn được thử nghiệm đối với đáp ứng liều đối với việc làm câm ARN virut sử dụng thử nghiệm Dual-Glo® Luxiferaza, như được mô tả ở trên. Liều của các cấu trúc kép dùng cho các thử nghiệm này là 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 x 10^{-5} nM, 4,96145 x 10^{-6} nM, 8,26909 x 10^{-7} nM, và 1,37818E x 10^{-7} nM, mà thể hiện pha loãng 1 đến 6 của các cấu trúc kép bắt đầu ở 50 nM trên 12 liều. Các kết quả của của sàng lọc này trong tế bào Cos7 được biến nạp với HBV iARN được chỉ định được thể hiện trong Bảng 15. Dữ liệu được thể hiện là phần trăm của mARN còn lại so với đối chứng âm ở 24 giờ.

Bảng 15. Sàng lọc đáp ứng liều trong tế bào Cos7 sử dụng thử nghiệm Dual-Glo Luxiferaza®

Tế bào thông báo luxiferaza HBV đôi IC50 (nM) ở 24 giờ									
Cặp đôi ID	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3	Thử nghiệm 4	Thử nghiệm 5	Thử nghiệm 6	Thử nghiệm 7	Trung bình[1]	Độ lệch chuẩn
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]Trung bình từ 5-7 mẫu lặp sinh học thực hiện trong ba mẫu lặp

ND – chưa thực hiện

Hiệu quả và hiệu lực của các cấu trúc kép này *trong ống nghiệm* cũng được thử nghiệm. Cụ thể là, đáp ứng liều của các cấu trúc kép để làm câm ARN virut trong lysat tế bào HepG2.2.15 và Hep3B được biến nạp và để làm câm HBsAg trong dịch nổi tế bào HepG2.2.15 được xác định. Các tế bào được biến nạp với 12 liều riêng của các cấu trúc kép nằm trong khoảng 50 nM đến 1 x 10^{-7} nM và ở hai hai giờ sau khi biến nạp, mức ARN virut được xác định sử dụng cặp đoạn mồi/đoạn dò để phát hiện P ORF và/hoặc S ORF. Mức HBsAg được xác định sử dụng thử nghiệm ELISA.

Các kết quả của việc làm câm ARN virut P ORF trong tế bào HepG2.2.15 sử dụng các cấu trúc kép được chỉ định được cung cấp trong Bảng 16. Các kết quả của việc làm câm ARN virut S ORF trong tế bào HepG2.2.15 sử dụng các cấu trúc kép được chỉ định được cung cấp trong Bảng 17. Các kết quả của việc làm câm HBsAg trong tế bào HepG2.2.15 được cung cấp trong Bảng 18.

Các kết quả của việc làm câm ARN virut P ORF trong tế bào Hep3B sử dụng các cấu trúc kép được chỉ định được cung cấp trong Bảng 19.

Bảng 16. Sàng lọc đáp ứng liều trong tế bào HepG2.2.15

Làm câm ARN virut trong tế bào HepG2.2.15 Bộ đoạn mồi/đoạn dò P-ORF IC50 (nM) ở 72 giờ							
Cấu trúc kép ID	Tiến triển thử nghiệm				Thử nghiệm tối ưu hóa		
					Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 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 – chưa thực hiện

Bảng 17. Sàng lọc đáp ứng liều trong tế bào HepG2.2.15

Làm câm ARN virut trong tế bào HepG2.2.15 Bộ đoạn mồi/đoạn dò S-ORF IC50 (nM) ở 72 giờ							
Cấu trúc kép ID	Tiến triển thử nghiệm				Thử nghiệm tối ưu hóa		
					Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 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 – chưa thực hiện

Bảng 18. Sàng lọc đáp ứng liều trong tế bào HepG2.2.15

HBsAg ELISA IC50 (nM)	
Cấu trúc kép ID	Thử nghiệm 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 – chưa thực hiện

Bảng 19. Sàng lọc đáp ứng liều trong tế bào Hep3B

	Sàng lọc tế bào Hep3B		
	DRC ED50 Bộ đoạn mồi/đoạn dò P-ORF		
ID cấu trúc kép	P-ORF thực hiện 1	P-ORF thực hiện 2	Kết hợp
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 – chưa thực hiện

Các cấu trúc kép này còn được thử nghiệm đối với tính ổn định *trong ống nghiệm* sử dụng hai thử nghiệm, thử nghiệm tính ổn định tritosome và thử nghiệm tính ổn định chất nguyên sinh, như được mô tả ở trên. Các kết quả của các thử nghiệm này được cung cấp trong Bảng 20.

Bảng 20. Thử nghiệm tính ổn định tritosome và chất nguyên sinh hai tư giờ.

	Tính ổn định chuyển hóa trong ống nghiệm % bố mẹ còn lại ở 24 giờ ủ			
	Endo-lysosome		Chất nguyên sinh	
Cấu trúc kép ID	% 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

Sàng lọc đáp ứng liều của các kết hợp khác nhau của các cấu trúc kép này cũng được thực hiện trong tế bào HepG2.215. Liều của các cấu trúc kép dùng cho các thử nghiệm này là 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 x 10^{-5} nM, 4,96145 x 10^{-6} nM, 8,26909 x 10^{-7} nM, và 1,37818E x 10^{-7} nM, mà thể hiện pha loãng 1 đến 6 của các cấu trúc kép bắt đầu ở 50 nM trên 12 liều. Ở bảy mươi hai giờ sau biến nạp của các cấu trúc kép này, mức ARN virut (P ORF và S ORF) và mức HBsAg tiết ra được xác định, như được mô tả ở trên. Các kết quả của các thử nghiệm này được cung cấp trong Bảng 21.

Bảng 21. Sàng lọc liều đơn bảy mươi hai giờ của HBV trong tế bào HepG2.2.15

ID cấu trúc kép	S-ORF2 IC50_A (nM)	S-ORF2 IC50_B (nM)	S-ORF2 IC50_Kết hợp (nM)	P-ORF1 IC50_A (nM)	P-ORF1 IC50_B (nM)	P-ORF1 IC50_Kết hợp (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-	0,1461	0,0468	0,1372	0,1207	0,0088	0,0451	0,03419

65377/AD-65421							
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

Ví dụ 5. Tổng hợp và sàng lọc *trong ống nghiệm* của cấu trúc kép siARN bổ sung

Phân tử iARN bổ sung nhắm đích X ORF của bộ gen HBV được thiết kế và được tổng hợp như được mô tả ở trên. Danh mục chi tiết của trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa bổ sung không cải biến của HBV được thể hiện trong Bảng 22. Danh mục chi tiết của HBV trình tự có nghĩa và sợi đối nghĩa bổ sung cải biến của HBV được thể hiện trong Bảng 23.

Bảng 22. Trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa không cải biến của HBV dsARN

ID cấu trúc kép	Tên Oligo có nghĩa	Trình tự có nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Tên Oligo đối nghĩa	Trình tự đối nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-65776	A-131859.1	UGUGCACUUCGCUUCACCUCU	1069	A-131860.1	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACACG	1115
AD-65782	A-131877.1	UGCACUUCGCUUCACCUCUGA	1070	A-131878.1	UCAGAGGUGAAGCGAAGUGCACA	1116
AD-65792	A-131865.1	GUGUGCACUUCGCUUCACCUA	1071	A-131866.1	UAGGUGAAGCGAAGUGCACACGG	1117
AD-65781	A-131861.1	CGUGUGCACUUCGCUUCACCU	1072	A-131862.1	AGGUGAAGCGAAGUGCACACGGU	1118
AD-64304	A-128443.6	GUGCACUUCGCUUCACCUCUA	1073	A-128444.5	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACAC	1119
AD-65771	A-131857.1	CCGUGUGCACUUCGCUUCACA	1074	A-131858.1	UGUGAAGCGAAGUGCACACGGUC	1120
AD-65758	A-131867.1	CACUUCGCUUCACCUCUGCAA	1075	A-131868.1	UUGCAGAGGUGAAGCGAAGUGCA	1121
AD-65777	A-131875.1	ACUUCGCUUCACCUCUGCACA	1076	A-131876.1	UGUGCAGAGGUGAAGCGAAGUGC	1122
AD-61567	A-123525.2	GGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA	1077	A-123526.2	UACCAAUUUAUGCCUACAGCCUC	1123
AD-65772	A-131873.1	UUCGCUUCACCUCUGCACGUA	1078	A-131874.1	UACGUGCAGAGGUGAAGCGAAGU	1124
AD-65767	A-131871.1	UCGCUUCACCUCUGCACGUCA	1079	A-131872.1	UGACGUGCAGAGGUGAAGCGAAG	1125
AD-65763	A-131869.1	CUUCGCUUCACCUCUGCACGU	1080	A-131870.1	ACGUGCAGAGGUGAAGCGAAGUG	1126
AD-64281	A-128395.3	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	1081	A-128396.2	UAUGAGAAGGCACAGACGGGGAG	1127
AD-64311	A-128391.3	CCGUCUGUGCCUUCUCAUCUA	1082	A-128392.2	UAGAUGAGAAGGCACAGACGGGG	1128
AD-65790	A-131837.1	CCAGCACCAUGCAACUUUUUA	1083	A-131838.1	UAAAAAGUUGCAUGGUGCUGGUG	1129
AD-65761	A-131841.1	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1084	A-131842.1	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGCG	1130
AD-65786	A-131849.1	CACCAUGCAACUUUUUCACCU	1085	A-131850.1	AGGUGAAAAAGUUGCAUGGUGCU	1131
AD-65785	A-131835.1	CAAUGUCAACGACCGACCUUA	1086	A-131836.1	UAAGGUCGGUCGUUGACAUUGCA	1132
AD-65787	A-131863.1	CGCUUCACCUCUGCACGUCGA	1087	A-131864.1	UCGACGUGCAGAGGUGAAGCGAA	1133
AD-65770	A-131845.1	ACCUUGAGGCAUACUUCAAAG	1088	A-131846.1	CUUUGAAGUAUGCCUCAAGGUCG	1134
AD-65766	A-131843.1	CCGACCUUGAGGCAUACUUCA	1089	A-131844.1	UGAAGUAUGCCUCAAGGUCGGUC	1135
AD-61555	A-123521.2	GACCUUGAGGCAUACUUCAAA	1090	A-123522.2	UUUGAAGUAUGCCUCAAGGUCGG	1136

AD-65762	A-131855.1	ACCGACCUUGAGGCAUACUUA	1091	A-131856.1	UAAGUAUGCCUCAAGGUCGGUCG	1137
AD-65755	A-131827.1	UCGCAUGGAGACCACCGUGAA	1092	A-131828.1	UUCACGGUGGUCUCCAUGCGACG	1138
AD-65788	A-131811.1	UUACAUAAGAGGACUCUUGGA	1093	A-131812.1	UCCAAGAGUCCUCUUAUGUAAGA	1139
AD-65768	A-131803.1	UCUUACAUAAGAGGACUCUUA	1094	A-131804.1	UAAGAGUCCUCUUAUGUAAGACC	1140
AD-61561	A-123523.2	ACUUCAAAGACUGUUUGUUUA	1095	A-123524.2	UAAACAAACAGUCUUUGAAGUAU	1141
AD-65764	A-131801.1	UACUUCAAAGACUGUUUGUUU	1096	A-131802.1	AAACAAACAGUCUUUGAAGUAUG	1142
AD-65753	A-131799.1	AUACUUCAAAGACUGUUUGUU	1097	A-131800.1	AACAAACAGUCUUUGAAGUAUGC	1143
AD-65765	A-131817.1	UUGUUUAAAGACUGGGAGGAA	1098	A-131818.1	UUCCUCCCAGUCUUUAAACAAAC	1144
AD-65769	A-131819.1	GCAUACUUCAAAGACUGUUUA	1099	A-131820.1	UAAACAGUCUUUGAAGUAUGCCU	1145
AD-65759	A-131815.1	CAAAGACUGUUUGUUUAAAGA	1100	A-131816.1	UCUUUAAACAAACAGUCUUUGAA	1146
AD-65774	A-131831.1	AGACUGUUUGUUUAAAGACUA	1101	A-131832.1	UAGUCUUUAAACAAACAGUCUUU	1147
AD-65778	A-131807.1	GUUUGUUUAAAGACUGGGAGA	1102	A-131808.1	UCUCCCAGUCUUUAAACAAACAG	1148
AD-65773	A-131805.1	GGGGGAGGAGAUUAGAUUAAA	1103	A-131806.1	UUUAAUCUAAUCUCCUCCCCCAA	1149
AD-65789	A-131825.1	GGGGAGGAGAUUAGAUUAAAG	1104	A-131826.1	CUUUAAUCUAAUCUCCUCCCCCA	1150
AD-65783	A-131809.1	GUUGGGGGAGGAGAUUAGAUU	1105	A-131810.1	AAUCUAAUCUCCUCCCCCAACUC	1151
AD-65754	A-131813.1	UUGGGGGAGGAGAUUAGAUUA	1106	A-131814.1	UAAUCUAAUCUCCUCCCCCAACU	1152
AD-65779	A-131821.1	GGGAGGAGAUUAGAUUAAAGA	1107	A-131822.1	UCUUUAAUCUAAUCUCCUCCCCC	1153
AD-65791	A-131851.1	UUAGAUUAAAGGUCUUUGUAA	1108	A-131852.1	UUACAAAGACCUUUAAUCUAAUC	1154
AD-65760	A-131829.1	UAGAUUAAAGGUCUUUGUACU	1109	A-131830.1	AGUACAAAGACCUUUAAUCUAAU	1155
AD-65784	A-131823.1	AUUAGAUUAAAGGUCUUUGUA	1110	A-131824.1	UACAAAGACCUUUAAUCUAAUCU	1156
AD-65757	A-131853.1	GAGGAGAUUAGAUUAAAGGUA	1111	A-131854.1	UACCUUUAAUCUAAUCUCCUCCC	1157
AD-65775	A-131847.1	GGACUCUUGGACUCUCUGCAA	1112	A-131848.1	UUGCAGAGAGUCCAAGAGUCCUC	1158
AD-65780	A-131833.1	ACUCUUGGACUCUCUGCAAUA	1113	A-131834.1	UAUUGCAGAGAGUCCAAGAGUCC	1159
AD-65756	A-131839.1	AGAUUAAAGGUCUUUGUACUA	1114	A-131840.1	UAGUACAAAGACCUUUAAUCUAA	1160

Bảng 23. Trình tự sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa không cải biến của HBV dsARN

ID cặp đôi	Tên oligo có nghĩa	Trình tự có nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Tên oligo đối nghĩa	Trình tự đối nghĩa (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-65776	A-131859.1	UfsgsUfgCfaCfuUfCfGfcUfuCfaCfcUfcUfL96	1161	A-131860.1	asGfsaGfgUfgAfaGfcgaAfgUfgCfaCfascsg	1207
AD-65782	A-131877.1	UfsgsCfaCfuUfcGfCfUfuCfaCfcUfcUfgAfL96	1162	A-131878.1	usCfsaGfaGfgUfgAfagcGfaAfgUfgCfascsa	1208
AD-65792	A-131865.1	GfsusGfuGfcAfcUfUfCfgCfuUfcAfcCfuAfL96	1163	A-131866.1	usAfsgGfuGfaAfgCfgaaGfuGfcAfcAfcsgsg	1209
AD-65781	A-131861.1	CfsgsUfgUfgCfaCfUfUfcGfcUfuCfaCfcUfL96	1164	A-131862.1	asGfsgUfgAfaGfcGfaagUfgCfaCfaCfgsgsu	1210
AD-64304	A-128443.6	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuCfuAfL96	1165	A-128444.5	usAfsgAfgGfuGfaAfgcgAfaGfuGfcAfcsasc	1211
AD-65771	A-131857.1	CfscsGfuGfuGfcAfCfUfuCfgCfuUfcAfcAfL96	1166	A-131858.1	usGfsuGfaAfgCfgAfaguGfcAfcAfcGfgsusc	1212
AD-65758	A-131867.1	CfsasCfuUfcGfcUfUfUfCfaCfcUfcUfgCfaAfL96	1167	A-131868.1	usUfsgCfaGfaGfgUfgaaGfcGfaAfgUfgscsa	1213
AD-65777	A-131875.1	AfscsUfuCfgCfuUfCfAfcCfuCfuGfcAfcAfL96	1168	A-131876.1	usGfsuGfcAfgAfgGfugaAfgCfgAfaGfusgsc	1214
AD-61567	A-123525.2	GfsgsCfuGfuAfgGfCfAfuAfaAfuUfgGfuAfL96	1169	A-123526.2	usAfscCfaAfuUfuAfugcCfuAfcAfgCfcsusc	1215
AD-65772	A-131873.1	UfsusCfgCfuUfcAfCfCfuCfuGfcAfcGfuAfL96	1170	A-131874.1	usAfscGfuGfcAfgAfgguGfaAfgCfgAfasgsu	1216
AD-65767	A-131871.1	UfscsGfcUfuCfaCfCfUfcUfgCfaCfgUfcAfL96	1171	A-131872.1	usGfsaCfgUfgCfaGfaggUfgAfaGfcGfasasg	1217
AD-65763	A-131869.1	CfsusUfcGfcUfuCfAfCfcUfcU	1172	A-131870.1	asCfsgUfgCfaGfaGfgugAfaGfcGfa	1218

		fgCfaCfgUfL96			Afgsusg	
AD-64281	A-128395.3	CfscsCfcGfuCfuGfUfGfcCfuUfcUfcAfuAfL96	1173	A-128396.2	usAfsuGfaGfaAfgGfcacAfgAfcGfgGfgsasg	1219
AD-64311	A-128391.3	CfscsGfuCfuGfuGfCfCfuUfcUfcAfuCfuAfL96	1174	A-128392.2	usAfsgAfuGfaGfaAfggcAfcAfgAfcGfgsggsg	1220
AD-65790	A-131837.1	CfscsAfgCfaCfcAfUfGfcAfaCfuUfuUfuAfL96	1175	A-131838.1	usAfsaAfaAfgUfuGfcauGfgUfgCfuGfgsusg	1221
AD-65761	A-131841.1	CfsasCfcAfgCfaCfCfCfAfuGfcAfaCfuUfuUfL96	1176	A-131842.1	asAfsaAfgUfuGfcAfuggUfgCfuGfgUfgscsg	1222
AD-65786	A-131849.1	CfsasCfcAfuGfcAfAfCfuUfuUfuCfaCfcUfL96	1177	A-131850.1	asGfsgUfgAfaAfaAfguuGfcAfuGfgUfgscsu	1223
AD-65785	A-131835.1	CfsasAfuGfuCfaAfCfGfaCfcGfaCfcUfuAfL96	1178	A-131836.1	usAfsaGfgUfcGfgUfcguUfgAfcAfuUfgscsa	1224
AD-65787	A-131863.1	CfsgsCfuUfcAfcCfUfCfuGfcAfcGfuCfgAfL96	1179	A-131864.1	usCfsgAfcGfuGfcAfgagGfuGfaAfgCfgsasa	1225
AD-65770	A-131845.1	AfscsCfuUfgAfgGfCfAfuAfcUfuCfaAfaGfL96	1180	A-131846.1	csUfsuUfgAfaGfuAfugcCfuCfaAfgGfuscsg	1226
AD-65766	A-131843.1	CfscsGfaCfcUfuGfAfGfgCfaUfaCfuUfcAfL96	1181	A-131844.1	usGfsaAfgUfaUfgCfcucAfaGfgUfcGfgsusc	1227
AD-61555	A-123521.2	GfsasCfcUfuGfaGfGfCfaUfaCfuUfcAfaAfL96	1182	A-123522.2	usUfsuGfaAfgUfaUfgccUfcAfaGfgUfcsgsg	1228
AD-65762	A-131855.1	AfscsCfgAfcCfuUfGfAfgGfcAfuAfcUfuAfL96	1183	A-131856.1	usAfsaGfuAfuGfcCfucaAfgGfuCfgGfuscsg	1229
AD-65755	A-131827.1	UfscsGfcAfuGfgAfGfAfcCfaCfcGfuGfaAfL96	1184	A-131828.1	usUfscAfcGfgUfgGfucuCfcAfuGfcGfascsg	1230
AD-65788	A-131811.1	UfsusAfcAfuAfaGfAfGfgAfcUfcUfuGfgAfL96	1185	A-131812.1	usCfscAfaGfaGfuCfcucUfuAfuGfuAfasgsa	1231

