(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) **1-0051353**

(51)[2020.01] **C12N 15/113**; C12N 9/64; A61K 31/713 (13) **B**

(21) 1-2021-08053 (22) 22/05/2014
(62) 1-2015-04854
(86) PCT/US2014/039149 22/05/2014 (87) WO 2014/190157 27/11/2014
(30) 61/826,178 22/05/2013 US; 61/912,988 06/12/2013 US
(45) 25/09/2025 450 (43) 25/07/2022 412A
(73) ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, United States of America
(72) BUTLER, James (US); BETTENCOURT, Brian (US); RAJEEV, Kallanthottathil, G. (US); MAIER, Martin (DE); CHARISSE, Klaus (DE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) TÁC NHÂN AXIT RIBONUCLEIC SỢI ĐÔI (DSARN) ĐỂ ỨC CHẾ SỰ BIỂU HIỆN CỦA GEN TMPRSS6 (MATRIPTAZA-2), TẾ BÀO VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA TÁC NHÂN NÀY

(21) 1-2021-08053

(57) Sáng chế đề cập đến tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, hướng đích gen TMPRSS6, và tác nhân ARNi này được sử dụng để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6. Sáng chế cũng đề cập đến tế bào chứa chất này và dược phẩm chứa chất này.

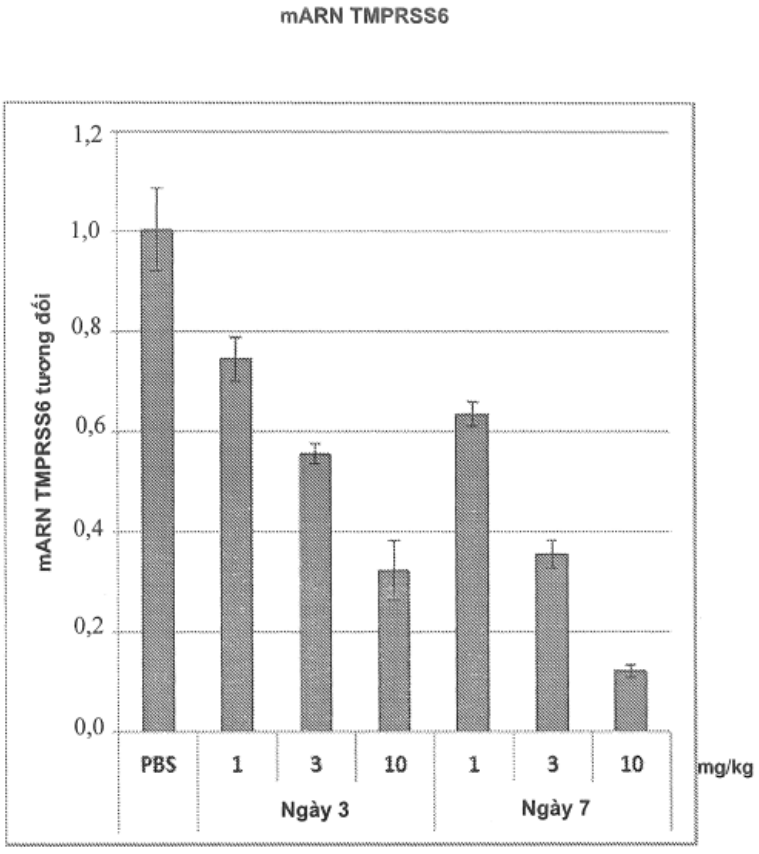


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tác nhân ARNi (ARN can thiệp) sợi đôi, hướng đích gen TMPRSS6, và tác nhân ARNi này được sử dụng để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6. Sáng chế cũng đề cập đến tế bào chứa chất này và dược phẩm chứa chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gen TMPRSS6 (proteaza xuyên màng, serin 6) mã hóa TMPRSS6, còn được biết đến là matriptaza-2, serin proteaza tuýp II. Nó được biểu hiện chủ yếu ở gan nhưng mARN TMPRSS6 với nồng độ cao cũng được tìm thấy ở thận, với nồng độ thấp hơn ở tử cung và nồng độ thấp hơn nhiều phát hiện ở nhiều mô khác (Ramsay et al, *Haematologica* (2009), 94(6), 840-849). TMPRSS6 có vai trò trong quá trình cân bằng nội môi của sắt bằng cách liên kết và làm thoái biến theo cách phân giải protein chất hoạt hóa hepxidin và đồng thụ thể HJV của BMP (hemojuvelin), điều này gây ra sự điều hòa giảm các mức hepxidin.