AD-65768	A-131803.1	UfscsUfuAfcAfuAfAfGfaGfgA fcUfcUfuAfL96	1186	A-131804.1	usAfsaGfaGfuCfcUfcuuAfuGfuAfa Gfascsc	1232
AD-61561	A-123523.2	AfscsUfuCfaAfaGfAfCfuGfuU fuGfuUfuAfL96	1187	A-123524.2	usAfsaAfcAfaAfcAfgucUfuUfgAfa Gfusasu	1233
AD-65764	A-131801.1	UfsasCfuUfcAfaAfGfAfcUfgU fuUfgUfuUfL96	1188	A-131802.1	asAfsaCfaAfaCfaGfucuUfuGfaAfg Ufasusg	1234
AD-65753	A-131799.1	AfsusAfcUfuCfaAfAfGfaCfuG fuUfuGfuUfL96	1189	A-131800.1	asAfscAfaAfcAfgUfcuuUfgAfaGfu Afusgsc	1235
AD-65765	A-131817.1	UfsusGfuUfuAfaAfGfAfcUfg GfgAfgGfaAfL96	1190	A-131818.1	usUfscCfuCfcCfaGfucuUfuAfaAfc Afasasc	1236
AD-65769	A-131819.1	GfscsAfuAfcUfuCfAfAfaGfaC fuGfuUfuAfL96	1191	A-131820.1	usAfsaAfcAfgUfcUfuugAfaGfuAfu Gfcscsu	1237
AD-65759	A-131815.1	CfsasAfaGfaCfuGfUfUfuGfuU fuAfaAfgAfL96	1192	A-131816.1	usCfsuUfuAfaAfcAfaacAfgUfcUfu Ufgsasa	1238
AD-65774	A-131831.1	AfsgsAfcUfgUfuUfGfUfuUfa AfaGfaCfuAfL96	1193	A-131832.1	usAfsgUfcUfuUfaAfacaAfaCfaGfu Cfususu	1239
AD-65778	A-131807.1	GfsusUfuGfuUfuAfAfAfgAfc UfgGfgAfgAfL96	1194	A-131808.1	usCfsuCfcCfaGfuCfuuuAfaAfcAfa Afcsasg	1240
AD-65773	A-131805.1	GfsgsGfgGfaGfgAfGfAfuUfa GfaUfuAfaAfL96	1195	A-131806.1	usUfsuAfaUfcUfaAfucuCfcUfcCfc Cfcsasa	1241
AD-65789	A-131825.1	GfsgsGfgAfgGfaGfAfUfuAfg AfuUfaAfaGfL96	1196	A-131826.1	csUfsuUfaAfuCfuAfaucUfcCfuCfc Cfcscsa	1242
AD-65783	A-131809.1	GfsusUfgGfgGfgAfGfGfaGfa UfuAfgAfuUfL96	1197	A-131810.1	asAfsuCfuAfaUfcUfccuCfcCfcCfa Afcsusc	1243
AD-65754	A-131813.1	UfsusGfgGfgGfaGfGfAfgAfu UfaGfaUfuAfL96	1198	A-131814.1	usAfsaUfcUfaAfuCfuccUfcCfcCfc Afascsu	1244
AD-65779	A-131821.1	GfsgsGfaGfgAfgAfUfUfaGfaU	1199	A-131822.1	usCfsuUfuAfaUfcUfaauCfuCfcUfc	1245

		fuAfaAfgAfL96			Cfcscsc	
AD-65791	A-131851.1	UfsusAfgAfuUfaAfAfGfgUfc UfuUfgUfaAfL96	1200	A-131852.1	usUfsaCfaAfaGfaCfcuuUfaAfuCfu Afasusc	1246
AD-65760	A-131829.1	UfsasGfaUfuAfaAfGfGfuCfuU fuGfuAfcUfL96	1201	A-131830.1	asGfsuAfcAfaAfgAfccuUfuAfaUfc Ufasasu	1247
AD-65784	A-131823.1	AfsusUfaGfaUfuAfAfAfgGfuC fuUfuGfuAfL96	1202	A-131824.1	usAfscAfaAfgAfcCfuuuAfaUfcUfa Afuscsu	1248
AD-65757	A-131853.1	GfsasGfgAfgAfuUfAfGfaUfu AfaAfgGfuAfL96	1203	A-131854.1	usAfscCfuUfuAfaUfcuaAfuCfuCfc Ufcscsc	1249
AD-65775	A-131847.1	GfsgsAfcUfcUfuGfGfAfcUfcU fcUfgCfaAfL96	1204	A-131848.1	usUfsgCfaGfaGfaGfuccAfaGfaGfu Cfcsusc	1250
AD-65780	A-131833.1	AfscsUfcUfuGfgAfCfUfcUfcU fgCfaAfuAfL96	1205	A-131834.1	usAfsuUfgCfaGfaGfaguCfcAfaGfa Gfuscsc	1251
AD-65756	A-131839.1	AfsgsAfuUfaAfaGfGfUfcUfuU fgUfaCfuAfL96	1206	A-131840.1	usAfsgUfaCfaAfaGfaccUfuUfaAfu Cfusasa	1252

Sàng lọc liều đơn của các cấu trúc kép này được thực hiện trong tế bào Cos7 ở 1 nm và 50 nm sử dụng thử nghiệm Dual-Glo® Luxiferaza được mô tả ở trên. Các kết quả thử nghiệm được cung cấp trong Bảng 24.

Bảng 24. Sàng lọc liều đơn của HBV sử dụng Thử nghiệm Dual-Glo Luxiferaza®

ID cấu trúc kép	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
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

Dựa trên các thử nghiệm này, tác nhân ARNi nhắm đích năm vị trí trong HBV X ORF (nucleotit 1551, 1577, 1580, 1806, và 1812 có Mã truy cập GenBank số NC_003977.1 được chonjd để tạo ra sự tối ưu hóa và các tác nhân bổ sung được thiết kế và được tổng hợp. Các tác nhân bổ sung này được đánh giá trong các thử nghiệm *trong ống nghiệm* như được mô tả ở trên. Danh mục chi tiết của các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa bổ sung không cải biến nhắm đích HBV X ORF được thể hiện trong Bảng 25. Danh mục chi tiết của các trình tự của sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa bổ sung cải biến nhắm đích HBV X ORF được thể hiện trong Bảng 26.

Các tác nhân iARN này cũng được đánh gái về tính hiệu quả *trong cơ thể* bằng cách sử dụng mô hình chuột AAV-HBV (xem, *ví dụ,*Yang, *et al.* (2014) *Cell and Mol Immunol* 11:71). Mô hình chuột này thể hiện virut huyết HBV duy trì sau khi nhiễm virut liên quan đến adeno tái tổ hợp (AAV) mang bộ gen của HBV sao chép. Biểu hiện của gen HBV ở gan của các chuột này giả nhiễm HBV ở người và các chuột thể hiện viêm gan và tổn thương gan đáng kể, được thể hiện bởi các mức ALT tăng, xơ hóa và nhiễm mỡ.

Các chuột AAV-HBV này được dùng dưới da liều 3 mg/kg đơn AD-66808, AD-66809, AD-66810, AD-66811, AD-66812, AD-66813, AD-66814, AD-66815, AD-66816, và AD-66817 và mức HBsAg được xác định trong huyết thanh của động vật trước liều, và vào ngày 14/15 sau liều. Các kết quả của của các thử nghiệm này được cung cấp trên Hình 2 và Bảng 27 và chứng minh rằng các mức huyết thanh của HBsAg

được giảm sau khi chỉ dùng các tác nhân này. Bảng 27 còn cung cấp các kết quả của sàng lọc liều đơn trong tế bào Cos7 được biến nạp với HBV iARN được chỉ định sử dụng thử nghiệm Dual-Glo® Luxiferaza, như được mô tả ở trên, cho cùng tác nhân ARNi. Dữ liệu được thể hiện là phần trăm của mARN còn lại so với đối chứng âm ở 24 giờ.

Bảng 25. Trình tự có nghĩa và đối nghĩa không cải biến của HBV X ORF.

ID cấu trúc kép	Trình tự có nghĩa không cải biến (5' đến 3')	SEQ ID NO:	Trình tự đối nghĩa không cải biến (5' đến 3')	SEQ ID NO:
AD-66808	GUCUGUGCCUUCUCAUCUA	1253	UAGAUGAGAAGGCACAGACUU	1263
AD-66809	GUCUGUGCCUUCUCAUCUA	1254	UAGAUGAGAAGGCACAGACUU	1264
AD-66810	GUGUGCACUUCGCUUCACA	1255	UGUGAAGCGAAGUGCACACUU	1265
AD-66811	GUGUGCACUUCGCUUCACA	1256	UGUGAAGCGAAGUGCACACUU	1266
AD-66812	UGUGCACUUCGCUUCACCUCU	1257	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACAUU	1267
AD-66813	UGUGCACUUCGCUUCACCUCU	1258	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACAUU	1268
AD-66814	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1259	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGUU	1269
AD-66815	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1260	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGUU	1270
AD-66816	CACCAUGCAACUUUUUCACCU	1261	AGGUGAAAAAGUUGCAUGGUGUU	1271
AD-66817	CACCAUGCAACUUUUUCACCU	1262	AGGUGAAAAAGUUGCAUGGUGUU	1272

Bảng 26. Trình tự có nghĩa và đối nghĩa cải biến của HBV X ORF.

ID cấu trúc kép	Trình tự có nghĩa Cải biến (5’ đến 3')	SEQ ID NO:	Trình tự đối nghĩa cải biến (5’ đến 3')	SEQ ID NO:
AD-66808	gsuscuGfuGfCfCfuucucaucuaL96	1273	usAfsgauGfaGfAfaggcAfcAfgacsusu	1283
AD-66809	gsuscuGfuGfCfCfuucucaucuaL96	1274	UfsAfsgauGfaGfAfaggcAfcAfgacsusu	1284
AD-66810	gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96	1275	usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	1285
AD-66811	gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96	1276	UfsGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	1286
AD-66812	usgsugcaCfuUfCfGfcuucaccucuL96	1277	asGfsaggUfgAfAfgcgaAfgUfgcacasusu	1287
AD-66813	usgsugcaCfuUfCfGfcuucaccucuL96	1278	AfsGfsaggUfgAfAfgcgaAfgUfgcacasusu	1288
AD-66814	csasccagCfaCfCfAfugcaacuuuuL96	1279	asAfsaagUfuGfCfauggUfgCfuggugsusu	1289
AD-66815	csasccagCfaCfCfAfugcaacuuuuL96	1280	AfsAfsaagUfuGfCfauggUfgCfuggugsusu	1290
AD-66816	csasccauGfcAfAfCfuuuuucaccuL96	1281	asGfsgugAfaAfAfaguuGfcAfuggugsusu	1291
AD-66817	csasccauGfcAfAfCfuuuuucaccuL96	1282	AfsGfsgugAfaAfAfaguuGfcAfuggugsusu	1292

Bảng 27.

Vị trí (# vRNA[1])	ID cấu trúc kép	Trong ống nghiệm IC_{50} Luc HBV (nM)	Log_{10} HBsAg KD Trong cơ thể @3 mg/kg
1551 (4)	AD-66808	**0,187**	**2,4**
	AD-66809	**0,014**	**1,46**
1577 (4)	AD-66810	**0,290**	**1,7**
	AD-66811	**0,029**	**1,3**
1580 (4)	AD-66812	**0,795**	**2,19**
	AD-66813	**0,074**	**>>1,14**
1806 (4)	AD-66814	**0,0002**	**1,5**
	AD-66815	**0,0001**	**>>1,56**
1812 (4)	AD-66816	**0,047**	**1,61**
	AD-66817	**0,0001**	**1,60**

[1]Số ARN virut bị câm

Ví dụ 6. Sàng lọc *trong cơ thể* cấu trúc kép siARN

Tập con của các tác nhân iARN dẫn đầu được đánh giá về tính hiệu quả *trong cơ thể* sử dụng mô hình chuột AAV-HBV được mô tả ở trên. Chuột AAV-HBV được dùng liều đơn 3 mg/kg của AD-66019, AD-65375, AD-65407, AD-65377, AD-66111, AD-65421, hoặc AD-66110 và mức HBsAg được xác định trong huyết thanh của động vật trước liều, và vào ngày 5 và 10 sau liều. Về đối chứng, chuột AAV-HBV được dùng liều 3 mg/kg của dsARN nhắm đích transtherytin chuột/chuột nhắt(mrTTR). Các kết quả của các thử nghiệm này ddowcj thể hiện trên Hình 3 và chứng minh rằng các mức huyết thanh của HBsAg giảm đi sau khi dùng liều đơn của các tác nhân này.

Hình 4 là đồ thị mô tả phần trăm của HBsAg trước liều còn lại vào ngày 5 và 10 trong các động vật này sau khi dùng liều đơn 3 mg/kg cũng được đánh giá. Các kết quả của của các thử nghiệm này được thể hiện trên Hình 4. Hình 4 cũng mô tả phần trăm của HBsAg còn lại vào ngày 10 sau liều so với phần trăm của HBsAG còn lại vào ngày 10 sau liều ở động vật được dùng 3 mg/kg của dsARN đối chứng nhắm đích transtherytin chuột/chuột nhắt(mrTTR).

Dựa trên, ít nhất một phần, các kết quả các thử nghiệm *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể* được mô tả ở trên, AD-65403, mà làm câm 3 HBV ARN, và AD-66810, mà làm câm gen X, được chọn làm ứng viên thuốc (DC) để dùng trong liệu pháp đơn hoặc trong liệu pháp kết hợp.

Hình 5 chứng minh rằng, trong mô hình chuột AAV-HBV nhiễm HBV, liều đơn 3 mg/kg của AD-65403 thu được sự giảm thiểu hiệu quả và đặc hiệu HBsAg. Cụ thể là, liều đơn 3 mg/kg của AD-65403 đạt được đến 3,9 $\log_{10}$ giảm mức HBsAg, với sự giảm HBsAg trung bình bằng 1,8 $\log_{10}$ 5-10 ngày sau liều đơn.

Hình 6A và 6B chứng minh rằng, trong mô hình chuột nhiễm AAV-HBV, liều đơn dưới da 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, hoặc 9 mg/kg của AD-66810 thu được sự giảm thiểu hiệu quả và đặc hiệu HBsAg, đặc biệt ở các liều cao hơn của AD-66810. Phần trăm giảm HBsAg trong huyết thanh được thể hiện trên thang chuẩn trên Hình 6A và trên thang $\log_{10}$ trên Hình 6B. Hình 7 chứng minh rằng, trong mô hình chuột nhiễm AAV-HBV, AD-66810 được dùng thành liều ba lần mỗi tuần dưới da 3 mg/kg, thu được sự giảm thiểu hiệu quả và đặc hiệu HBsAg trong khoảng thời gian dài hơn 4 tháng.

Ví dụ 7. Điều trị nhiễm HBV kết hợp với các tác nhân nhắm đích HBV

Tập con của các tác nhân iARN theo sáng chế được đánh giá về tính hiệu quả *trong cơ thể* sử dụng mô hình chuột AAV-HBV được mô tả ở trên. Chuột AAV-HBV được dùng một hoặc nhiều liều AD-65403 và AD-66810, hoặc một mình hoặc kết hợp với liều khác. Chế độ liều đơn ví dụ bao gồm tổng liều đơn 3 mg/kg iARN của AD-65403, AD-66810, hoặc kết hợp AD-65403 và AD-66810 (*tức là*, 1,5 mg/kg mỗi tác nhân ARNi cho tổng số 3 mg/kg ARNi dùng là hỗn hợp hoặc là hai liều riêng); hoặc

tổng liều đơn của 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, hoặc 9 mg/kg tác nhân ARNi của AD-65403, AD-66810, hoặc kết hợp của AD-65403 và AD-66810. Chế độ đa liều ví dụ bao gồm, ví dụ, các liều ba lần mỗi tuần, một lần mỗi tuần sử dụng bất kỳ trong số các mức liều dùng được đề xuất trong chế độ liều đơn ví dụ. Tác nhân iARN đối chứng thích hợp cũng được dùng làm đối chứng như đã biết trong lĩnh vực.

Mức HBsAg được xác định trong huyết thanh của động vật trước liều, và ở các khoảng cách định trước sau liều, *ví dụ*, mỗi năm ngày sau liều đến khi mức HBsAg trở lại đường cơ sở đối với tất cả động vật. Dùng AD-65403, AD-66810, hoặc kết hợp của AD-65403 và AD-66810 tạo ra giảm thiểu kéo dài và đặc hiệu của huyết thanh HBsAg.

Ví dụ 8. Điều trị nhiễm HDV bằng tác nhân iARN nhắm đích Virut viêm gan siêu vi B

Virut viêm gan đenta (HDV) là virut ARN có khuyết điểm mà cần sự trợ giúp của HBV cho sao chép của nó và lắp ghép của virut mới. Do đó, HDV chỉ lây nhiễm khi có nhiễm HBV hoạt tính. Bộ gen HDV chỉ chứa một khung đọc mở được biến nạp hoạt tính mà mã hóa hai dạng đồng phân của kháng nguyên virut viêm gan đenta. Các cải biến sau dịch mã của các kháng nguyên đenta nhỏ và lớn (S-HDAg và L-HDAg) tham gia vào quá trình phosphoryl hóa và isoprenyl hóa tương ứng tạo cho các kháng nguyên của chúng các đặc tính đặc hiệu của cúng. Điều trị hiệu quả HBV sẽ còn cải thiện việc nhiễm HDV.

Mô hình tinh tinh mắc HDV là đã biết. Tập hợp con của tác nhân iARN theo sáng chế được đánh giá về tính hiệu quả *trong cơ thể* bằng cách sử dụng mô hình tinh tinh nhiễm HDV hoặc mô hình thích hợp khác nhiễm HDV. Tinh tinh bị nhiễm HDV được dùng một hoặc nhiều liều AD-65403 và AD-66810, hoặc là một mình hoặc kết hợp với nhau. Chế độ dùng ví dụ bao gồm tổng liều đơn bằng 3 mg/kg tác nhân iARN AD-65403, AD-66810, hoặc kết hợp của AD-65403 và AD-66810 (*tức là*, 1,5 mg/kg mỗi tác nhân ARNi cho tổng số 3 mg/kg tác nhân ARNi được dùng làm hỗn hợp trộn lẫn hoặc hoặc hai liều riêng); hoặc tổng liều đơn bằng 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, hoặc 9 mg/kg tác nhân ARNi AD-65403, AD-66810, hoặc kết hợp của AD-65403 và AD-66810. Chế độ đa liều ví dụ bao gồm, ví dụ, liều ba lần mỗi tuần, một lần mỗi tuần sử

dụng bất kỳ trong số các mức liều được đề xuất trong chế độ đơn liều ví dụ. iARN đối chứng thích hợp cũng được dùng làm đối chứng như đã biết trong lĩnh vực.

Mức một hoặc nhiều S-HDAg, L-HDAg, và HDV RNA, tùy ý kết hợp với HBsAg, được xác định trong huyết thanh của động vật trước liều và ở các khoảng cách định trước sau liều, *ví dụ*, mỗi năm ngày để theo dõi các mức kháng nguyên hoặc ARN. Administration of AD-65403, AD-66810, hoặc a combination of AD-65403 và AD-66810 tạo ra giảm thiểu kéo dài và đặc hiệu huyết thanh HBsAg tạo ra cải thiện HDV như chứng minh bởi, ví dụ, sự giảm đáng kể về số liệu trong một hoặc nhiều S-HDAg, L-HDAg, và HDV RNA. Các kết quả này chứng minh rằng việc dùng một hoặc cả hai AD-65403 và AD-66810 là hiệu quả trong điều trị HDV.