TMPRSS6 gồm có đuôi nội bào tương ngắn có đầu tận cùng N, vùng xuyên màng tuýp II, vùng cuống bao gồm hai miền CUB ngoại bào (yếu tố bổ sung Cls/Clr, yếu tố sinh trưởng phôi nhím biển và BMP (protein tạo hình xương)), ba miền LDLR (thụ thể lipoprotein mật độ thấp lớp A), và miền serin proteaza giống trypsin có đầu tận cùng C. Cũng có các vị trí liên ứng cho quá trình glycosyl hóa ở vị trí N ở miền ngoại bào, và vị trí phosphoryl hóa tiềm năng ở vùng đuôi nội bào tương.

Nhiều rối loạn có thể có liên quan đến bệnh quá tải sắt, một tình trạng bệnh lý đặc trưng bởi các nồng độ sắt tăng. Bệnh quá tải sắt này có thể dẫn đến sự lắng đọng sắt quá mức ở nhiều mô khác nhau và có thể dẫn đến tổn thương mô và cơ quan. Do đó, hiện đang cần có phương pháp điều trị hiệu quả các rối loạn liên quan đến bệnh quá tải sắt này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, hướng đích TMPRSS6, tế bào chứa chất này và dược phẩm chứa chất này. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 và để điều trị các rối loạn liên quan đến TMPRSS6, ví dụ, các rối loạn liên quan đến quá tải sắt, như bệnh tan máu bẩm sinh, ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β, hoặc bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa và sợi đối mã tạo ra vùng sợi đôi, trong đó sợi mã hóa này bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự nucleotit SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, hoặc SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, hoặc SEQ ID NO:5, và sợi đối mã này bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự nucleotit SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, hoặc SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, hoặc SEQ ID NO:10,

trong đó gần như tất cả các nucleotit của sợi mã hóa và gần như tất cả các nucleotit của sợi đối mã là các nucleotit được cải biến, và trong đó sợi mã hóa được liên hợp với phối tử được gắn ở đầu tận cùng 3'.

Theo một phương án, tất cả các nucleotit của sợi mã hóa này và tất cả các nucleotit của sợi đối mã này đều là các nucleotit được cải biến.

Theo một phương án, sợi mã hóa và sợi đối mã bao gồm vùng bổ trợ bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự đối nghĩa bất kỳ trong số các trình tự đối nghĩa được liệt kê trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12.

Theo một phương án, ít nhất một trong các nucleotit được cải biến này được chọn từ nhóm bao gồm nucleotit deoxy-thymin (dT) có đầu tận cùng 3', nucleotit được cải

biến 2'-O-metyl, nucleotit được cải biến 2'-flo, nucleotit được cải biến 2'-deoxy, nucleotit bị khóa, nucleotit không bazơ, nucleotit được cải biến 2'-amino, nucleotit được cải biến 2'-alkyl, morpholino nucleotit, phosphoramidat, nucleotit chứa bazơ không tự nhiên, nucleotit chứa nhóm 5'-phosphothioat, nucleotit chứa 5' phosphat hoặc chất bắt chước 5' phosphat (xem, ví dụ, Công bố đơn PCT số WO 2011/005860), và nucleotit tận cùng liên kết với dẫn xuất cholesteryl hoặc nhóm bisdexylamit của axit dodecanoic.

Theo một phương án, ít nhất một sợi có phần nhô ra ở đầu 3' gồm ít nhất 1 nucleotit. Theo một phương án khác, ít nhất một sợi bao gồm phần nhô ra ở đầu 3' gồm ít nhất 2 nucleotit. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa bổ sung với sợi đối mã, trong đó sợi đối mã này bao gồm vùng bổ sung với phần mARN mã hóa TMPRSS6, trong đó mỗi sợi dài khoảng từ 14 đến 30 nucleotit, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi được biểu diễn bởi công thức (III):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

trong đó:

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

mỗi p, p', q, và q' độc lập là 0-6;

mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng;

mỗi n_p, n_p', n_q, và n_q', mỗi trong số đó có thể có mặt hoặc không, độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

mỗi XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', và Z'Z'Z' độc lập tượng trưng cho một mô típ

của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp;

các cải biến trên N_b khác với cải biến trên Y và các cải biến trên N_b' khác với cải biến trên Y′; và

trong đó sợi mã hóa liên hợp với ít nhất một phối tử.

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

Theo một phương án, XXX bổ sung với X′X′X′, YYY bổ sung với Y′Y′Y′, và ZZZ bổ sung với Z′Z′Z′.

Theo một phương án, mô típ YYY xuất hiện ở hoặc gần vị trí phân cắt của sợi mã hóa.

Theo một phương án, mô típ Y′Y′Y′ xuất hiện ở các vị trí 11, 12 và 13 của sợi đối mã từ đầu 5'.

Theo một phương án, Y′ là 2′-O-metyl.

Theo một phương án, công thức (III) được thể hiện bởi công thức (IIIa):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIa).

Theo một phương án khác, công thức (III) được thể hiện bởi công thức (IIIb):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIb) trong đó mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 1-5 nucleotit được cải biến.

Theo một phương án khác nữa, công thức (III) được biểu diễn bởi công thức (IIIc):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a –X X X -N_b -Y Y Y -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′-$N_{b'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIc)

trong đó mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 1-5 nucleotit được cải biến.

Theo một phương án, công thức (III) được biểu diễn bởi công thức (IIId):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a –X X X- N_b -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

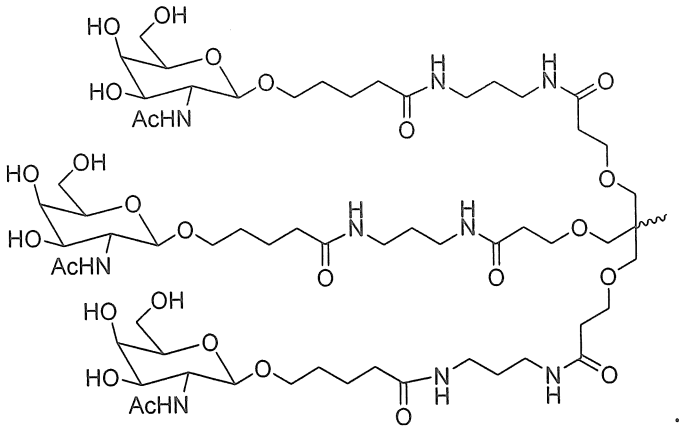
sợi đối mã: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X'X'X'- $N_{b'}$-Y'Y'Y'-$N_{b'}$-Z'Z'Z'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIId)

trong đó mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 1-5 nucleotit được cải biến và mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-10 nucleotit được cải biến.

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

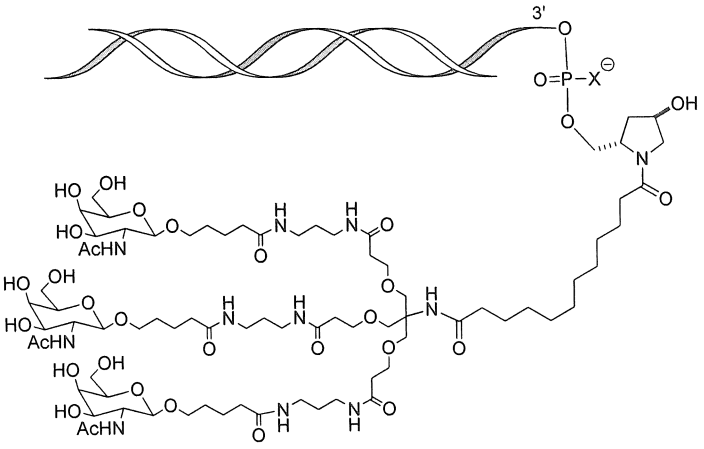
Theo một phương án, các cải biến trên nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxyetyl, 2'-O-alkyl, 2'-O-alyl, 2'-C- alyl, 2'-flo, 2'-deoxy, 2'-hydroxyl, và tổ hợp của chúng. Theo một phương án khác, các cải biến trên nucleotit là cải biến 2'-O-metyl hoặc cải biến 2'-flo.

Theo một phương án, phối tử là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn vào thông qua liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba. Theo một phương án khác, phối tử này là:



Theo một phương án, phối tử này được gắn vào đầu 3′ của sợi mã hóa.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được 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 cụ thể, X là O.