GIÁ TRỊ TƯƠNG ĐƯƠNG

Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng, hoặc có thể xác định bằng cách sử dụng không nhiều hơn các thử nghiệm thông thường, nhiều giá trị tương đương với các phương án cụ thể và phương pháp được mô tả ở đây. Các giá trị tương đương này được bao hàm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các đơn liên quan

Đơn xin hưởng quyền ưu tiên theo Đơn tạm thời Mỹ, 62/077,799, nộp ngày 10 tháng 11 năm 2014, và Đơn tạm thời Mỹ, 62/137,464, nộp ngày 24 tháng 3 năm 2015. Toàn bộ nội dung của mỗi trong số các đơn sáng chế trên được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Đơn cũng xin hưởng quyền ưu tiên theo Đơn tạm thời Mỹ, 62/077,672, nộp ngày 10 tháng 11 năm 2014, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Đơn liên quan đến Đơn sáng chế quốc tế, PCT/US2015/XXXXX, tên sáng chế là "Chế phẩm iARN của virut viêm gan D (HDV) và phương pháp sử dụng chúng," nộp ngày 10 tháng 11 năm 2015, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Danh mục trình tự

Sáng chế bao gồm Danh mục trình tự được bổ sung trực tuyến theo định dạng ASCII và được kết hợp ở đây để tham khảo. Bản sao ASCII này, được tạo ngày 5 tháng 11 năm 2015, được đặt tên là 121301-02320_SL.txt và có kích thước 385,791 byte.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tác nhân ARNi sợi kép để ức chế sự biểu hiện của virut viêm gan siêu vi B (HBV) trong tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi kép này bao gồm sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa tạo thành vùng sợi kép,

trong đó sợi có nghĩa này bao gồm 5'-GUGUGCACUUCGCUUCACA-3' (SEQ ID NO:39), và sợi đối nghĩa này bao gồm 5'-UGUGAAGCGAAGUGCACACUU-3' (SEQ ID NO:40),

trong đó gần như tất cả các nucleotit của sợi có nghĩa này và gần như tất cả các nucleotit của sợi đối nghĩa này là nucleotit cải biến,

trong đó sợi có nghĩa này được liên hợp với phối tử được gắn ở đầu 3', và

trong đó phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn qua liên kết nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

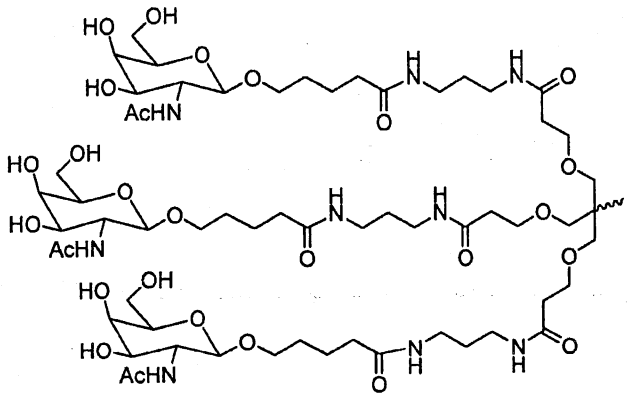
2. Tác nhân ARNi sợi kép theo điểm 1, trong đó tất cả các nucleotit của sợi có nghĩa và tất cả các nucleotit của sợi đối nghĩa là nucleotit cải biến.

3. Tác nhân ARNi sợi kép theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm deoxy-nucleotit, nucleotit deoxy thymin ở đầu 3' (dT), nucleotit được cải biến 2'-O-metyl, nucleotit được cải biến 2'-flo, nucleotit được cải biến 2'-deoxy, nucleotit bị khóa, nucleotit không bị khóa, nucleotit hạn chế cấu trúc, etyl nucleotit ở trạng thái liên kết, nucleotit không phải bazơ, nucleotit được cải biến 2'-amino, nucleotit được cải biến 2'-O-alyl, nucleotit được cải biến 2'-C-alkyl, nucleotit được cải biến 2'-metoxyetyl, nucleotit được cải biến 2'-O-alkyl, morpholino nucleotit, phosphoamidat, nucleotit chứa bazơ không có trong tự nhiên, nucleotit được cải biến tetrahydropyran, nucleotit được cải biến 1,5-anhydrohexitol, nucleotit được cải biến xyclohexenyl, nucleotit bao gồm nhóm phosphothioat, nucleotit bao gồm nhóm metylphosphonat, nucleotit bao gồm 5'-phosphat, và nucleotit bao gồm nhóm bắt chước 5'-phosphat.

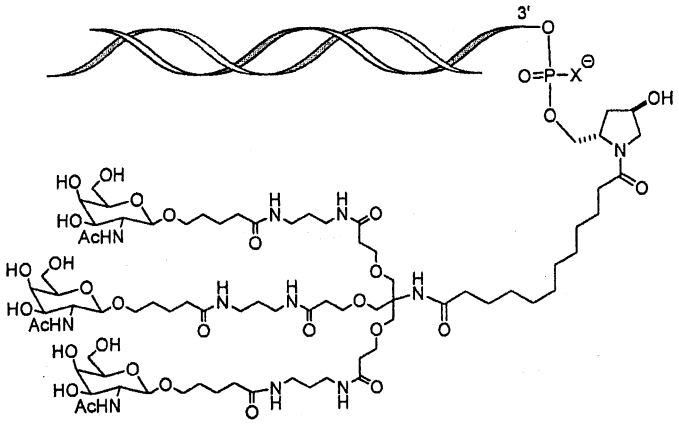
4. Tác nhân ARNi sợi kép theo điểm 3, trong đó nhóm bắt chước 5'-phosphat là 5'-vinyl phosphat (5'-VP).

5. Tác nhân ARNi sợi kép theo điểm 1, trong đó sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucaca-3' (SEQ ID NO:41) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID NO:42), trong đó a, g, c, và u lần lượt là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, 2'-OMe G, 2'-OMe C, và 2'-OMe U; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt là 2'-flo A, 2'-flo C, 2'-flo G, và 2'-flo U; và s là liên kết phosphothioat.

6. Tác nhân ARNi sợi kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phối tử là:



7. Tác nhân ARNi sợi kép theo điểm 6, trong đó tác nhân ARNi này được liên hợp với phối tử như được thể hiện trong sơ đồ dưới đây:



trong đó X là O hoặc S.

8. Tác nhân ARNi sợi kép theo điểm 1, trong đó sợi có nghĩa bao gồm 5'-gsusguGfcAfCfUfucgcuucacaL96-3' (SEQ ID NO:1275) và sợi đối nghĩa bao gồm 5'-

usGfsugaAfgCfG-faaguGfcAfcacsusu-3' (SEQ ID NO:1285), trong đó a, g, c và u lần lượt là 2'-O-metyl (2'-OMe) A, 2'-OMe G, 2'-OMe C, và 2'-OMe U; Af, Cf, Gf, và Uf lần lượt là 2'-flo A, 2'-flo C, 2'-flo G, và 2'-flo U; s là liên kết phosphothioat; và L96 là N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoyl)]-4-hydroxyprolinol.

9. Tế bào chứa tác nhân ARNi sợi kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.

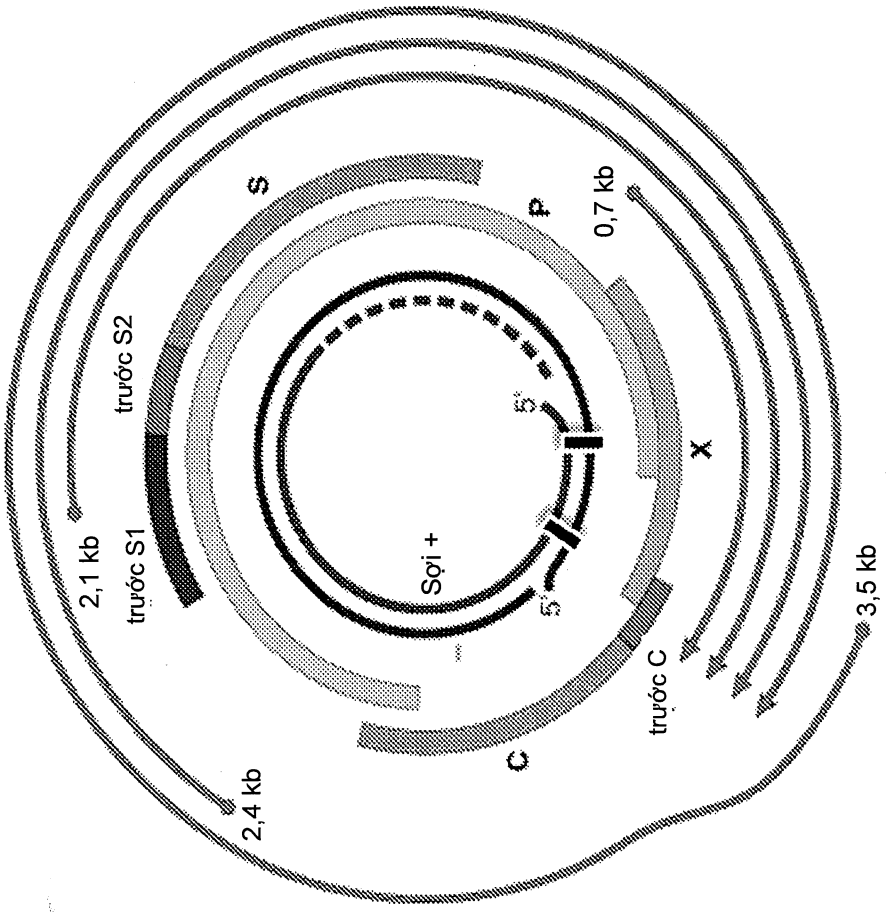
10. Dược phẩm chứa (a) tác nhân ARNi sợi kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, và (b) dung dịch không được đệm hoặc dung dịch đệm.

11. Phương pháp in vitro để ức chế sự biểu hiện gen của virut viêm gan siêu vi B (HBV) hoặc sự sao chép của HBV trong tế bào, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

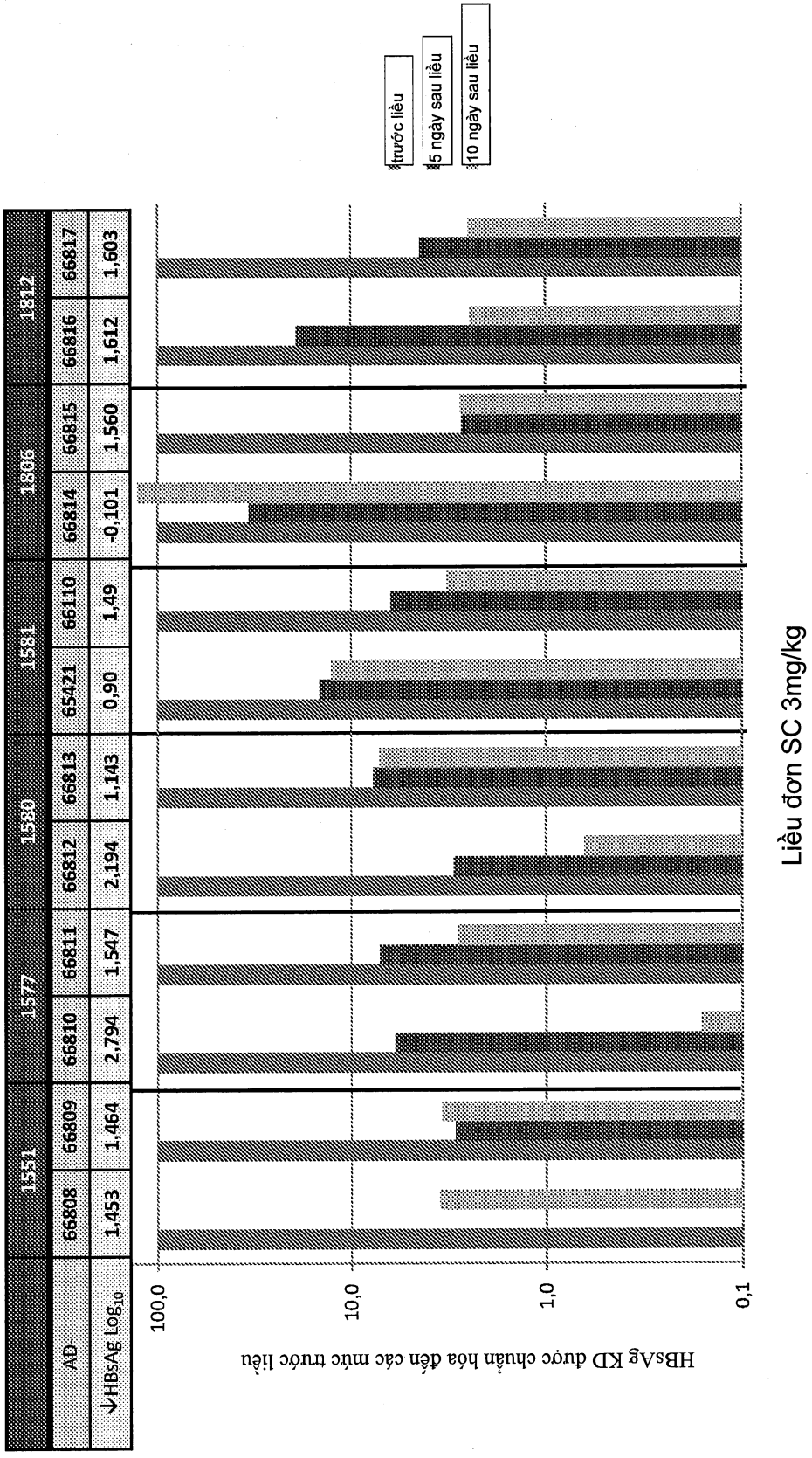
(a) cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi sợi kép theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc dược phẩm theo điểm 10; và

(b) duy trì tế bào tạo thành ở bước (a) trong khoảng thời gian đủ để thu được sự thoái biến phiên mã mARN của gen HBV, nhờ đó ức chế sự biểu hiện hoặc sự sao chép của gen HBV trong tế bào.

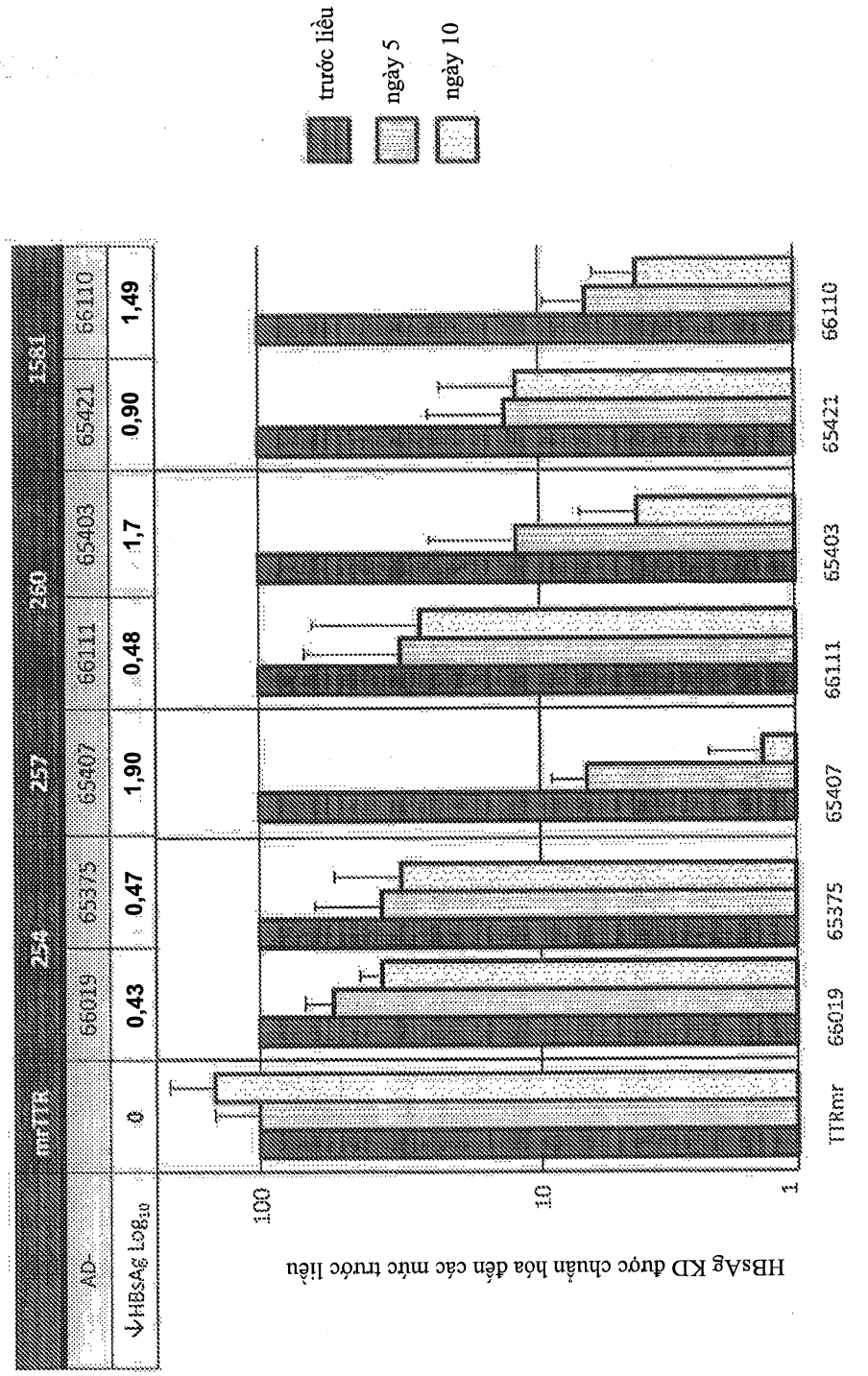
12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó sự biểu hiện gen HBV hoặc sự sao chép của HBV được ức chế bởi ít nhất khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 98% hoặc khoảng 100%.



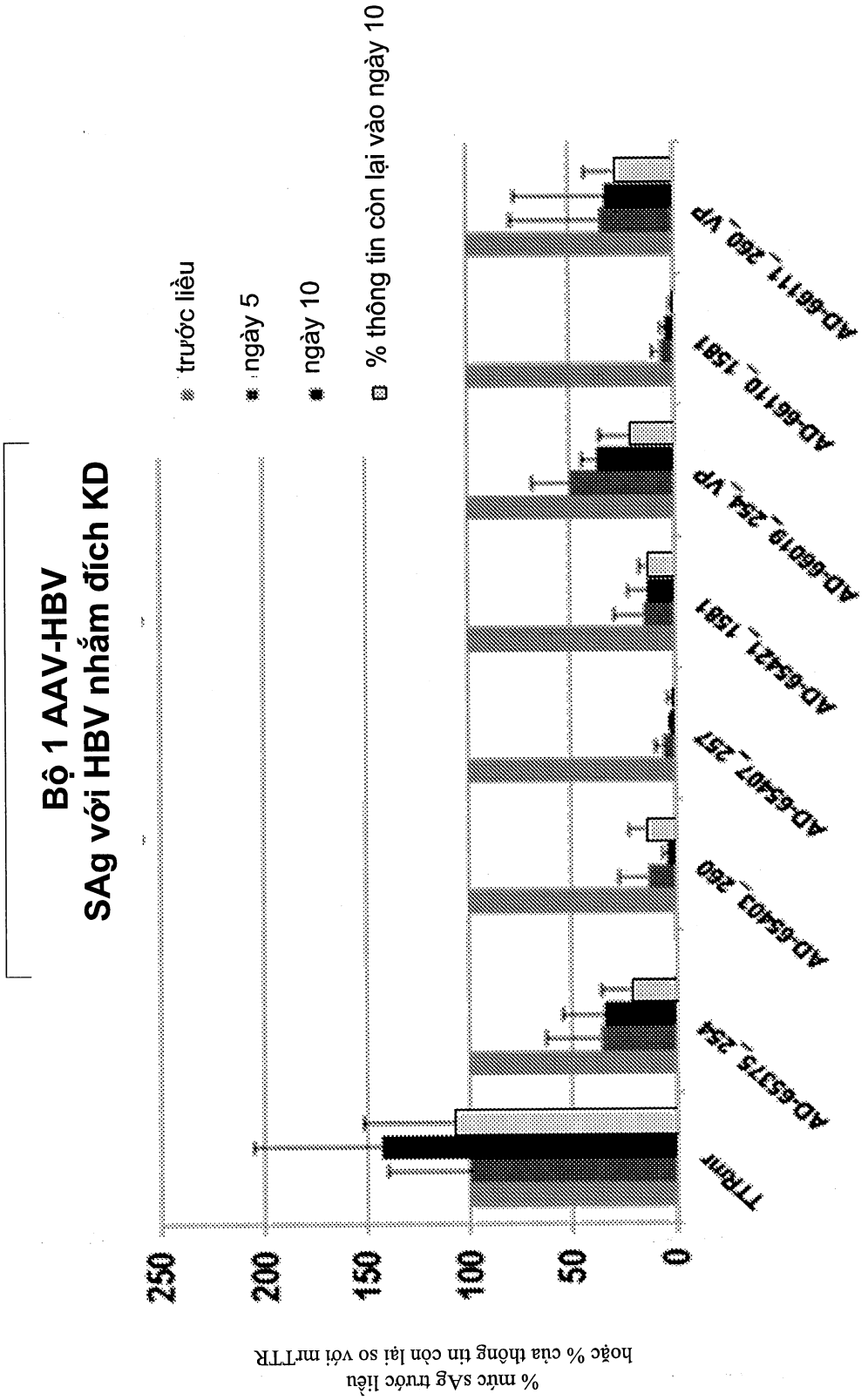
Hình 1


AD
↓HBsAg Log10
66808
1,453
66809
1,464
66810
2,794
66811
1,547
66812
2,194
66813
1,143
65421
0,90
66110
1,49
66814
-0,101
66815
1,560
66816
1,612
66817
1,603
1551
1577
1580
1581
1806
1812
trước liều
5 ngày sau liều
10 ngày sau liều
100,0
10,0
1,0
0,1
HBsAg KD được chuẩn hóa đến các mức trước liều
Liều đơn SC 3mg/kg

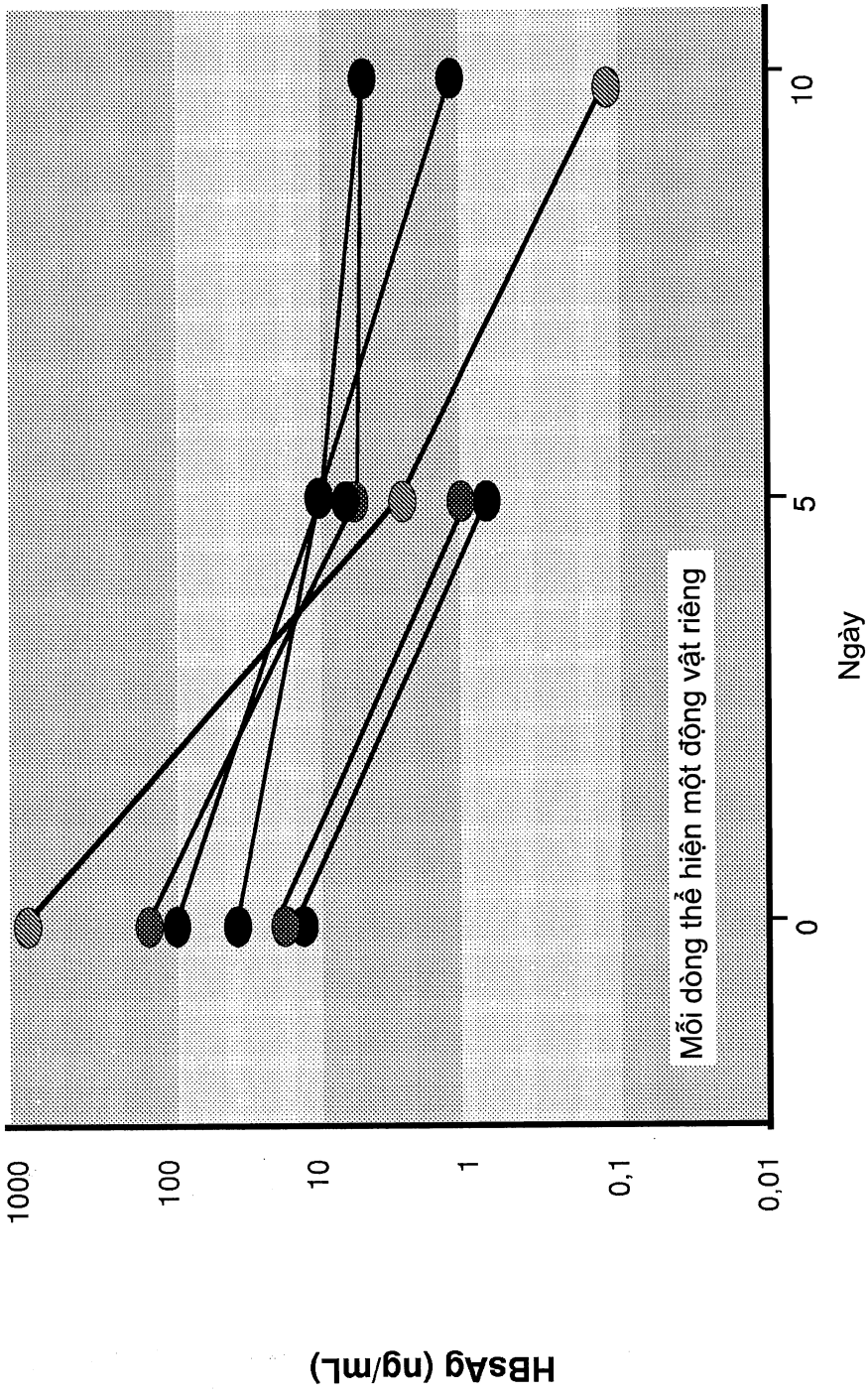
Hình 2


trước liều
ngày 5
ngày 10
HBsAg KD được chuẩn hóa đến các mức trước liều
100
10
1
TTRmr
66019
65375
65407
66111
65403
65421
66110
Liều đơn SC 3mg/kg
AD-
↓HBsAg Log10
mTTR
0
0,43
0,47
1,90
0,48
1,7
0,90
1,49
254
257
260
1531

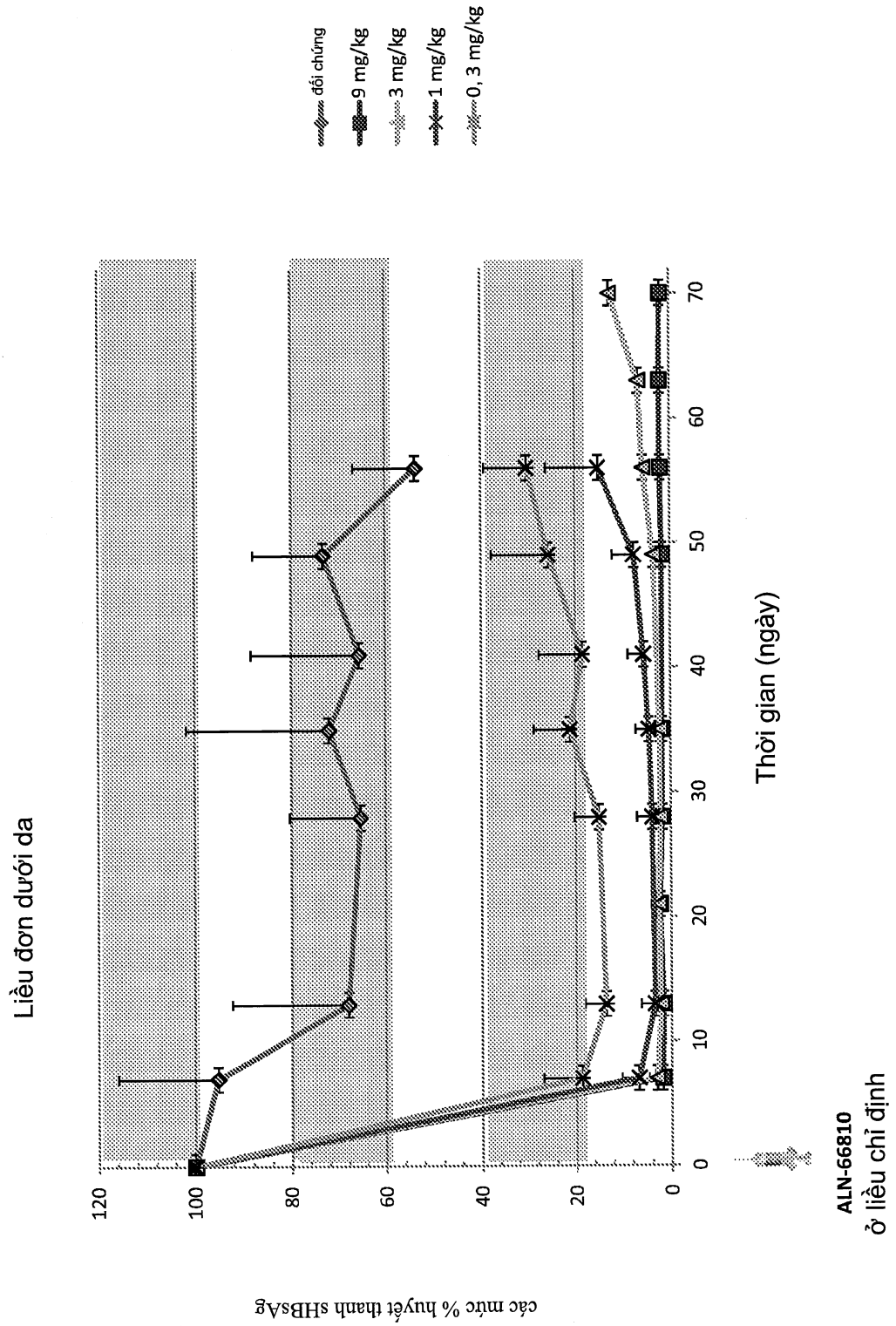
Hình 3


Bộ 1 AAV-HBV
SAg với HBV nhắm đích KD
trước liều
ngày 5
ngày 10
% thông tin còn lại vào ngày 10
% mức sAg trước liều
hoặc % của thông tin còn lại so với mrTTR
250
200
150
100
50
0
TTRmr
AD-65375_25A
AD-65402_280
AD-65407_25T
AD-65421_15B1
AD-66019_25A_VP
AD-66110_15B1
AD-66111_260_VP

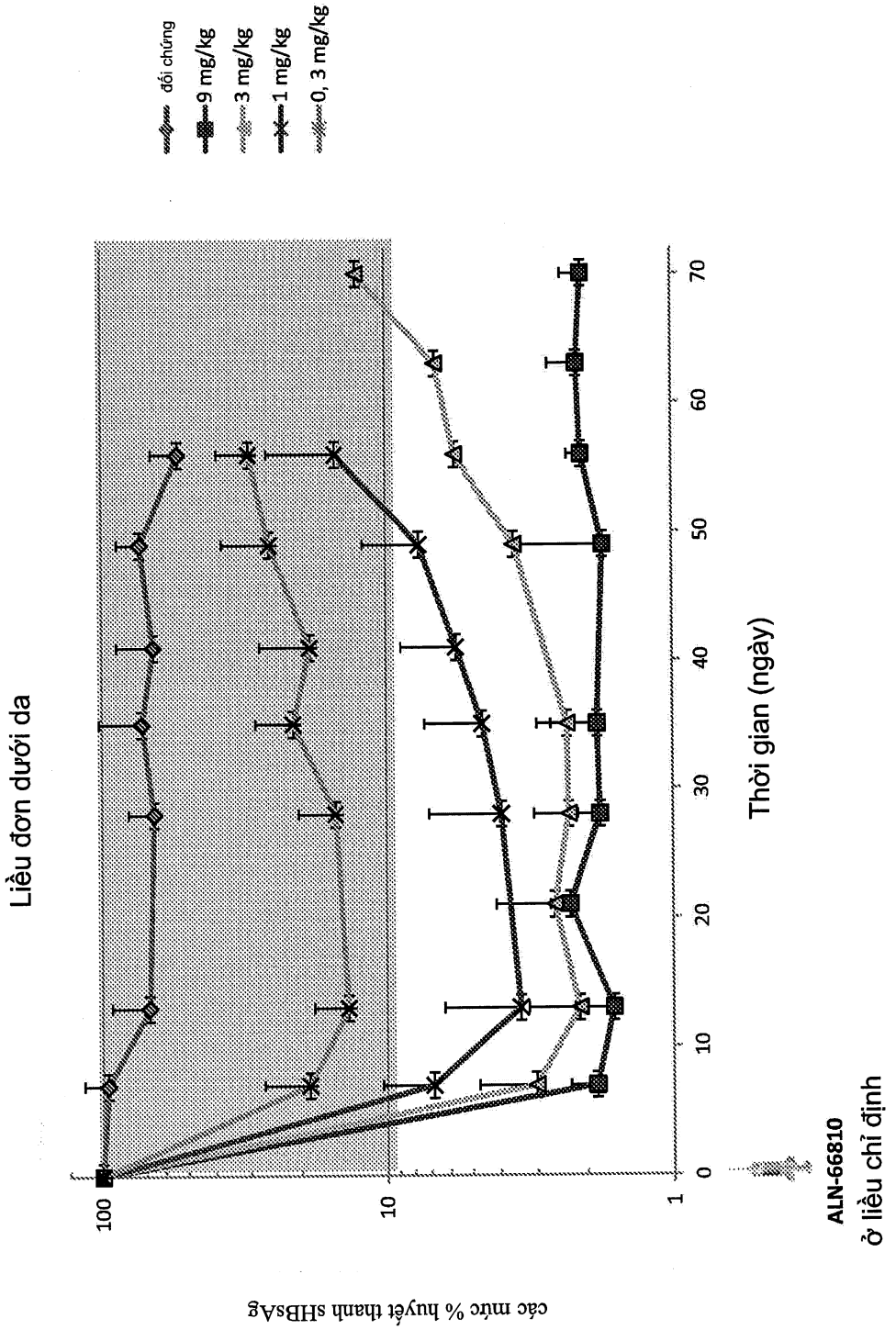
Hình 4


HBsAg (ng/mL)
1000
100
10
1
0,1
0,01
0
5
10
Ngày
Mỗi dòng thể hiện một động vật riêng

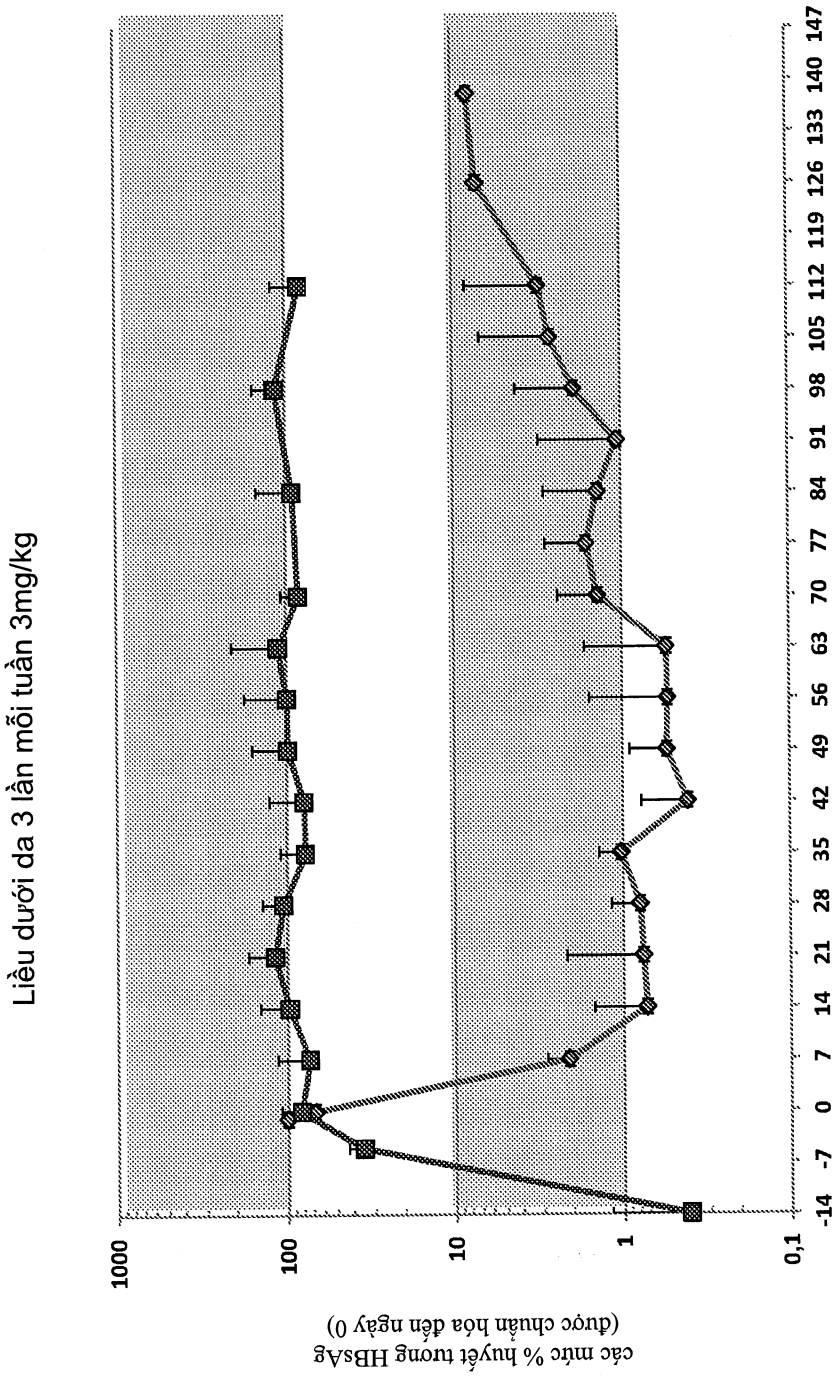
Hình 5


đối chứng
9 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
0, 3 mg/kg
Liều đơn dưới da
các mức % huyết thanh sHBsAg
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
Thời gian (ngày)
ALN-66810
ở liều chỉ định

Hình 6A


đối chứng
9 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
0, 3 mg/kg
Liều đơn dưới da
các mức % huyết thanh sHBsAg
100
10
1
0
10
20
30
40
50
60
70
Thời gian (ngày)
ALN-66810
ở liều chỉ định

Hình 6B


Liều dưới da 3 lần mỗi tuần 3mg/kg
các mức % huyết trong HBsAg
(được chuẩn hóa đến ngày 0)
1000
100
10
1
0,1
-14 -7 0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119 126 133 140 147
Thời gian (ngày)
AAV-HBV
10^11 VG
ALN-66810
3 mg/kg
qwk x3, SC

Hình 7

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> TÁC NHÂN ARNi SỢI KÉP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA TÁC NHÂN ARNi SỢI KÉP NÀY

<130> 121301-02320

<140>
<141>

<150> 62/077,799
<151> 2014-11-10

<150> 62/077,672
<151> 2014-11-10

<150> 62/137,464
<151> 2015-03-24

<160> 1292

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 3215
<212> ADN
<213> Virut viêm gan siêu vi B