Theo một phương án, chất này còn bao gồm ít nhất một liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit.

Theo một phương án, liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit là ở đầu tận cùng 3’ của một sợi. Theo một phương án, sợi này là sợi đối mã. Theo một phương án khác, sợi này là sợi mã hóa.

Theo một phương án, liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit là ở đầu tận cùng 5’ của một sợi. Theo một phương án, sợi này là sợi đối mã. Theo một phương án khác, sợi này là sợi mã hóa.

Theo một phương án, liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit là ở cả đầu tận cùng 5' và đầu tận cùng 3' của một sợi. Theo một phương án, sợi này là sợi đối mã.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm 6-8 liên kết phosphothioat giữa các nucleotit.

Theo một phương án, sợi đối mã bao gồm hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 5' và hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 3', và sợi mã hóa bao gồm ít nhất hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở một trong hai đầu tận cùng 5' hoặc đầu tận cùng 3'.

Theo một phương án, cặp bazơ ở vị trí 1 của đầu 5′của sợi đối mã của cấu trúc sợi kép là cặp bazơ AU.

Theo một phương án, nucleotit Y chứa cải biến 2′-flo.

Theo một phương án, nucleotit Y′ chứa cải biến 2′-O-metyl.

Theo một phương án, p′>0. Theo một phương án khác, p′=2.

Theo một phương án, q'=0, p=0, q=0, và các nucleotit nhô ra ở p' bổ sung với mARN đích. Theo một phương án khác, q'=0, p=0, q=0, và các nucleotit nhô ra ở p' không bổ sung với mARN đích.

Theo một phương án, sợi mã hóa có tổng số 21 nucleotit và sợi đối mã có tổng số 23 nucleotit.

Theo một phương án, ít nhất một n_p' liên kết với nucleotit bên cạnh thông qua liên kết phosphothioat.

Theo một phương án, tất cả các n_p' đều liên kết với nucleotit bên cạnh thông qua liên kết phosphothioat.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được chọn từ nhóm các tác nhân ARNi được liệt kê trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12.

Theo một phương án, tác nhân ARNi là AD-59743. Theo một phương án khác,

tác nhân ARNi là AD-60940.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi sợi đôi để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào,

trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa và sợi đối mã tạo ra vùng sợi đôi,

trong đó sợi mã hóa bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự nucleotit SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, hoặc SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, hoặc SEQ ID NO:5, và sợi đối mã bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự nucleotit SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, hoặc SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, hoặc SEQ ID NO:10,

trong đó gần như tất cả các nucleotit của sợi mã hóa chứa cải biến được chọn từ nhóm bao gồm cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-flo,

trong đó sợi mã hóa bao gồm hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 5',

trong đó gần như tất cả các nucleotit của sợi đối mã chứa cải biến được chọn từ nhóm bao gồm cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-flo,

trong đó sợi đối mã bao gồm hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 5' và hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 3', và

trong đó sợi mã hóa được liên hợp với một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn vào thông qua liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba ở đầu tận cùng 3'.

Theo một phương án, tất cả các nucleotit của sợi mã hóa và tất cả các nucleotit của sợi đối mã này đều chứa cải biến.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa bổ sung với sợi đối mã, trong

đó sợi đối mã bao gồm vùng bổ sung với phần mARN mã hóa TMPRSS6, trong đó mỗi sợi dài khoảng từ 14 đến 30 nucleotit, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi được biểu diễn bởi công thức (III):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

trong đó:

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

mỗi p, p', q, và q' độc lập là 0-6;

mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng;

mỗi n_p, n_p', n_q, và n_q', mỗi trong số đó có thể có mặt hoặc không có mặt độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

mỗi XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', và Z'Z'Z' độc lập tượng trưng cho một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, và trong đó các cải biến này là cải biến 2'-O-metyl hoặc cải biến 2'-flo;

các cải biến trên N_b khác với cải biến trên Y và các cải biến trên N_b' khác với cải biến trên Y'; và

trong đó sợi mã hóa được liên hợp với ít nhất một phối tử.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa bổ sung với sợi đối mã, trong đó sợi đối mã bao gồm vùng bổ sung với phần mARN mã hóa TMPRSS6, trong đó mỗi sợi này dài khoảng từ 14 đến 30 nucleotit, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi được

biểu diễn bởi công thức (III):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

trong đó:

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

mỗi n_p, n_q, và n_q', mỗi trong số đó có thể có mặt hoặc không có mặt, độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

mỗi p, q, và q' độc lập là 0-6;

$n_p' > 0$ và ít nhất một n_p' được liên kết với nucleotit bên cạnh qua liên kết phosphothioat;

mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng;

mỗi XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', và Z'Z'Z' độc lập tượng trưng cho một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, và trong đó các cải biến này là cải biến 2'-O-metyl hoặc cải biến 2'-flo;

các cải biến trên N_b khác với cải biến trên Y và các cải biến trên N_b' khác với cải biến trên Y'; và

trong đó sợi mã hóa được liên hợp với ít nhất một phối tử.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa bổ sung với sợi đối mã, trong đó sợi đối mã bao gồm vùng bổ sung với phần mARN mã hóa TMPRSS6, trong đó mỗi sợi này dài khoảng từ 14 đến 30 nucleotit, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi được biểu diễn bởi công thức (III):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

trong đó:

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

mỗi n_p, n_q, và n_q', mỗi trong số đó có thể có mặt hoặc không có mặt, độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

mỗi p, q, và q' độc lập là 0-6;

n_p'>0 và ít nhất một n_p' được liên kết với nucleotit bên cạnh qua liên kết phosphothioat;

mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng;

mỗi XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', và Z'Z'Z' độc lập tượng trưng cho một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, và trong đó các cải biến này là cải biến 2'-O-metyl hoặc cải biến 2'-flo;

các cải biến trên N_b khác với cải biến trên Y và các cải biến trên N_b' khác với cải biến trên Y'; và

trong đó sợi mã hóa được liên hợp với ít nhất một phối tử, trong đó phối tử này là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn vào thông qua liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa bổ sung với sợi đối mã, trong đó sợi đối mã bao gồm vùng bổ sung với phần mARN mã hóa TMPRSS6, trong đó mỗi sợi này dài khoảng từ 14 đến 30 nucleotit, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi được biểu diễn bởi công thức (III):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

trong đó:

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

mỗi n_p, n_q, và n_q', mỗi trong số đó có thể có mặt hoặc không có mặt, độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

mỗi p, q, và q' độc lập là 0-6;

n_p' >0 và ít nhất một n_p' được liên kết với nucleotit bên cạnh qua liên kết phosphothioat;

mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi N_b và N_b' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng;

mỗi XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', và Z'Z'Z' độc lập tượng trưng cho một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, và trong đó các cải biến này là cải biến 2'-O-metyl hoặc cải biến 2'-flo;

các cải biến trên N_b khác với cải biến trên Y và các cải biến trên N_b' khác với cải biến trên Y';

trong đó sợi mã hóa bao gồm ít nhất một liên kết phosphothioat; và

trong đó sợi mã hóa được liên hợp với ít nhất một phối tử, trong đó phối tử này là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn vào thông qua liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa bổ sung với sợi đối mã, trong đó sợi đối mã bao gồm vùng bổ sung với phần mARN mã hóa TMPRSS6, trong

đó mỗi sợi này dài khoảng từ 14 đến 30 nucleotit, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi được biểu diễn bởi công thức (III):

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3'

sợi đối mã: 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'- N_a'- n_q' 5' (IIIa)

trong đó:

mỗi n_p, n_q, và n_q', mỗi trong số đó có thể có mặt hoặc không có mặt, độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

mỗi p, q, và q′ độc lập là 0-6;

$n_p' > 0$ và ít nhất một n_p' được liên kết với nucleotit bên cạnh qua liên kết phosphothioat;

mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit mà được cải biến hoặc không được cải biến hoặc tổ hợp của chúng, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

mỗi YYY và Y′Y′Y′ độc lập tượng trưng cho một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, và trong đó các cải biến này là cải biến 2′-O-metyl hoặc cải biến 2′-flo;

trong đó sợi mã hóa bao gồm ít nhất một liên kết phosphothioat; và

trong đó sợi mã hóa được liên hợp với ít nhất một phối tử, trong đó phối tử này là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc được gắn vào thông qua liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất tác nhân ARNi được chọn từ nhóm các tác nhân ARNi được liệt kê trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 19, và 12.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa tác nhân polynucleotit đối mã cải biến, trong đó chất này có khả năng ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào, và bao gồm trình tự bổ sung với trình tự mã hóa được chọn từ nhóm các trình tự được liệt kê trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12, trong đó polynucleotit này dài khoảng từ 14 đến 30 nucleotit.