<400> 1
ctccacaaca ttccaccaag ctctgctaga tcccagagtg aggggcctat attttcctgc 60

tggtggctcc agttccggaa cagtaaaccc tgttccgact actgcctcac ccatatcgtc 120

aatcttctcg aggactgggg accctgcacc gaacatggag agcacaacat caggattcct 180

aggacccctg ctcgtgttac aggcggggtt tttcttgttg acaagaatcc tcacaatacc 240

acagagtcta gactcgtggt ggacttctct caattttcta gggggagcac ccacgtgtcc 300

tggccaaaat tcgcagtccc caacctccaa tcactcacca acctcttgtc ctccaacttg 360

tcctggctat cgctggatgt gtctgcggcg ttttatcata ttcctcttca tcctgctgct 420

atgcctcatc ttcttgttgg ttcttctgga ctaccaaggt atgttgcccg tttgtcctct 480

acttccagga acatcaacta ccagcacggg accatgcaga acctgcacga ttcctgctca 540

aggaacctct atgtttccct cttgttgctg tacaaaacct tcggacggaa actgcacttg 600

tattcccatc ccatcatcct gggctttcgc aagattccta tgggagtggg cctcagtccg 660

tttctcctgg ctcagtttac tagtgccatt tgttcagtgg ttcgtagggc tttcccccac 720

tgtttggctt tcagctatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acaacatctt 780

gagtcccttt ttacctctat taccaatttt cttttgtctt tgggtataca tttgaaccct 840

aataaaacca aacgttgggg ctactccctt aacttcatgg gatatgtaat tggaagttgg 900

ggtactttac cgcaggaaca tattgtacaa aaactcaagc aatgttttcg aaaattgcct 960

gtaaatagac ctattgattg gaaagtatgt caaagaattg tgggtctttt gggctttgct 1020

gccccttta cacaatgtgg ctatcctgcc ttgatgcctt tatatgcatg tatacaatct 1080

aagcaggctt tcactttctc gccaacttac aaggcctttc tgtgtaaaca atatctaaac 1140

ctttaccccg ttgcccggca acggtcaggt ctctgccaag tgtttgctga cgcaaccccc 1200

acgggttggg gcttggccat aggccatcgg cgcatgcgtg gaacctttgt ggctcctctg 1260

ccgatccata ctgcggaact cctagcagct tgttttgctc gcagccggtc tggagcgaaa 1320

cttatcggaa ccgacaactc agttgtcctc tctcggaaat acacctcctt tccatggctg 1380

ctaggctgtg ctgccaactg gatcctgcgc gggacgtcct ttgtctacgt cccgtcggcg 1440

ctgaatcccg cggacgaccc gtctcggggc cgtttgggcc tctaccgtcc ccttcttcat 1500

ctgccgttcc ggccgaccac ggggcgcacc tctctttacg cggtctcccc gtctgtgcct 1560

tctcatctgc cggaccgtgt gcacttcgct tcacctctgc acgtagcatg gagaccaccg 1620

tgaacgccca ccaggtcttg cccaaggtct tacacaagag gactcttgga ctctcagcaa 1680

tgtcaacgac cgaccttgag gcatacttca aagactgttt gtttaaagac tgggaggagt 1740

tgggggagga gattaggtta aaggtctttg tactaggagg ctgtaggcat aaattggtct 1800

gttcaccagc accatgcaac tttttccccct ctgcctaatc atctcatgtt catgtcctac 1860

tgttcaagcc tccaagctgt gccttgggtg gctttggggc atggacattg acccgtataa 1920

agaatttgga gcttctgtgg agttactctc ttttttgcct tctgacttct ttccttctat 1980

tcgagatctc ctcgacaccg cctctgctct gtatcgggag gccttagagt ctccggaaca 2040

ttgttcacct caccatacag cactcaggca agctattctg tgttggggtg agttgatgaa 2100

tctggccacc tgggtgggaa gtaatttgga agacccagca tccagggaat tagtagtcag 2160

ctatgtcaat gttaatatgg gcctaaaaat tagacaacta ttgtggtttc acatttcctg 2220

ccttactttt ggaagagaaa ctgtccttga gtatttggtg tcttttggag tgtggattcg 2280

cactcctccc gcttacagac caccaaatgc ccctatctta tcaacacttc cggaaactac 2340

tgttgttaga cgacgaggca ggtcccctag aagaagaact ccctcgcctc gcagacgaag 2400

gtctcaatcg ccgcgtcgca gaagatctca atctcgggaa tctcaatgtt agtatccctt 2460

ggactcataa ggtgggaaac tttactgggc tttattcttc tactgtacct gtctttaatc 2520

ctgattggaa aactccctcc tttcctcaca ttcatttaca ggaggacatt attaatagat 2580

gtcaacaata tgtgggccct ctgacagtta atgaaaaaag gagattaaaa ttaattatgc 2640

ctgctaggtt ctatcctaac cttaccaaat atttgccctt ggacaaaggc attaaaccgt 2700

attatcctga atatgcagtt 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 cagggcatat tgacaacact gccagcagca 3120

cctcctcctg cctccaccaa tcggcagtca ggaagacagc ctactcccat ctctccacct 3180

ctaagagaca gtcatcctca ggccatgcag tggaa 3215

<210> 2
<211> 3215
<212> ADN
<213> Virut viêm gan siêu vi B

<400> 2
ttccactgca tggcctgagg atgactgtct cttagaggtg gagagatggg agtaggctgt 60

cttcctgact gccgattggt ggaggcagga ggaggtgctg ctggcagtgt tgtcaatatg 120

ccctgagcct gagggctcca ccccaaaagg cctccgtgtg gtggggtgaa ccctggacca 180

aatgctcccg ctcctacctg atttgcctct ggccagtgat ccttgttggg gttgaagtcc 240

caatctggat tgtttgagtt ggctccgaac gcagggtcca actggtgatc gggaaagaat 300

cccagaggat tgggaacaga aagattcgtc cccatgcctt gtcgaggttt ggaagaccaa 360

cctcccatgc tgtagctctt gttcccaaga atatggtgac ccacaaaatg aggcgctgcg 420

tgtagtttct ctcttatata gaatgccagc cttccacaga gtatgtaaat aatgcctagt 480

tttgaagtaa tgattaactg catattcagg ataatacggt ttaatgcctt tgtccaaggg 540

caaatatttg gtaaggttag gatagaacct agcaggcata attaatttta atctcctttt 600

ttcattaact gtcagagggc ccacatattg 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

taggggcatt tggtggtctg taagcgggag gagtgcgaat ccacactcca aaagacacca 960

aatactcaag gacagtttct cttccaaaag taaggcagga aatgtgaaac cacaatagtt 1020

gtctaatttt taggcccata ttaacattga catagctgac tactaattcc ctggatgctg 1080

ggtcttccaa attacttccc acccaggtgg ccagattcat caactcaccc caacacagaa 1140

tagcttgcct gagtgctgta tggtgaggtg aacaatgttc cggagactct aaggcctccc 1200

gatacagagc agaggcggtg 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

tagtacaaag acctttaacc taatctcctc ccccaactcc tcccagtctt taaacaaaca 1500

gtctttgaag tatgcctcaa ggtcggtcgt tgacattgct gagagtccaa gagtcctctt 1560

gtgtaagacc ttgggcaaga cctggtgggc gttcacggtg 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 tttacaggca attttcgaaa acattgcttg 2280

agtttttgta caatatgttc ctgcggtaaa gtaccccaac ttccaattac atatcccatg 2340

aagttaaggg agtagcccca acgtttggtt ttattagggt tcaaatgtat 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

atggtcccgt 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

agaaaaaccc cgcctgtaac acgagcaggg gtcctaggaa tcctgatgtt gtgctctcca 3060

tgttcggtgc agggtcccca gtcctcgaga agattgacga tatgggtgag gcagtagtcg 3120

gaacagggtt tactgttccg gaactggagc caccagcagg aaaatatagg cccctcactc 3180

tgggatctag cagagcttgg tggaatgttg tggag 3215

<210> 3
<211> 3215
<212> ADN
<213> Virut viêm gan siêu vi B

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (2768)..(2768)
<223> a, c, t, g, chưa biết hoặc khác

<400> 3
ctccaccaca ttccaccaag ctctgctaca ccccagagta aggggcctat actttcctgc 60

tggtggctcc agttccggaa cagtaaaccc tgttccgact actgcctctc ccatatcgtc 120

aatcttctcg aggactgggg accctgcacc gaacatggag aacacaacat caggattcct 180

aggacccctg ctcgtgttac aggcggggtt tttcttgttg acaagaatcc tcacaatacc 240

acagagtcta gactcgtggt ggacttctct caattttcta gggggagcac ccacgtgtcc 300

tggccaaaat tcgcagtccc caacctccaa tcactcacca acctcttgtc ctccaatttg 360

tcctggctat cgctggatgt gtctgcggcg ttttatcata ttcctcttca tcctgctgct 420

atgcctcatc ttcttgttgg ttcttctgga ctaccaaggt atgttgcccg tttgtcctct 480

acttccagga acatcaacta ccagcacggg accatgcaag acctgcacga ttcctgctca 540

aggcacctct atgtttccct cttgttgctg tacaaaacct tcggacggaa actgcacttg 600

tattcccatc ccatcatcct gggctttcgc aagattccta tgggagtggg cctcagtccg 660

tttctcctgg ctcagtttac tagtgccatt tgttcagtgg ttcgtagggc tttcccccac 720

tgtttggctt tcagttatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acaacatctt 780

gagtcccttt ttaccgctgt taccaatttt cttttgtctt tgggtataca tttgaaccct 840

aataaaacca aacgttgggg ttactccctt aacttcatgg gatatgtaat tggaagttgg 900

ggtactttac cgcaagacca tattgtacta aaaatcaagc aatgttttcg aaaactgcct 960

gtaaatagac ctattgattg gaaagtatgt cagagaattg tgggtctttt gggctttgct 1020

gccccttta cacaatgtgg ctatcctgcc ttaatgcctt tatatgcatg tatacaatct 1080

aagcaggctt tcactttctc gccaacttac aaggcctttc tgtgtaaaca atatctgaac 1140

ctttaccccg ttgcccggca acggtcaggt ctctgccaag tgtttgctga cgcaacccc 1200

actggatggg gcttggctat tggccatcgc cgcatgcgtg gaacctttgt ggctcctctg 1260

ccgatccata ctgcggaact cctagcagct tgttttgctc gcagccggtc tggagcgaaa 1320

ctgatcggaa cggacaactc tgttgttctc tctcggaaat acacctcctt tccatggctg 1380

ctagggtgtg ctgccaactg gatcctgcgc gggacgtcct ttgtttacgt cccgtcggcg 1440

ctgaatcccg cggacgaccc atctcggggc cgtttgggtc tctaccgtcc ccttcttcat 1500

ctgccgttcc ggccgaccac ggggcgcacc tctctttacg cggtctcccc gtctgtgcct 1560

tctcatctgc cggaccgtgt gcacttcgct tcacctctgc acgtcgcatg gagaccaccg 1620

tgaacgccca ccaggtcttg cccaaggtct tatataagag gactcttgga ctctcagcaa 1680

tgtcaacgac cgaccttgag gcatacttca aagactgttt gtttaaggac tgggaggagt 1740

tgggggagga gattaggtta atgatctttg tactaggagg ctgtaggcat aaattggtct 1800

gttcaccagc accatgcaac tttttcacct ctgcctaatc 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 agacccagca tccagggaat tagtagtcag 2160

ctatgtcaat gttaatatgg gcctaaaaat cagacaacta ctgtggtttc acatttcctg 2220

tcttactttt ggaagagaaa ctgttcttga gtatttggtg tcttttggag tgtggattcg 2280

cactcctcct gcttacagac catcaaatgc ccctatctta tcaacacttc cggaaactac 2340

tgttgttaga cgacgaggca ggtcccctag aagaagaact ccctcgcctc gcagacgaag 2400

gtctcaatcg ccgcgtcgca gaagatctca atctcgggaa cctcaatgtt agtatccctt 2460

ggactcataa ggtgggaaac tttactgggc tttattcttc tactgtacct gtctttaatc 2520

ctgagtggca aactccctct tttcctcata ttcatttgca 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 ttcccgatca ccagttggac 2940

cctgcgttcg gagccaactc aaacaatcca gattgggact tcaaccccaa caaggatcac 3000

tggccagagg caaatcaggt aggagcggga gcattcgggc cagggttcac cccaccacac 3060

ggcggtcttt tggggtggag ccctcaggct cagggcacat tgacaacagt gccagtagca 3120

cctcctcctg cctccaccaa tcggcagtca ggaagacagc ctactcccat ctctccacct 3180

ctaagagaca gtcatcctca ggccatgcag tggaa 3215

<210> 4
<211> 3215
<212> ADN
<213> Virut viêm gan siêu vi B

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (448)..(448)
<223> a, c, t, g, chưa biết hoặc khác

<400> 4
ttccactgca tggcctgagg atgactgtct cttagaggtg gagagatggg agtaggctgt 60

cttcctgact gccgattggt ggaggcagga ggaggtgcta ctggcactgt tgtcaatgtg 120

ccctgagcct gagggctcca ccccaaaaga ccgccgtgtg gtggggtgaa ccctggcccg 180

aatgctcccg ctcctacctg atttgcctct ggccagtgat ccttgttggg gttgaagtcc 240

caatctggat tgtttgagtt ggctccgaac gcagggtcca actggtgatc gggaaagaat 300

cccagaggat tgggaacaga aagatttgtc cccatgcctt gtcgaggttt ggaagaccaa 360

cctcccatgc tgtagctctt gttcccaaga atatggtgac ccacaaaatg aggcgctgcg 420

tgtagtttct ctcttatata gaatgccngc cttccacaga gtatgtaaat aatgcctagt 480

tttgaagtaa tgattaactg catgttccgg ataatatggt ttaatgcctt tgtccaaggg 540

caaatatttg gtaaggttag 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 tgatggtctg taagcaggag gagtgcgaat ccacactcca aaagacacca 960

aatactcaag aacagtttct cttccaaaag taagacagga aatgtgaaac cacagtagtt 1020

gtctgatttt taggcccata ttaacattga catagctgac tactaattcc ctggatgctg 1080

ggtcttccaa attacttccc acccaggtgg ccagattcat caactcaccc caacacagaa 1140

tggcttgtct gagtgctgta tggtgaggtg aacaatgttc cggagactct aaggcctccc 1200

gatacagagc agaggcggtg tcgaggagat ctcgaataga aggaaaaaag tcagaaggca 1260

aaaaagagag taactccaca gaagctccaa attctttata tgggtcaatg tccatgtcct 1320

aaagccaccc aaggcacagc ttggaggctt gaacagtagg acatgaacat gagatgatta 1380

ggcagaggtg aaaaagttgc atggtgctgg tgaacagacc aatttatgcc tacagcctcc 1440

tagtacaaag atcattaacc taatctcctc ccccaactcc tcccagtcct taaacaaaca 1500

gtctttgaag tatgcctcaa ggtcggtcgt tgacattgct gagagtccaa gagtcctctt 1560

atataagacc ttgggcaaga cctggtgggc gttcacggtg gtctccatgc gacgtgcaga 1620

ggtgaagcga agtgcacacg gtccggcaga tgagaaggca cagacgggga gaccgcgtaa 1680

agagaggtgc gccccgtggt cggccggaac ggcagatgaa gaaggggacg gtagagaccc 1740

aaacggcccc gagatgggtc gtccgcggga ttcagcgccg acgggacgta aacaaaggac 1800

gtcccgcgca ggatccagtt ggcagcacac cctagcagcc atggaaagga ggtgtatttc 1860

cgagagagaa caacagagtt gtccgttccg atcagtttcg ctccagaccg gctgcgagca 1920

aaacaagctg ctaggagttc cgcagtatgg atcggcagag gagccacaaa ggttccacgc 1980

atgcggcgat ggccaatagc caagccccat ccagtggggg ttgcgtcagc aaacacttgg 2040

cagagacctg accgttgccg ggcaacgggg taaaggttca gatattgttt acacagaaag 2100

gccttgtaag ttggcgagaa agtgaaagcc tgcttagatt gtatacatgc atataaaggc 2160

attaaggcag gatagccaca ttgtgtaaaa ggggcagcaa agcccaaaag acccacaatt 2220

ctctgacata ctttccaatc aataggtcta tttacaggca gttttcgaaa acattgcttg 2280

atttttagta caatatggtc ttgcggtaaa gtaccccaac ttccaattac atatcccatg 2340

aagttaaggg agtaacccca acgtttggtt ttattagggt tcaaatgtat acccaaagac 2400

aaaagaaaat tggtaacagc ggtaaaaagg gactcaagat gttgtacaga cttggccccc 2460

aataccacat catccatata actgaaagcc aaacagtggg ggaaagccct acgaaccact 2520

gaacaaatgg cactagtaaa 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 cgcctgtaac acgagcaggg gtcctaggaa tcctgatgtt gtgttctcca 3060

tgttcggtgc agggtcccca gtcctcgaga agattgacga tatgggagag gcagtagtcg 3120

gaacagggtt tactgttccg gaactggagc caccagcagg aaagtatagg ccccttactc 3180

tggggtgtag cagagcttgg tggaatgtgg tggag 3215

<210> 5
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 5
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 6
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 6
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 7
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 7
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 8
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 8
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 9

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 9
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 10
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 10
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 11
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 11
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 12
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 12
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 13
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 13

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 14
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 14
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 15
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 15
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 16
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 16
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 17
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 17
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 18
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 18
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 19
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 19
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 20
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 20
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 21
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 21
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 22
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 22
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 23
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 23
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 24
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 24
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 25
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 25
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 26
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 26
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 27
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 27
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 28
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 28
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 29
<211> 1553
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 29
cgaggctccg caccagccgc gcttctgtcc gcctgcaggg cattccagaa agatgaggat 60

atttgctgtc tttatattca tgacctactg gcatttgctg aacgcattta ctgtcacggt 120

tcccaaggac ctatatgtgg tagagtatgg tagcaatatg acaattgaat gcaaattccc 180

agtagaaaaa caattagacc tggctgcact aattgtctat tgggaaatgg aggataagaa 240

cattattcaa tttgtgcatg gagaggaaga cctgaaggtt cagcatagta gctacagaca 300

gagggcccgg ctgttgaagg accagctctc cctgggaaat gctgcacttc agatcacaga 360

tgtgaaattg caggatgcag gggtgtaccg ctgcatgatc agctatggtg gtgccgacta 420

caagcgaatt actgtgaaag tcaatgcccc atacaacaaa atcaaccaaa gaattttggt 480

tgtggatcca gtcacctctg aacatgaact gacatgtcag gctgagggct accccaaggc 540

cgaagtcatc tggacaagca gtgaccatca agtcctgagt ggtaagacca ccaccaccaa 600

ttccaagaga gaggagaagc ttttcaatgt gaccagcaca ctgagaatca acacaacaac 660

taatgagatt ttctactgca cttttaggag attagatcct gaggaaaacc atacagctga 720

attggtcatc ccagaactac ctctggcaca tcctccaaat gaaaggactc acttggtaat 780

tctgggagcc atcttattat gccttggtgt agcactgaca ttcatcttcc gtttaagaaa 840

agggagaatg atggatgtga aaaaatgtgg catccaagat acaaactcaa agaagcaaag 900

tgatacacat ttggaggaga cgtaatccag cattggaact tctgatcttc aagcagggat 960

tctcaacctg tggtttaggg gttcatcggg gctgagcgtg acaagaggaa ggaatgggcc 1020

cgtgggatgc aggcaatgtg ggacttaaaa ggcccaagca ctgaaaatgg aacctggcga 1080

aagcagagga ggagaatgaa gaaagatgga gtcaaacagg gagcctggag ggagaccttg 1140

atactttcaa atgcctgagg ggctcatcga cgcctgtgac agggagaaag gatacttctg 1200

aacaaggagc ctccaagcaa atcatccatt gctcatccta ggaagacggg ttgagaatcc 1260

ctaatttgag ggtcagttcc tgcagaagtg ccctttgcct ccactcaatg cctcaatttg 1320

ttttctgcat gactgagagt ctcagtgttg gaacgggaca gtatttatgt atgagttttt 1380

cctatttatt ttgagtctgt gaggtcttct tgtcatgtga gtgtggttgt gaatgatttc 1440

ttttgaagat atattgtagt agatgttaca attttgtcgc caaactaaac ttgctgctta 1500

atgatttgct cacatctagt aaaacatgga gtatttgtaa aaaaaaaaaa aaa 1553

<210> 30
<211> 1553
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 30
ttttttttttt tttttacaaa tactccatgt tttactagat gtgagcaaat cattaagcag 60

caagtttagt ttggcgacaa aattgtaaca tctactacaa tatatcttca aaagaaatca 120

ttcacaacca cactcacatg acaagaagac ctcacagact caaaataaat aggaaaaact 180

catacataaa tactgtcccg ttccaacact gagactctca gtcatgcaga aaacaaattg 240

aggcattgag tggaggcaaa gggcacttct gcaggaactg accctcaaat tagggattct 300

caacccgtct tcctaggatg agcaatggat gatttgcttg gaggctcctt gttcagaagt 360

atcctttctc cctgtcacag gcgtcgatga gcccctcagg catttgaaag tatcaaggtc 420

tccctccagg ctccctgttt gactccatct ttcttcattc tcctcctctg ctttcgccag 480

gttccatttt cagtgcttgg gccttttaag tcccacattg cctgcatccc acgggcccat 540

tccttcctct tgtcacgctc agccccgatg aacccctaaa ccacaggttg agaatccctg 600

cttgaagatc agaagttcca atgctggatt acgtctcctc caaatgtgta tcactttgct 660

tctttgagtt tgtatcttgg atgccacatt ttttcacatc catcattctc ccttttctta 720

aacggaagat gaatgtcagt gctacaccaa ggcataataa gatggctccc agaattacca 780

agtgagtcct ttcatttgga ggatgtgcca gaggtagttc tgggatgacc aattcagctg 840

tatggttttc ctcaggatct aatctcctaa aagtgcagta gaaaatctca ttagttgttg 900

tgttgattct cagtgtgctg gtcacattga aaagcttctc ctctctcttg gaattggtgg 960

tggtggtctt accactcagg acttgatggt cactgcttgt ccagatgact tcggccttgg 1020

ggtagccctc agcctgacat gtcagttcat gttcagaggt gactggatcc acaaccaaaa 1080

ttctttggtt gattttgttg tatggggcat tgactttcac agtaattcgc ttgtagtcgg 1140

caccaccata gctgatcatg cagcggtaca cccctgcatc ctgcaatttc acatctgtga 1200

tctgaagtgc agcatttccc agggagagct ggtccttcaa cagccgggcc ctctgtctgt 1260

agctactatg ctgaaccttc aggtcttcct ctccatgcac aaattgaata atgttcttat 1320

cctccatttc ccaatagaca attagtgcag ccaggtctaa ttgtttttct actgggaatt 1380

tgcattcaat tgtcatattg ctaccatact ctaccacata taggtccttg ggaaccgtga 1440

cagtaaatgc gttcagcaaa tgccagtagg tcatgaatat aaagacagca aatatcctca 1500

tctttctgga atgccctgca ggcggacaga agcgcggctg gtgcggagcc tcg 1553

<210> 31
<211> 3653
<212> ADN
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 31
gaaatcgtgg tccccaagcc tcatgccagg ctgcacttgc acgtcgcggg ccagtctcct 60

cgcctgcaga tagttcccaa aacatgagga tatttgctgg cattatattc acagcctgct 120

gtcacttgct acgggcgttt actatcacgg ctccaaagga cttgtacgtg gtggagtatg 180

gcagcaacgt cacgatggag tgcagattcc ctgtagaacg ggagctggac ctgcttgcgt 240

tagtggtgta ctgggaaaag gaagatgagc aagtgattca gtttgtggca ggagaggagg 300

accttaagcc tcagcacagc aacttcaggg ggagagcctc gctgccaaag gaccagcttt 360

tgaagggaaa tgctgccctt cagatcacag acgtcaagct gcaggacgca ggcgtttact 420

gctgcataat cagctacggt ggtgcggact acaagcgaat cacgctgaaa gtcaatgccc 480

cataccgcaa aatcaaccag agaatttccg tggatccagc cacttctgag catgaactaa 540

tatgtcaggc cgagggttat ccagaagctg aggtaatctg gacaaacagt gaccaccaac 600

ccgtgagtgg gaagagaagt gtcaccactt cccggacaga ggggatgctt ctcaatgtga 660

ccagcagtct gagggtcaac gccacagcga atgatgtttt ctactgtacg ttttggagat 720

cacagccagg gcaaaaccac acagcggagc tgatcatccc agaactgcct gcaacacatc 780

ctccacagaa caggactcac tgggtgcttc tgggatccat cctgttgttc ctcattgtag 840

tgtccacggt cctcctcttc ttgagaaaac aagtgagaat gctagatgtg gagaaatgtg 900

gcgttgaaga tacaagctca aaaaaccgaa atgatacaca attcgaggag acgtaagcag 960

tgttgaaccc tctgatcgtc gattggcagc ttgtggtctg tgaaagaaag ggcccatggg 1020

acatgagtcc aaagactcaa gatggaacct gagggagaga accaagaaag tgttgggaga 1080

ggagcctgga acaacggaca ttttttccag ggagacactg ctaagcaagt tgcccatcag 1140

tcgtcttggg aaatggattg agggttcctg gcttagcagc tggtccttgc acagtgacct 1200

tttcctctgc tcagtgccgg gatgagagat ggagtcatga gtgttgaaga ataagtgcct 1260

tctatttatt ttgagtctgt gtgttctcac tttgggcatg taattatgac tggtgaattc 1320

tgacgacatg atagatctta agatgtagtc accaaactca actgctgctt agcatcctcc 1380

gtaactactg atacaagcag ggaacacaga ggtcacctgc ttggtttgac aggctcttgc 1440

tgtctgactc aaataatctt tatttttcag tcctcaaggc tcttcgatag cagttgttct 1500

gtatcagcct tataggtgtc aggtatagca ctcaacatct catctcatta caatagcaac 1560

cctcatcacc atagcaacag ctaacctctg ttatcctcac ttcatagcca ggaagctgag 1620

cgactaagtc acttgcccac agagtatcag ctctcagatt tctgttcttc agccactgtc 1680

ctttcaggat agaatttgtc gttaagaaat taatttaaaa actgattatt gagtagcatt 1740

gtatatcaat cacaacatgc cttgtgcact gtgctggcct ctgagcataa agatgtacgc 1800

cggagtaccg gtcggacatg tttatgtgtg ttaaatactc agagaaatgt tcattaacaa 1860

ggagcttgca ttttagagac actggaaagt aactccagtt cattgtctag cattacattt 1920

acctcatttg ctatccttgc catacagtct cttgttctcc atgaagtgtc atgaatcttg 1980

ttgaatagtt cttttatttt ttaaatgttt ctatttaaat gatattgaca tctgaggcga 2040

tagctcagtt ggtaaaaccc tttcctcaca agtgtgaaac cctgagtctt atccctagaa 2100

cccacataaa aaacagttgc gtatgtttgt gcatgctttt gatcccagca ctagggaggc 2160

agaggcaggc agatcctgag ctctcattga ccacccagcc tagcctacat ggttagctcc 2220

aggcctacag gagctggcag agcctgaaaa acgatgccta gacacacaca cacacacaca 2280

cacacacaca cacacacaca cacaccatgt actcatagac ctaagtgcac cctcctacac 2340

atgcacacac atacaattca aacacaaatc aacagggaat tgtctcagaa tggtccccaa 2400

gacaaagaag aagaaaaaca ccaaaccagc tctattccct cagcctatcc tctctactcc 2460

ttcctagaag caactactat tgtttttgta tataaattta cccaacgaca gttaatatgt 2520

agaatatata ttaaagtgtc tgtcaatata tattatctct ttctttcttt cttcctttct 2580

ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttcttccttc cttccttcct 2640

tccttccttc cttccttcct ttctttcttt ctttcttttt ttctgtctat ctgtacctaa 2700

atggttgctc actatgcatt ttctgtgctc ttcgcccttt ttatttaatg tatggatatt 2760

tatgctgctt ccagaatgga tctaaagctc tttgtttcta ggttttctcc cccatccttc 2820

taggcatctc tcacactgtc taggccagac accatgtctg ctgcctgaat ctgtagacac 2880

catttataaa gcacgtactc accgagtttg tatttggctt gttctgtgtc tgattaaagg 2940

gagaccatga gtccccaggg tacactgagt taccccagta ccaaggggga gccttgtttg 3000

tgtctccatg gcagaagcag gcctggagcc attttggttt cttccttgac ttctctcaaa 3060

cacagacgcc tcacttgctc attacaggtt ctcctttggg aatgtcagca ttgctccttg 3120

actgctggct gccctggaag gagcccatta gctctgtgtg agcccttgac agctactgcc 3180

tctccttacc acaggggcct ctaagatact gttacctaga ggtcttgagg atctgtgttc 3240

tctgggggga ggaaaggagg aggaacccag aactttctta cagttttcct tgttctgtca 3300

catgtcaaga ctgaaggaac aggctgggct acgtagtgag atcctgtctc aaaggaaaga 3360

cgagcatagc cgaacccccg gtggaacccc ctctgttacc tgttcacaca agcttattga 3420

tgagtctcat gttaatgtct tgtttgtatg aagtttaaga aaatatcggg ttgggcaaca 3480

cattctattt attcatttta tttgaaatct taatgccatc tcatggtgtt ggattggtgt 3540

ggcactttat tcttttgtgt tgtgtataac cataaatttt attttgcatc agattgtcaa 3600

tgtattgcat taatttaata aatattttta tttattaaaa aaaaaaaaaa aaa 3653

<210> 32
<211> 3653
<212> ADN
<213> Chuột nhắt nhà

<400> 32
ttttttttt ttttttaat aaataaaaat atttattaaa ttaatgcaat acattgacaa 60

tctgatgcaa aataaaattt atggttatac acaacacaaa agaataaagt gccacaccaa 120

tccaacacca tgagatggca ttaagatttc aaataaaatg aataaataga atgtgttgcc 180

caacccgata ttttcttaaa cttcatacaa acaagacatt aacatgagac tcatcaataa 240

gcttgtgtga acaggtaaca gaggggttc caccgggggt tcggctatgc tcgtctttcc 300

tttgagacag gatctcacta cgtagcccag cctgttcctt cagtcttgac atgtgacaga 360

acaaggaaaa ctgtaagaaa gttctgggtt cctcctcctt tcctcccccc agagaacaca 420

gatcctcaag acctctaggt aacagtatct tagaggcccc tgtggtaagg agaggcagta 480

gctgtcaagg gctcacacag agctaatggg ctccttccag ggcagccagc agtcaaggag 540

caatgctgac attcccaaag gagaacctgt aatgagcaag tgaggcgtct gtgtttgaga 600

gaagtcaagg aagaaaccaa aatggctcca ggcctgcttc tgccatggag acacaaacaa 660

ggctcccccc tggtactggg gtaactcagt gtaccctggg gactcatggt ctccctttaa 720

tcagacacag aacaagccaa atacaaactc ggtgagtacg tgctttataa atggtgtcta 780

cagattcagg cagcagacat ggtgtctggc ctagacagtg tgagagatgc ctagaaggat 840

gggggagaaa acctagaaac aaagagcttt agatccattc tggaagcagc ataaatatcc 900

atacattaaa taaaaagggc gaagagcaca gaaaatgcat agtgagcaac catttaggta 960

cagatagaca gaaaaaaaga aagaaagaaa gaaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg 1020

aaggaaggaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaagg 1080

aagaaagaaa gaaagagata atatatattg acagacactt taatatatat tctacatatt 1140

aactgtcgtt gggtaaattt atatacaaaa acaatagtag ttgcttctag gaaggagtag 1200

agaggatagg ctgagggaat agagctggtt tggtgttttt cttcttcttt gtcttgggga 1260

ccattctgag acaattccct gttgatttgt gtttgaattg tatgtgtgtg catgtgtagg 1320

agggtgcact taggtctatg agtacatggt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 1380

gtgtgtgtgt gtctaggcat cgtttttcag gctctgccag ctcctgtagg cctggagcta 1440

accatgtagg ctaggctggg tggtcaatga gagctcagga tctgcctgcc tctgcctccc 1500

tagtgctggg atcaaaagca tgcacaaaca tacgcaactg ttttttatgt gggttctagg 1560

gataagactc agggtttcac acttgtgagg aaagggtttt accaactgag ctatcgcctc 1620

agatgtcaat atcatttaaa tagaaacatt taaaaaataa aagaactatt caacaagatt 1680

catgacactt catggagaac aagagactgt atggcaagga tagcaaatga ggtaaatgta 1740

atgctagaca atgaactgga gttactttcc agtgtctcta aaatgcaagc tccttgttaa 1800

tgaacatttc tctgagtatt taacacacat aaacatgtcc gaccggtact ccggcgtaca 1860

tctttatgct cagaggccag cacagtgcac aaggcatgtt gtgattgata tacaatgcta 1920

ctcaataatc agtttttaaa ttaatttctt aacgacaaat tctatcctga aaggacagtg 1980

gctgaagaac agaaatctga gagctgatac tctgtgggca agtgacttag tcgctcagct 2040

tcctggctat gaagtgagga taacagaggt tagctgttgc tatggtgatg agggttgcta 2100

ttgtaatgag atgagatgtt gagtgctata cctgacacct ataaggctga tacagaacaa 2160

ctgctatcga agagccttga ggactgaaaa ataaagatta tttgagtcag acagcaagag 2220

cctgtcaaac caagcaggtg acctctgtgt tccctgcttg tatcagtagt tacggaggat 2280

gctaagcagc agttgagttt ggtgactaca tcttaagatc tatcatgtcg tcagaattca 2340

ccagtcataa ttacatgccc aaagtgagaa cacacagact caaaataaat agaaggcact 2400

tattcttcaa cactcatgac tccatctctc atcccggcac tgagcagagg aaaaggtcac 2460

tgtgcaagga ccagctgcta agccaggaac cctcaatcca tttcccaaga cgactgatgg 2520

gcaacttgct tagcagtgtc tccctggaaa aaatgtccgt tgttccaggc tcctctccca 2580

acactttctt ggttctctcc ctcaggttcc atcttgagtc tttggactca tgtcccatgg 2640

gccctttctt tcacagacca caagctgcca atcgacgatc agagggttca acactgctta 2700

cgtctcctcg aattgtgtat catttcggtt ttttgagctt gtatcttcaa cgccacattt 2760

ctccacatct agcattctca cttgttttct caagaagagg aggaccgtgg acactacaat 2820

gaggaacaac aggatggatc ccagaagcac ccagtgagtc ctgttctgtg gaggatgtgt 2880

tgcaggcagt tctgggatga tcagctccgc tgtgtggttt tgccctggct gtgatctcca 2940

aaacgtacag tagaaaacat cattcgctgt ggcgttgacc ctcagactgc tggtcacatt 3000

gagaagcatc ccctctgtcc gggaagtggt gacacttctc ttcccactca cgggttggtg 3060

gtcactgttt gtccagatta cctcagcttc tggataaccc tcggcctgac atattagttc 3120

atgctcagaa gtggctggat ccacggaaat tctctggttg attttgcggt atggggcatt 3180

gactttcagc gtgattcgct tgtagtccgc accaccgtag ctgattatgc agcagtaaac 3240

gcctgcgtcc tgcagcttga cgtctgtgat ctgaagggca gcatttccct tcaaaagctg 3300

gtcctttggc agcgaggctc tccccctgaa gttgctgtgc tgaggcttaa ggtcctcctc 3360

tcctgccaca aactgaatca cttgctcatc ttccttttcc cagtacacca ctaacgcaag 3420

caggtccagc tcccgttcta cagggaatct gcactccatc gtgacgttgc tgccatactc 3480

caccacgtac aagtcctttg gagccgtgat agtaaacgcc cgtagcaagt gacagcaggc 3540

tgtgaatata atgccagcaa atatcctcat gttttgggaa ctatctgcag gcgaggagac 3600

tggcccgcga cgtgcaagtg cagcctggca tgaggcttgg ggaccacgat ttc 3653

<210> 33
<211> 1080
<212> ADN
<213> Chuột nâu

<400> 33
atgaggatat ttgctgtcct tatagtcaca gcctgcagtc acgtgctagc ggcatttacc 60

atcacagctc caaaggacct gtacgtggtg gagtatggca gcaatgtcac gatggaatgc 120

agattcccag tagaacagaa attggacctg cttgccttag tggtgtactg ggaaaaggaa 180

gacaaggaag ttattcagtt tgtggaggga gaggaggacc tgaagcctca acacagcagc 240

ttcaggggga gagccttctt gccaaaggac cagcttttga aggggaacgc ggtgcttcag 300

atcacagatg tcaagctgca ggacgcaggt gtctactgct gcatgatcag ctatggtgga 360

gcggactaca agcgaatcac attgaaagtc aacgctccat accgcaaaat caaccaaaga 420

atttccatgg atccagccac ttctgagcat gaactaatgt gccaggctga gggttaccca 480

gaagccgaag tgatctggac aaacagtgac caccagtccc tgagtgggga aacaactgtc 540

accacttccc agactgagga gaagcttctc aacgtgacca gcgttctgag ggtcaacgca 600

acagctaatg atgttttcca ctgtacgttc tggagagtac actcagggga gaaccacacg 660

gctgaactga tcatcccaga actgcctgta ccacgtctcc cacataacag gacacactgg 720

gtactcctgg gatccgtcct tttgttcctc atcgtggggt tcaccgtctt cttctgcttg 780

agaaaacaag tgagaatgct agatgtggaa aaatgcggct tcgaagatag aaattcaaag 840

aaccgaaatg ttcgaggaga cgtaagcagt gttgaaccct ctgagcctcg aggcgggatt 900

ggcagcttgt ggtctgtgaa agaaagggcc cgtgggacat gggtccaggg actcaaaaat 960

ggaaccggag aggagaagag aacaaagaaa gtgttggaag aggagcctgg gacgaaagac 1020

atttctacag gagacactgc taagcaagtt acccatcagt catctcgggc aataagttga 1080

<210> 34
<211> 1080
<212> ADN
<213> Chuột nâu

<400> 34
tcaacttatt gcccgagatg actgatgggt aacttgctta gcagtgtctc ctgtagaaat 60

gtctttcgtc ccaggctcct cttccaacac tttctttgtt ctcttctcct ctccggttcc 120

atttttgagt ccctggaccc atgtcccacg ggccctttct ttcacagacc acaagctgcc 180

aatcccgcct cgaggctcag agggttcaac actgcttacg tctcctcgaa catttcggtt 240

ctttgaattt ctatcttcga agccgcattt ttccacatct agcattctca cttgttttct 300

caagcagaag aagacggtga accccacgat gaggaacaaa aggacggatc ccaggagtac 360

ccagtgtgtc ctgttatgtg ggagacgtgg tacaggcagt tctgggatga tcagttcagc 420

cgtgtggttc tcccctgagt gtactctcca gaacgtacag tggaaaacat cattagctgt 480

tgcgttgacc ctcagaacgc tggtcacgtt gagaagcttc tcctcagtct gggaagtggt 540

gacagttgtt tccccactca gggactggtg gtcactgttt gtccagatca cttcggcttc 600

tgggtaaccc tcagcctggc acattagttc atgctcagaa gtggctggat ccatggaaat 660

tctttggttg attttgcggt atggagcgtt gactttcaat gtgattcgct tgtagtccgc 720

tccaccatag ctgatcatgc agcagtagac acctgcgtcc tgcagcttga catctgtgat 780

ctgaagcacc gcgttcccct tcaaaagctg gtcctttggc aagaaggctc tccccctgaa 840

gctgctgtgt tgaggcttca ggtcctcctc tccctccaca aactgaataa cttccttgtc 900

ttccttttcc cagtacacca ctaaggcaag caggtccaat ttctgttcta ctgggaatct 960

gcattccatc gtgacattgc tgccatactc caccacgtac aggtcctttg gagctgtgat 1020

ggtaaatgcc gctagcacgt gactgcaggc tgtgactata aggacagcaa atatcctcat 1080

<210> 35
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 35
cgugguggguc tucucuaaau u 21

<210> 36
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 36
aauugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 37
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 37
cgugguggguc uucucucaau u 21

<210> 38
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 38
aauugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 39
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 39
gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 40
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 40
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 41
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 41
gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 42
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 42
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 43
<211> 16
<212> PRT
<213> chưa biết

<220>
<221> nguồn
<223> /note=" Mô tả chưa biết: peptit RFGF"

<400> 43
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> chưa biết

<220>
<221> nguồn

<223> /note=" Mô tả chưa biết: peptit tương tự RFGF "

<400> 44
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1   5   10

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> Virut gây suy giảm miễn dịch ở người

<400> 45
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1   5   10

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> Ruồi giấm Drosophila sp.