Sáng chế còn đề xuất tế bào, vật truyền, tế bào vật chủ và dược phẩm chứa, ví dụ, các tác nhân ARNi sợi đôi theo sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi này được dùng bằng cách sử dụng dược phẩm.

Theo các phương án ưu tiên, tác nhân ARNi này được dùng trong dung dịch. Theo một số phương án như vậy, siARN được dùng trong dung dịch không được đệm. Theo một phương án, siARN này được dùng trong nước. Theo các phương án khác, siARN này được dùng với dung dịch đệm, như dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm prolamin, dung dịch đệm cacbonat, hoặc dung dịch đệm phosphat hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, dung dịch đệm là nước muối được đệm phosphat (PBS).

Theo một phương án, dược phẩm này còn bao gồm chế phẩm lipit. Theo một phương án, chế phẩm lipit này bao gồm LNP, hoặc XTC. Theo một phương án khác, chế phẩm lipit này bao gồm MC3.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào. Phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, hoặc tác nhân polynucleotit đối mã cải biến theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế; và việc giữ tế bào được tạo ra trong bước (a) trong một thời gian đủ để đạt được sự thoái biến bản phiên mã mARN của gen TMPRSS6, nhờ đó ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 ở tế bào.

Theo một phương án, tế bào này ở trong đối tượng.

Theo một phương án, đối tượng này là người.

Theo một phương án, sự biểu hiện của TMPRSS6 được ức chế ít nhất khoảng 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, hoặc 100%.

Theo một phương án khác, sự biểu hiện gen hepxidin tăng lên ít nhất khoảng 1,5

lần, khoảng 2 lần, khoảng 3 lần, khoảng 4 lần hoặc khoảng 5 lần.

Theo một phương án khác nữa, nồng độ hepxidin trong huyết thanh tăng lên ít nhất khoảng 10%, khoảng 25%, khoảng 50%, khoảng 100%, khoảng 150%, khoảng 200%, khoảng 250%, hoặc khoảng 300%.

Theo một phương án, nồng độ sắt trong huyết thanh giảm xuống ít nhất khoảng 20%, 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 khác, phần trăm bão hòa transferin giảm xuống ít nhất khoảng 20%, 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 khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn được điều tiết bởi, hoặc có liên quan đến, sự biểu hiện của TMPRSS6. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng có tác dụng chữa bệnh của tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, theo sáng chế, hoặc tác nhân polynucleotit đối mã cải biến theo sáng chế, hoặc vật truyền theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn liên quan đến TMPRSS6. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng dưới da lượng có tác dụng chữa bệnh của tác nhân ARNi sợi đôi,

trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa và sợi đối mã tạo ra vùng sợi đôi,

trong đó sợi mã hóa bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự nucleotit SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, hoặc SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, hoặc SEQ ID NO:5, và sợi đối mã bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự nucleotit SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, hoặc SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, hoặc SEQ ID NO:10,

trong đó gần như tất cả các nucleotit của sợi đối mã chứa cải biến được chọn từ nhóm bao gồm cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-flo,

trong đó sợi đối mã bao gồm hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 5' và hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 3',

trong đó gần như tất cả các nucleotit của sợi mã hóa chứa cải biến được chọn từ nhóm bao gồm cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-flo,

trong đó sợi mã hóa bao gồm hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit ở đầu tận cùng 5' và,

trong đó sợi mã hóa được liên hợp với một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc gắn vào thông qua liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba ở đầu tận cùng 3', nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một phương án, tất cả các nucleotit của sợi mã hóa và tất cả các nucleotit của sợi đối mã đều chứa cải biến.

Theo một phương án, đối tượng này là người.

Theo một phương án, đối tượng này mắc rối loạn có liên quan đến bệnh quá tải sắt, ví dụ, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô di truyền, bệnh tan máu bẩm sinh β (ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β thể nặng và bệnh tan máu bẩm sinh β thể vừa), bệnh porphyrin sinh hồng cầu, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer hoặc bệnh mất điều hòa Friedreich.