<400> 46
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1   5   10   15

<210> 47
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 47
aguuauaugg augauguggu a   21

<210> 48
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 48
ggaugugucu gcggcguuuu a   21

<210> 49
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 49
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 50
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 50
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 51
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 51
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 52
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 52
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 53
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 53
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 54
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 54
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 55
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 55
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 56
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 56
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 57
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 57
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 58
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 58
gugguggacu ucucuca 17

<210> 59
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 59
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 60
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 60
ucguggugga cuucucucau u 21

<210> 61
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 61
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 62
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 62
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 63
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 63
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 64
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 64
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 65
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 65
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 66
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 66
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 67
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 67
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 68

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 68
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 69
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 69
uauuuccuag gguacaa 17

<210> 70
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 70
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 71
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 71
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 72
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 72

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 73
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 73
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 74
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 74
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 75
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 75
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 76
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 76
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 77
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 77
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 78
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 78
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 79
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 79
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 80
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 80
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 81
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 81
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 82
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 82
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 83
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 83
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 84
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 84
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 85
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 85
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 86
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 86
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 87
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 87
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 88
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 88
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 89
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 89
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 90
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 90
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 91
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 91
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 92
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 92
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 93
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 93
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 94
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 94
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 95
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 95
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 96
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 96
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 97
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 97
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 98
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 98
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 99
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 99
gguggacuuc ucucaauuuu u 21

<210> 100
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 100
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 101
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 101
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 102
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 102
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 103
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 103
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 104
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 104
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 105
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 105
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 106
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 106
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 107
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 107
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 108
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 108
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 109

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 109
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 110
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 110
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 111
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 111
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 112
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 112
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 113
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 113

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 114
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 114
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 115
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 115
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 116
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 116
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 117
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 117
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 118
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 118
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 119
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 119
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 120
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 120
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 121
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 121
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 122
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 122
gugguggact tcucucaauu u 21

<210> 123
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 123
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 124
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 124
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 125
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 125
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 126
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 126
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 127
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 127
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 128
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 128
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 129
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 129
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 130
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 130
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 131
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 131
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 132
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 132
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 133
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 133
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 134
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 134
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 135
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 135
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 136
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 136
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 137
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 137
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 138
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 138
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 139
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 139
guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 140
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 140
uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 141
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 141
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 142
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 142
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 143
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 143
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 144
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 144
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 145
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 145
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 146
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 146
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 147
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 147
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 148
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 148
gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 149
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 149
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 150

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 150
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 151
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 151
uuuuucuugu ugacaaaaau a 21

<210> 152
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 152
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 153
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 153
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 154
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 154

cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 155
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 155
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 156
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 156
cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 157
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 157
gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 158
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 158
gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 159
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 159
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 160
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 160
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 161
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 161
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 162
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 162
uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 163
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 163
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 164
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 164
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 165
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 165
uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 166
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 166
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 167
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 167
uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 168
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 168
aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 169
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 169
ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 170
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 170
ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 171
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 171
caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 172
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 172
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 173
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 173
ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 174
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 174
ccaccaaaug ccccuaucuu a 21

<210> 175
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 175
gcuccucugc cgauccauac u 21

<210> 176
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 176
guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 177
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 177
uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 178
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 178
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 179
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 179
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 180
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 180
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 181
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 181
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 182
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 182
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 183
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 183
aguuauaugg augauguggu a 21

<210> 184
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 184
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 185
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 185
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 186
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 186
gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 187
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 187
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 188
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 188
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 189
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 189
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 190
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 190
uucucucaau uuucuagggg a 21

<210> 191
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 191
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 192
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 192
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 193
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 193
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 194
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 194
cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 195
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 195
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 196
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 196
cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 197
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 197
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 198
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 198
gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 199
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 199
gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 200
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 200
ucaucuucuu guugguucuu a 21

<210> 201
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 201
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 202
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 202
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 203
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 203
uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 204
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 204
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 205
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 205
ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 206
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 206
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 207
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 207
uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 208
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 208
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 209
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 209
uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 210
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 210
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 211

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 211
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 212
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 212
aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 213
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 213
ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 214
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 214
ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 215
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 215

caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 216
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 216
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 217
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 217
ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 218
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 218
ccaccaaaug ccccuaucuu a 21

<210> 219
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 219
gcuccucugc cgauccauac u 21

<210> 220
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 220
acucguggug tacuucucuc a 21

<210> 221
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 221
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 222
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 222
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 223
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 223
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 224
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 224
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 225
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 225
acucguggug tacuucacuc a 21

<210> 226
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 226
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 227
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 227
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 228
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 228
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 229
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 229
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 230
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 230
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 231
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 231
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 232
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 232
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 233
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 233
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 234
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 234
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 235
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 235
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 236
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 236
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 237
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 237
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 238
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 238
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 239
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 239
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 240
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 240
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 241
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 241
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 242
<211> 20
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 242
acucguggug gacuuccuca 20

<210> 243
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 243
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 244
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 244
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 245
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 245
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 246
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 246
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 247
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 247
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 248
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 248
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 249
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 249
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 250
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 250
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 251
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 251
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 252
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 252
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 253

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 253
acucguggug gacuucccuc a 21

<210> 254
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 254
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 255
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 255
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 256
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 256
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 257
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 257
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 258
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 258
acucguggug gacuucgcuc a 21

<210> 259
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 259
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 260
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 260
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 261
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 261
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 262
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 262
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 263
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 263
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 264
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 264
uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 265
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 265
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 266
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 266
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 267
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 267
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 268
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 268
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 269
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 269
ugagagaagu ccaccacgag u 21

<210> 270
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 270
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 271
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 271
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 272
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 272
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 273
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 273
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 274
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 274
ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 275
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 275
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 276
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 276
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 277
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 277
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 278
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 278
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 279
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 279
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 280
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 280
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 281
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 281
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 282
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 282
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 283
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 283
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 284
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 284
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 285
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 285
ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 286
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 286
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 287
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 287
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 288
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 288
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 289
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 289
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 290
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 290
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 291
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 291
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 292
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 292
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 293
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 293
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 294
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 294
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 295
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 295
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 296
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 296
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 297
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 297
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 298
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 298
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 299

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 299
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 300
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"
<400> 300
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 301
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 301
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 302
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 302
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 303
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 303
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 304
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 304
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 305
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 305
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 306
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 306
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 307
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 307
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 308
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 308
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 309
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 309
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 310
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 310
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 311
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 311
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 312
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 312
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 313
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 313
aaauugagag aaguccacc 19

<210> 314
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 314
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 315
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 315
aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 316
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 316
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 317
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 317
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 318
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 318
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 319
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 319
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 320
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 320
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 321
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 321
aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 322
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 322
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 323
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 323
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 324
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 324
aaauugagag aaguccacc 19

<210> 325
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 325
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 326
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 326
aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 327
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 327
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 328
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 328
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 329
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 329
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 330
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 330
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 331
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 331
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 332
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 332
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 333
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 333
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 334
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 334
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 335
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 335
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 336
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 336
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 337
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 337
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 338
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 338
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 339
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 339
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 340
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 340

aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 341
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 341
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 342
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 342
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 343
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 343
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 344
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 344
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 345
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 345
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 346
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 346
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 347
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 347
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 348
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 348
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 349
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 349
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 350
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 350
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 351
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 351
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 352
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 352
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 353
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 353
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 354
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 354
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 355
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 355
auugugagga uuuuugucaa caa 23

<210> 356
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 356
uugugaggau uuuugucaac aag 23

<210> 357
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 357
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 358
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 358
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 359
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 359
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 360
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 360
uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 361
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 361
uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 362
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 362
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 363
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 363
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 364
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 364
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 365
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 365
gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 366
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 366
uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 367
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 367
uauuuuuguc aacaagaaaa acc 23

<210> 368
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 368
uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 369
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 369
auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 370
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 370
uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 371
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 371
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 372
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 372
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 373
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 373
aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 374
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 374
uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 375
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 375
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 376
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 376
uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 377
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 377
aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 378
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 378
uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 379
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 379
uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 380
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 380
uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 381
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 381
gaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 382
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 382
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 383
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 383
uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 384
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 384
uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 385
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 385
uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 386
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 386
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 387

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 387
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 388
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 388
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 389
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 389
agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 390
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 390
uaagauaggg gcauuuggug guc 23

<210> 391
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 391

aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 392
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 392
auugugagga uuuuugucaa caa 23

<210> 393
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 393
uugugaggau uuuugucaac aag 23

<210> 394
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 394
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 395
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 395
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 396
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 396
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 397
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 397
uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 398
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 398
uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 399
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 399
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 400
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 400
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 401
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 401
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 402
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 402
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 403
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 403
gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 404
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 404
uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 405
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 405
uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 406
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 406
ucccccuagaa aauugagaga agu 23

<210> 407
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 407
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 408
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 408
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 409
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 409
auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 410
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 410
uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 411
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 411
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 412
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 412
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 413
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 413
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 414
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 414
aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 415
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 415
uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 416
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 416
uaagaaccaa caagaagaug agg 23

<210> 417
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 417
uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 418
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 418
aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 419
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 419
uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 420
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 420
uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 421
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 421
uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 422
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 422
uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 423
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 423
gaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 424
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 424
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 425
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 425
uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 426
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 426
uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 427
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 427
uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 428
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 428
uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 429
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 429
uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 430
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 430
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 431
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 431
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 432
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 432
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 433
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 433
agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 434
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 434
uaagauaggg gcauuuggug guc 23

<210> 435
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 435
aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 436
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 436
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 437
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 437
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 438
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 438
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 439
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 439
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 440
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 440
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 441
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 441
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 442
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 442

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 443
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 443
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 444
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 444
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 445
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 445
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 446
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 446
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 447
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 447
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 448
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 448
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 449
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 449
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 450
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 450
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 451
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 451
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 452
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 452
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 453
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 453
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 454
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 454
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 455
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 455
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 456
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 456
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 457
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 457
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 458
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 458

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 459
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 459
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 460
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 460
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 461
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 461
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 462
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 462
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 463
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 463
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 464
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 464
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 465
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 465
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 466
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 466
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 467
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 467
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 468
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 468
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 469
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 469
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 470
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 470
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 471
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 471
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 472
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 472
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 473
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 473
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 474
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 474
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 475

<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 475
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 476
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 476
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 477
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 477
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 478
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 478
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 479
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 479
aguuauaugg augauguggu a 21

<210> 480
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 480
ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 481
<211> 22
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 481
nacucguggu ggacuucucu ca 22

<210> 482
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 482
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 483

<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 483
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 484
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 484
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 485
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 485
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 486
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 486
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 487
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 487
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 488
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 488
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 489
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 489
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 490
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 490
gugguggacu ucucuca 17

<210> 491
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 491
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 492
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (23)..(23)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 492
nucguggugg acuucucuca uun 23

<210> 493
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 493
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 494
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 494
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 495
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 495
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 496
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 496
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 497
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (21)..(21)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 497
nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 498
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 498
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 499
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 499
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 500
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 500
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 501
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 501
uauuuccuag gguacaa 17

<210> 502
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 502
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 503
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (21)..(21)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 503
nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 504
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 504
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 505
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 505
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 506
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 506
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 507
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 507
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 508
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 508
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 509
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 509
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 510
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 510
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 511
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 511
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 512
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 512
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 513

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 513
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 514
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 514
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 515
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 515
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 516
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 516
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 517
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 517
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 518
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 518
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 519
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 519
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 520
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 520
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 521
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 521
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 522
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 522
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 523
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 523
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 524
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 524
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 525
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 525
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 526
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 526
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 527
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 527
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 528
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 528
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 529
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 529
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 530
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 530
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 531
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (23)..(23)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 531
ngguggacuu cucucaauuu uun 23

<210> 532
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 532
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 533
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 533
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 534
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 534
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 535
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 535
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 536
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 536
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 537
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (21)..(21)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 537
ngguggacuu cucucaauuu n 21

<210> 538
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 538
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 539
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 539
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 540
<211> 17
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 540
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 541
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 541
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 542
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (21)..(21)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 542
ngguggacuu cucucaauuu n 21

<210> 543
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 543
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 544
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 544
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 545
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 545
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 546
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 546
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 547
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 547
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 548
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 548
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 549
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 549
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 550
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 550
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 551
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 551
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 552
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 552
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 553
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 553
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 554
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 554
gugguggact tcucucaauu u 21

<210> 555
<211> 22
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 555
nugguggac uucucucaau uu 22

<210> 556
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 556
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 557
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 557
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 558
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 558
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 559
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 559
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 560
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 560
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 561
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 561
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 562
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 562
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 563
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 563
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 564
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 564
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 565
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 565
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 566
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 566
gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 567
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 567
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 568
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 568
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 569
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 569
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 570
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 570
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 571
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 571
guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 572
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 572
uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 573
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 573
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 574
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 574
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 575
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 575
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 576
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 576
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 577
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 577
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 578
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 578
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 579
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 579
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 580
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 580
gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 581
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 581
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 582
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 582
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 583
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 583
uuuuucuugu ugacaaaaau a 21

<210> 584
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 584
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 585
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 585
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 586
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 586
cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 587

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 587
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 588
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 588
cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 589
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 589
gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 590
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 590
gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 591
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 591

cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 592
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 592
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 593
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 593
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 594
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 594
uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 595
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 595
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 596
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 596
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 597
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 597
uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 598
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 598
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 599
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 599
uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 600
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 600
aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 601
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 601
ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 602
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 602
ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 603
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 603
caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 604
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 604
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 605
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 605
ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 606
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 606
ccaccaaaug ccccuaucuu a 21

<210> 607
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 607
gcuccucugc cgauccauac u 21

<210> 608
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 608
guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 609
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 609
uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 610
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 610
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 611
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 611
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 612
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 612
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 613
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 613
ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 614
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 614
aguuauaugg augauguggu a 21

<210> 615
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 615
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 616
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 616
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 617
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 617
gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 618
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 618
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 619
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 619
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 620
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 620
aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 621
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 621
uucucucaau uuucuagggg a 21

<210> 622
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 622
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 623
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 623
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 624
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 624
guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 625
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 625
cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 626
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 626
uccucacaau accacagagu a 21

<210> 627
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 627
cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 628
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 628
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 629
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 629
gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 630
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 630
gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 631
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 631
ucaucuucuu guugguucuu a 21

<210> 632
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 632
cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 633
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 633
guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 634
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 634
uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 635
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 635
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 636
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 636
ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 637
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 637
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 638
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 638
uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 639
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 639
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 640
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 640
uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 641
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 641
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 642
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 642
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 643
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 643
aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 644
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 644
ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 645
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 645
ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 646
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 646
caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 647
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 647
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 648

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 648
ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 649
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 649
ccaccaaaug ccccuaucuu a 21

<210> 650
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 650
gcuccucugc cgauccauac u 21

<210> 651
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 651
acucguggug tacuucucuc a 21

<210> 652
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 652
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 653
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 653
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 654
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 654
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 655
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 655
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 656
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 656
acucguggug tacuucacuc a 21

<210> 657
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 657
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 658
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 658
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 659
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 659
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 660
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 660
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 661
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 661
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 662
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 662
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 663
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 663
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 664
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 664
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 665
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 665
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 666
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 666
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 667
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 667
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 668
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 668
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 669
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 669
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 670
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 670
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 671
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 671
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 672
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 672
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 673
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (17)..(17)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-4-methoxy-3-phosphat 2'-OMe furanoza không bazơ)

<400> 673
acucguggug gacuucncuc a 21

<210> 674
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 674
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 675
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 675
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 676
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 676
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 677
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 677
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 678
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 678
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 679
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 679
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 680
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 680
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 681
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-4-methoxy-3-phosphat 2'-OMe furanoza
không bazơ)

<400> 681
nacucguggu ggacuuctcu ca 22

<210> 682
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 682
acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 683
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 683
acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 684
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 684
acucguggug gacuucccuc a 21

<210> 685
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 685
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 686
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 686
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 687
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-4-methoxy-3-phosphat 2'-OMe furanoza không bazơ)

<400> 687
nacucguggu ggacuuctcu ca 22

<210> 688
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 688
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 689
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 689
acucguggug gacuucgcuc a 21

<210> 690
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 690
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 691
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 691
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 692
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 692
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 693
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 693
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 694
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 694
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 695
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 695
uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 696
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 696
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 697
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 697
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 698
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 698
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 699
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 699
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 700
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 700
ugagagaagu ccaccacgag u 21

<210> 701
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 701
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 702
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 702
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 703
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 703
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 704
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 704
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 705
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 705
ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 706
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 706
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 707
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 707
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 708
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 708
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 709
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 709
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 710
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 710
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 711
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 711
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 712
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 712
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 713
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 713
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 714
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 714
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 715
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 715
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 716
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 716
ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 717
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 717
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 718
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 718
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 719
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 719
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 720
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 720
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 721
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 721
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 722
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 722
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 723
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 723
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 724
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 724
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 725
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 725
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 726

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 726
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 727
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 727
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 728
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 728
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 729
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 729
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 730
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 730

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 731
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 731
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 732
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 732
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 733
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 733
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 734
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 734
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 735
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 735
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 736
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 736
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 737
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 737
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 738
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 738
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 739
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 739
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 740
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 740
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 741
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 741
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 742
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 742
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 743
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 743
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 744
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 744
aaauugagag aaguccacc 19

<210> 745
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 745
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 746
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 746
aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 747
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 747
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 748
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 748
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 749
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 749
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 750
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 750
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 751
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 751
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 752
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 752
aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 753
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 753
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 754
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 754
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 755
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 755
aaauugagag aaguccacc 19

<210> 756
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 756
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 757
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 757
aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 758
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 758
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 759
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 759
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 760
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 760
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 761
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 761
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 762
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 762
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 763
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 763
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 764
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 764
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 765
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 765
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 766
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 766
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 767
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 767
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 768
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 768
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 769
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 769
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 770
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 770
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 771
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 771

aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 772
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 772
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 773
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 773
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 774
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 774
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 775
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 775
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 776
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 776
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 777
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 777
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 778
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 778
aaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 779
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 779
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 780
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 780
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 781
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 781
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 782
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 782
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 783
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 783
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 784
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 784
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 785
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 785
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 786
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 786
auugugagga uuuuugucaa caa 23

<210> 787
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 787
uugugaggau uuuugucaac aag 23

<210> 788
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 788
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 789
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 789
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 790
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 790
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 791
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 791
uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 792
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 792
uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 793
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 793
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 794
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 794
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 795
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 795
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 796
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 796
gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 797
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 797
uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 798
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 798
uauuuuuguc aacaagaaaa acc 23

<210> 799
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 799
uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 800
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 800
auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 801
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 801
uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 802
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 802
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 803
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 803
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 804
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 804
aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 805
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 805
uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 806
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 806
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 807
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 807
uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 808
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 808
aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 809
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 809
uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 810
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 810
uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 811
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 811
uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 812
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 812
gaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 813
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 813
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 814
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 814
uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 815
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 815
uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 816
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 816
uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 817
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 817
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 818

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 818
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 819
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 819
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 820
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 820
agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 821
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 821
uaagauaggg gcauuuggug guc 23

<210> 822
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 822

aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 823
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 823
auugugagga uuuuugucaa caa 23

<210> 824
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 824
uugugaggau uuuugucaac aag 23

<210> 825
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 825
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 826
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 826
ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 827
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 827
uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 828
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 828
uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 829
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 829
uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 830
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 830
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 831
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 831
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 832
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 832
augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 833
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 833
gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 834
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 834
uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 835
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 835
uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 836
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 836
uccccuagaa aauugagaga agu 23

<210> 837
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 837
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 838
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 838
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 839
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 839
auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 840
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 840
uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 841
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 841
uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 842
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 842
uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 843
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 843
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 844
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 844
aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 845
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 845
uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 846
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 846
uaagaaccaa caagaagaug agg 23

<210> 847
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 847
uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 848
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 848
aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 849
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 849
uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 850
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 850
uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 851
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 851
uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 852
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 852
uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 853
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 853
gaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 854
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 854
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 855
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 855
uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 856
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 856
uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 857
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 857
uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 858
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 858
uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 859
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 859
uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 860
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 860
aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 861
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 861
agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 862
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 862
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 863
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 863
agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 864
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 864
uaagauaggg gcauuuggug guc 23

<210> 865
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 865
aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 866
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 866
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 867
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 867
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 868
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 868
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 869

<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 869
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 870
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 870
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 871
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 871
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 872
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 872
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 873
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 873
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 874
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 874
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 875
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 875
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 876
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 876
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 877
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 877
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 878
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 878
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 879
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 879
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 880
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 880
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 881
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 881
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 882
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 882
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 883
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 883
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 884
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 884
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 885
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 885
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 886
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 886
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 887
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 887
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 888
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 888
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 889
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 889
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 890
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 890
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 891
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 891
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 892
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 892
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 893
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 893
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 894
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 894
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 895
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 895
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 896
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 896
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 897
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 897
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 898
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 898
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 899
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 899
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 900
<211> 23

<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 900
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 901
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 901
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 902
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 902
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 903
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 903
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 904
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 904
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 905
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 905
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 906
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 906
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 907
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 907
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 908
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 908
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 909
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 909
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 910
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 910
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 911
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 911

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 912
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 912
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 913
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 913
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 914
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 914
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 915
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 915
ucguggugga cuucucucau u 21

<210> 916
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 916
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 917
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 917
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 918
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 918
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 919
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 919
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 920
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 920
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 921
<211> 19

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 921
gcacuucgcu ucaccucua 19

<210> 922
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 922
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 923
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 923
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 924
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 924
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 925
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 925
gcacuucgcu ucaccucua 19

<210> 926
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 926
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 927
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 927
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 928
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 928
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 929
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 929
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 930
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 930
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 931
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 931
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 932
<211> 19
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 932
uggugguctu cucuaaauu 19

<210> 933
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 933
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 934
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 934
cgugguggguc tucucuaaau u 21

<210> 935
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 935
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 936
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 936
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 937
<211> 19
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 937
uggacuactc ucaaauuua 19

<210> 938
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 938
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 939
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 939
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 940
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 940
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 941
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 941
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 942
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 942
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 943
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 943
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 944
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 944
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 945
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 945
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 946
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 946
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 947
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 947
ugagagaagu ccaccacgag uuu 23

<210> 948
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 948
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 949
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 949
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 950
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 950
uagaggugaa gcgaagugca c 21

<210> 951
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 951
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 952
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 952
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 953

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 953
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 954
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 954
uagaggugaa gcgaagugcu u 21

<210> 955
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 955
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 956
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 956
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 957
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 957

aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 958
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 958
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 959
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 959
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 960
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 960
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 961
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 961
aauugagaga aguccaccau u 21

<210> 962
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 962
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 963
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 963
aauugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 964
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 964
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 965
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 965
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 966
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 966
uaaaauugag agaaguccau u 21

<210> 967
<211> 19

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 967
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 968
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 968
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 969
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (21)..(21)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 969
nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 970
<211> 22
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 970
nacucguggu ggacuucucu ca 22

<210> 971
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 971
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 972
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 972
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 973
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<220>
<221> bazơ cải biến
<222> (23)..(23)
<223> 2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

<400> 973
nucguggugg acuucucuca uun 23

<210> 974
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 974
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 975
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 975
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 976
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 976
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 977
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 977
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 978
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 978
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 979

<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 979
gcacuucgcu ucaccucua 19

<210> 980
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 980
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 981
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 981
augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 982
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 982
gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 983
<211> 19
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 983
gcacuucgcu ucaccucua 19

<210> 984
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 984
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 985
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 985
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 986
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 986
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 987
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 987
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 988
<211> 19

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 988
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 989
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 989
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 990
<211> 19
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 990
uggugguctu cucuaaauu 19

<210> 991
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 991
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 992
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 992
cgugguggguc tucucuaaau u 21

<210> 993
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 993
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 994
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 994
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 995
<211> 19
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 995
uggacuactc ucaaauuua 19

<210> 996
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 996
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 997
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 997
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 998
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 998
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 999
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 999
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1000
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1000
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1001
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1001
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1002
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1002
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1003
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1003
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1004
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1004
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1005
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1005
ugagagaagu ccaccacgag uuu 23

<210> 1006
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1006
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1007
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1007
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1008
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1008
uagaggugaa gcgaagugca c 21

<210> 1009
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1009
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1010
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1010
uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 1011
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1011
cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1012
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1012
uagaggugaa gcgaagugcu u 21

<210> 1013
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1013
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 1014
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1014
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1015

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1015
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1016
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1016
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1017
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1017
aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 1018
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1018
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1019
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1019
aauugagaga aguccaccau u 21

<210> 1020
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1020
aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1021
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1021
aauugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 1022
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1022
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1023
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1023
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1024
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1024
uaaaauugag agaaguccau u 21

<210> 1025
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1025
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1026
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1026
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1027
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1027
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1028
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1028
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1029
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1029
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1030
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1030
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1031
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1031
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1032
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1032
cgugugugguc tucucuaaau u 21

<210> 1033
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1033
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1034
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1034
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1035
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1035
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1036
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1036
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1037
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1037
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1038
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1038
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1039
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1039
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1040
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1040
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1041
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1041
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1042
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1042
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1043
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1043
aauugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 1044
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1044
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1045
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1045
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1046
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1046
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1047
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1047
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1048
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1048
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1049
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1049
ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1050
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1050
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1051
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1051
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1052
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1052
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1053
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1053
cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1054
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1054
cgugguggguc tucucuaaaau u 21

<210> 1055
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1055

gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1056
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1056
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1057
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1057
gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1058
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1058
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1059
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1059
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1060
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1060
ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1061
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1061
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1062
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1062
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1063
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1063
uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1064
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1064
aauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1065
<211> 23

<212> ADN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1065
aauugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 1066
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1066
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1067
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1067
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1068
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1068
uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1069
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1069
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1070
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1070
ugcacuucgc uucaccucug a 21

<210> 1071
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1071
gugugcacuu cgcuucaccu a 21

<210> 1072
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1072
cgugugcacu ucgcuucacc u 21

<210> 1073
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1073
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1074
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1074
ccgugugcac uucgcuucac a 21

<210> 1075
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1075
cacuucgcuu caccucugca a 21

<210> 1076
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1076
acuucgcuuc accucugcac a 21

<210> 1077
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1077
ggcuguaggc auaaauuggu a 21

<210> 1078
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1078
uucgcuucac cucugcacgu a 21

<210> 1079
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1079
ucgcuucacc ucugcacguc a 21

<210> 1080
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1080
cuucgcuuca ccucugcacg u 21

<210> 1081
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1081
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 1082
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1082
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 1083
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1083
ccagcaccau gcaacuuuuu a 21

<210> 1084
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1084
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1085
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1085
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1086
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1086
caaugucaac gaccgaccuu a 21

<210> 1087
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1087
cgcuucaccu cugcacgucg a 21

<210> 1088
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1088
accuugaggc auacuucaaa g 21

<210> 1089
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1089
ccgaccuuga ggcauacuuc a 21

<210> 1090
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1090
gaccuugagg cauacuucaa a 21

<210> 1091
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1091
accgaccuug aggcauacuu a 21

<210> 1092
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1092
ucgcauggag accaccguga a 21

<210> 1093
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1093
uuacauaaga ggacucuugg a 21

<210> 1094
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1094
ucuuacauaa gaggacucuu a 21

<210> 1095
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1095
acuucaaaga cuguuuguuu a 21

<210> 1096
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1096
uacuucaaag acuguuuguu u 21

<210> 1097
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1097
auacuucaaa gacuguuugu u 21

<210> 1098
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1098
uuguuuaaag acugggagga a 21

<210> 1099
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1099
gcauacuuca aagacuguuu a 21

<210> 1100
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1100
caaagacugu uuguuuaaag a 21

<210> 1101
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1101
agacuguuug uuuaaagacu a 21

<210> 1102
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1102
guuuguuuaa agacugggag a 21

<210> 1103
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1103
gggggaggag auuagauuaa a 21

<210> 1104
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1104
ggggaggaga uuagauuaaa g 21

<210> 1105
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1105
guuggggggag gagauuagau u 21

<210> 1106
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1106
uuggggggagg agauuagauu a 21

<210> 1107

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1107
gggaggagau uagauuaaag a 21

<210> 1108
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1108
uuagauuaaa ggucuuugua a 21

<210> 1109
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1109
uagauuaaag gucuuuguac u 21

<210> 1110
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1110
auuagauuaa aggucuuugu a 21

<210> 1111
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1111

gaggagauua gauuaaaggu a 21

<210> 1112
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1112
ggacucuugg acucucugca a 21

<210> 1113
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1113
acucuuggac ucucugcaau a 21

<210> 1114
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1114
agauuaaagg ucuuuguacu a 21

<210> 1115
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1115
agaggugaag cgaagugcac acg 23

<210> 1116
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1116
ucagagguga agcgaagugc aca 23

<210> 1117
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1117
uaggugaagc gaagugcaca cgg 23

<210> 1118
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1118
aggugaagcg aagugcacac ggu 23

<210> 1119
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1119
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1120
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1120
ugugaagcga agugcacacg guc 23

<210> 1121
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1121
uugcagaggu gaagcgaagu gca 23

<210> 1122
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1122
ugugcagagg ugaagcgaag ugc 23

<210> 1123
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1123
uaccaauuua ugccuacagc cuc 23

<210> 1124
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1124
uacgugcaga ggugaagcga agu 23

<210> 1125
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1125
ugacgugcag aggugaagcg aag 23

<210> 1126
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1126
acgugcagag gugaagcgaa gug 23

<210> 1127
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1127
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 1128
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1128
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 1129
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1129
uaaaaaguug cauggugcug gug 23

<210> 1130
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1130
aaaaguugca uggugcuggu gcg 23

<210> 1131
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1131
aggugaaaaa guugcauggu gcu 23

<210> 1132
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1132
uaaggucggu cguugacauu gca 23

<210> 1133
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1133
ucgacgugca gaggugaagc gaa 23

<210> 1134
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1134
cuuugaagua ugccucaagg ucg 23

<210> 1135
<211> 23
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1135
ugaaguaugc cucaaggucg guc 23

<210> 1136
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1136
uuugaaguau gccucaaggu cgg 23

<210> 1137
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1137
uaaguaugcc ucaaggucgg ucg 23

<210> 1138
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1138
uucacggugg ucuccaugcg acg 23

<210> 1139
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1139
uccaagaguc cucuuaugua aga 23

<210> 1140
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1140
uaagaguccu cuuauguaag acc 23

<210> 1141
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1141
uaaacaaaca gucuuugaag uau 23

<210> 1142
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1142
aaacaaacag ucuuugaagu aug 23

<210> 1143
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1143
aacaaacagu cuuugaagua ugc 23

<210> 1144
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1144
uuccucccag ucuuuaaaca aac 23

<210> 1145
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1145
uaaacagucu uugaaguaug ccu 23

<210> 1146
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1146
ucuuuaaaca aacagucuuu gaa 23

<210> 1147
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1147
uagucuuuaa acaaacaguc uuu 23

<210> 1148
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1148
ucucccaguc uuuaaacaaa cag 23

<210> 1149
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1149
uuuaaucuaa ucuccucccc caa 23

<210> 1150
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1150
cuuuaaucua aucuccuccc cca 23

<210> 1151
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1151
aaucuaaucu ccucccccaa cuc 23

<210> 1152
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1152
uaaucuaauc uccucccccа acu 23

<210> 1153
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1153
ucuuuaaucu aaucuccucc ccc 23

<210> 1154
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1154
uuacaaagac cuuuaaucua auc 23

<210> 1155
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1155
aguacaaaga ccuuuaaucu aau 23

<210> 1156
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1156
uacaaagacc uuuaaucuaa ucu 23

<210> 1157
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1157
uaccuuuaau cuaaucuccu ccc 23

<210> 1158
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1158
uugcagagag uccaagaguc cuc 23

<210> 1159
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1159
uauugcagag aguccaagag ucc 23

<210> 1160
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1160
uaguacaaag accuuuaauc uaa 23

<210> 1161
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1161
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1162
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1162
ugcacuucgc uucaccucug a 21

<210> 1163
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1163
gugugcacuu cgcuucaccu a 21

<210> 1164
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1164
cgugugcacu ucgcuucacc u 21

<210> 1165
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1165
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1166
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1166
ccgugugcac uucgcuucac a 21

<210> 1167
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1167
cacuucgcuu caccucugca a 21

<210> 1168

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1168
acuucgcuuc accucugcac a 21

<210> 1169
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1169
ggcuguaggc auaaauuggu a 21

<210> 1170
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1170
uucgcuucac cucugcacgu a 21

<210> 1171
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1171
ucgcuucacc ucugcacguc a 21

<210> 1172
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1172

cuucgcuuca ccucugcacg u 21

<210> 1173
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1173
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 1174
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1174
ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 1175
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1175
ccagcaccau gcaacuuuuu a 21

<210> 1176
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1176
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1177
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1177
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1178
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1178
caaugucaac gaccgaccuu a 21

<210> 1179
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1179
cgcuucaccu cugcacgucg a 21

<210> 1180
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1180
accuugaggc auacuucaaa g 21

<210> 1181
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1181
ccgaccuuga ggcauacuuc a 21

<210> 1182
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1182
gaccuugagg cauacuucaa a 21

<210> 1183
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1183
accgaccuug aggcauacuu a 21

<210> 1184
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1184
ucgcauggag accaccguga a 21

<210> 1185
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1185
uuacauaaga ggacucuugg a 21

<210> 1186
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1186
ucuuacauaa gaggacucuu a 21

<210> 1187
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1187
acuucaaaga cuguuuguuu a 21

<210> 1188
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1188
uacuucaaag acuguuuguu u 21

<210> 1189
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1189
auacuucaaa gacuguuugu u 21

<210> 1190
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1190
uuguuuaaag acugggagga a 21

<210> 1191
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1191
gcauacuuca aagacuguuu a 21

<210> 1192
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1192
caaagacugu uuguuuaaag a 21

<210> 1193
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1193
agacuguuug uuuaaagacu a 21

<210> 1194
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1194
guuuguuuaa agacugggag a 21

<210> 1195
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1195
gggggaggag auuagauuaa a 21

<210> 1196
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1196
ggggaggaga uuagauuaaa g 21

<210> 1197
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1197
guuggggggag gagauuagau u 21

<210> 1198
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1198
uuggggggagg agauuagauu a 21

<210> 1199
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1199
gggaggagau uagauuaaag a 21

<210> 1200
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1200
uuagauuaaa ggucuuugua a 21

<210> 1201
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1201
uagauuaaag gucuuuguac u 21

<210> 1202
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1202
auuagauuaa aggucuuugu a 21

<210> 1203
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1203
gaggagauua gauuaaaggu a 21

<210> 1204
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1204
ggacucuugg acucucugca a 21

<210> 1205
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1205
acucuuggac ucucugcaau a 21

<210> 1206
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1206
agauuaaagg ucuuuguacu a 21

<210> 1207
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1207
agaggugaag cgaagugcac acg 23

<210> 1208
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1208
ucagagguga agcgaagugc aca 23

<210> 1209
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1209
uaggugaagc gaagugcaca cgg 23

<210> 1210
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1210
aggugaagcg aagugcacac ggu 23

<210> 1211
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1211
uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1212
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1212
ugugaagcga agugcacacg guc 23

<210> 1213
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1213
uugcagaggu gaagcgaagu gca 23

<210> 1214
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1214
ugugcagagg ugaagcgaag ugc 23

<210> 1215
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1215
uaccaauuua ugccuacagc cuc 23

<210> 1216
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1216
uacgugcaga ggugaagcga agu 23

<210> 1217
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1217
ugacgugcag aggugaagcg aag 23

<210> 1218
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1218
acgugcagag gugaagcgaa gug 23

<210> 1219
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1219
uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 1220
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1220
uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 1221
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1221
uaaaaaguug cauggugcug gug 23

<210> 1222
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1222
aaaaguugca uggugcuggu gcg 23

<210> 1223
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1223
aggugaaaaa guugcauggu gcu 23

<210> 1224
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1224
uaaggucggu cguugacauu gca 23

<210> 1225
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1225
ucgacgugca gaggugaagc gaa 23

<210> 1226
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1226
cuuugaagua ugccucaagg ucg 23

<210> 1227
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1227
ugaaguaugc cucaaggucg guc 23

<210> 1228
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1228
uuugaaguau gccucaaggu cgg 23

<210> 1229

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1229
uaaguaugcc ucaaggucgg ucg 23

<210> 1230
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1230
uucacggugg ucuccaugcg acg 23

<210> 1231
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1231
uccaagaguc cucuuaugua aga 23

<210> 1232
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1232
uaagaguccu cuuauguaag acc 23

<210> 1233
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1233

uaaacaaaca gucuuugaag uau 23

<210> 1234
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1234
aaacaaacag ucuuugaagu aug 23

<210> 1235
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1235
aacaaacagu cuuugaagua ugc 23

<210> 1236
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1236
uuccucccag ucuuuaaaca aac 23

<210> 1237
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1237
uaaacagucu uugaaguaug ccu 23

<210> 1238
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1238
ucuuuaaaca aacagucuuu gaa 23

<210> 1239
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1239
uagucuuuaa acaaacaguc uuu 23

<210> 1240
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1240
ucucccaguc uuuaaacaaa cag 23

<210> 1241
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1241
uuuaaucuaa ucuccucccc caa 23

<210> 1242
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1242
cuuuaaucua aucuccuccc cca 23

<210> 1243
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1243
aaucuaaucu ccucccccaa cuc 23

<210> 1244
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1244
uaaucuaauc uccucccccа acu 23

<210> 1245
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1245
ucuuuaaucu aaucuccucc ccc 23

<210> 1246
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1246
uuacaaagac cuuuaaucua auc 23

<210> 1247
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1247
aguacaaaga ccuuuaaucu aau 23

<210> 1248
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1248
uacaaagacc uuuaaucuaa ucu 23

<210> 1249
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1249
uaccuuuaau cuaaucuccu ccc 23

<210> 1250
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1250
uugcagagag uccaagaguc cuc 23

<210> 1251
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1251
uauugcagag aguccaagag ucc 23

<210> 1252
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1252
uaguacaaag accuuuaauc uaa 23

<210> 1253
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1253
gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1254
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1254
gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1255
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1255
gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1256
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1256
gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1257
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1257
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1258
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1258
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1259
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1259
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1260
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1260
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1261
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1261
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1262
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1262
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1263
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1263
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1264
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1264
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1265
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1265
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1266
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1266
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1267
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1267
agaggugaag cgaagugcac auu 23

<210> 1268
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1268
agaggugaag cgaagugcac auu 23

<210> 1269
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1269
aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1270
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1270
aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1271
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1271
aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1272
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1272
aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1273
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1273
gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1274
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1274
gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1275
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1275
gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1276
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1276
gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1277
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1277
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1278
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1278
ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1279
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1279
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1280
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1280
caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1281
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1281
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1282
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1282
caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1283
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1283
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1284
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1284
uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1285
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1285
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1286
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1286
ugugaagcga agugcacacu u 21

<210> 1287
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1287
agaggugaag cgaagugcac auu 23

<210> 1288
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1288
agaggugaag cgaagugcac auu 23

<210> 1289
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1289
aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1290

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1290
aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1291
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1291
aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1292
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /note="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1292
aggugaaaaa guugcauggu guu 23