Theo một phương án, tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, được dùng ở liều lượng từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 2 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 3 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 4 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 5 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg, khoảng 6 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg, khoảng 7 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg, khoảng 8 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg, khoảng 9 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg, khoảng 10 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 12 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 13 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 14 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 15 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 16 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg hoặc khoảng 18 mg/kg đến khoảng 20

mg/kg. Theo các phương án cụ thể, tác nhân ARNi sợi đôi được dùng ở liều lượng khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 1,0 mg/kg, hoặc khoảng 3,0 mg/kg.

Theo một phương án, tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, được dùng dưới da hoặc trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được dùng trong hai hoặc nhiều liều. Theo một phương án cụ thể, tác nhân ARNi được dùng ngắt quãng được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 12 giờ một lần, khoảng 24 giờ một lần, khoảng 48 giờ một lần, khoảng 72 giờ một lần, khoảng 96 giờ một lần, khoảng 7 ngày một lần, hoặc khoảng 14 ngày một lần. Theo các phương án cụ thể, tác nhân ARNi được dùng một tuần một lần trong thời gian lên đến 2 tuần, lên đến 3 tuần, lên đến 4 tuần, lên đến 5 tuần, hoặc lâu hơn.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến bệnh quá tải sắt ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng có tác dụng chữa bệnh của tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, hoặc vật truyền theo sáng chế, nhờ đó điều trị cho đối tượng.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến bệnh quá tải sắt là bệnh nhiễm sắc tố sắt mô. Theo một phương án khác, rối loạn liên quan đến bệnh quá tải sắt là bệnh tan máu bẩm sinh, ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β (ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β thể nặng và bệnh tan máu bẩm sinh β thể vừa), hoặc bệnh porphyrin sinh hồng cầu. Theo một phương án khác nữa, rối loạn liên quan đến bệnh quá tải sắt là bệnh thần kinh, ví dụ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer hoặc bệnh mất điều hòa Friedreich.

Theo một phương án, đối tượng là động vật linh trưởng hoặc loài gặm nhấm. Theo một phương án khác, đối tượng này là người.

Theo một phương án, tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, được dùng ở liều lượng khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 10 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 10 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 15 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 15 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg, khoảng 15 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg, hoặc khoảng 20 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg.

Theo một phương án, tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, được dùng dưới da hoặc trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được dùng trong hai hoặc nhiều liều. Theo một phương án cụ thể, tác nhân ARNi được dùng ngắt quãng được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 12 giờ một lần, khoảng 24 giờ một lần, khoảng 48 giờ một lần, khoảng 72 giờ một lần, khoảng 96 giờ một lần, khoảng 7 ngày một lần, hoặc khoảng 14 ngày một lần.

Theo một phương án, việc sử dụng dẫn đến sự giảm mức sắt, mức feritin và/hoặc mức bão hòa transferin ở đối tượng.

Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm việc xác định mức sắt ở đối tượng.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế mà bao gồm việc dùng tác nhân ARNi theo sáng chế (hoặc dược phẩm theo sáng chế) cho đối tượng được thực hiện kết hợp với việc dùng dược phẩm bổ sung và/hoặc các phương pháp chữa bệnh khác. Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm việc dùng chất tạo chelat sắt, ví dụ, deferipron, deferoxamin, và deferasirox, cho đối tượng.

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

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là biểu đồ thể hiện các mức tương đối của mARN TMPRSS6 ở gan của chuột nhắt kiểu dại sau khi dùng một liều duy nhất 1 mg/kg, 3 mg/kg hoặc 10 mg/kg của tác nhân ARNi AD-59743.

Hình 2 là biểu đồ thể hiện các mức tương đối của mARN hepxidin ở gan của chuột nhắt kiểu dại sau khi dùng một liều duy nhất 1 mg/kg, 3 mg/kg hoặc 10 mg/kg của tác nhân ARNi AD-59743.

Các hình vẽ từ hình 3A đến hình 3E thể hiện các mức mARN TMPRSS6 ở gan (Hình 3A), mARN hepxidin ở gan (Hình 3B), hepxidin trong huyết thanh (Hình 3C), tổng lượng sắt trong huyết thanh (Hình 3D), và phần trăm bão hòa transferin (Hình 3E) ở các con chuột nhắt C57BL/6 ở các thời điểm khác nhau sau một lần tiêm dưới da AD-

60940 ở liều 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg hoặc 3,0 mg/kg, hoặc chỉ tiêm PBS (đối chứng). Mỗi điểm dữ liệu thể hiện giá trị trung bình từ ba con chuột. Độ lệch chuẩn của giá trị trung bình này được biểu diễn bởi thanh sai số. Hình 3F biểu thị nồng độ mARN TMPRSS6 tương đối ở gan dưới dạng hàm của liều AD-60940 ở ngày 11 sau khi dùng. Mỗi điểm dữ liệu thể hiện mức kìm hãm tối đa nồng độ mARN TMPRSS6 quan sát được ở mỗi mức liều. Dữ liệu này khớp với phương trình Hill.

Hình 4A là sơ đồ minh họa chế độ dùng một liều mỗi tuần trong ba tuần sau đó giết chuột nhắt vào ngày 21. Hình 4B là biểu đồ thể hiện các mức mARN TMPRSS6 ở gan, mARN hepxidin ở gan, và phần trăm bão hòa transferin ở các con chuột nhắt C57BL/6 được cho tiêm dưới da AD-60940 ở liều 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg, hoặc PBS (đối chứng) theo chế độ thể hiện trên Hình 4A. Mỗi thanh thể hiện giá trị trung bình từ ba con chuột. Độ lệch chuẩn của giá trị trung bình này được biểu diễn bởi thanh sai số. Hình 4C biểu thị nồng độ mARN TMPRSS6 tương đối ở gan dưới dạng hàm của liều AD-60940. Dữ liệu này khớp với phương trình Hill.

Các hình vẽ từ hình 5A đến hình 5D là các biểu đồ thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ hepxidin trong huyết thanh và các mức mARN TMPRSS6 tương đối (Hình 5A), giữa phần trăm bão hòa transferin và các mức mARN TMPRSS6 tương đối (Hình 5B), giữa nồng độ hepxidin trong huyết thanh và các mức mARN hepxidin tương đối (Hình 5C) và giữa phần trăm bão hòa transferin và nồng độ hepxidin trong huyết thanh (Hình 5D).

Hình 6 là biểu đồ thể hiện các mức tương đối của mARN TMPRSS6 ở gan của các con chuột nhắt C57BL/6 sau khi dùng một liều dưới da là 3 mg/kg tác nhân ARNi được chỉ định hoặc PBS (đối chứng). Các thanh thể hiện giá trị trung bình từ ba con chuột và các thanh sai số thể hiện độ lệch chuẩn của giá trị trung bình này.

Hình 7 là biểu đồ thể hiện các mức tương đối của mARN TMPRSS6 ở gan của các con chuột nhắt C57BL/6 sau khi dùng liều dưới da là 0,3 mg/kg hoặc 1,0 mg/kg tác nhân ARNi được chỉ định, hoặc PBS (đối chứng), một tuần một lần trong ba tuần. Các thanh thể hiện giá trị trung bình từ ba con chuột và các thanh sai số thể hiện độ lệch

chuẩn của giá trị trung bình này.

Hình 8 thể hiện trình tự nucleotit của TMPRSS6 của người hiện đại *Homo sapiens* (SEQ ID NO:1).

Hình 9 thể hiện trình tự nucleotit của TMPRSS6 của chuột nhắt *Mus musculus* (SEQ ID NO:2).

Hình 10 thể hiện trình tự nucleotit của TMPRSS6 của chuột nâu *Rattus norvegicus* (SEQ ID NO:3).

Hình 11 thể hiện trình tự nucleotit của TMPRSS6 của khỉ nâu *Macaca mulatta* (SEQ ID NO:4).

Hình 12 thể hiện trình tự nucleotit củaTMPRSS6 của khỉ nâu *Macaca mulatta* (SEQ ID NO:5).

Hình 13 thể hiện trình tự bổ sung ngược chiều của SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:6).

Hình 14 thể hiện trình tự bổ sung ngược chiều của SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:7).

Hình 15 thể hiện trình tự bổ sung ngược chiều của SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:8).

Hình 16 thể hiện trình tự bổ sung ngược chiều của SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:9).

Hình 17 thể hiện trình tự bổ sung ngược chiều của SEQ ID NO:5 (SEQ ID NO:10).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, hướng đích TMPRSS6. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sử dụng chế phẩm theo sáng chế để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 và để điều trị các rối loạn liên quan đến TMPRSS6, ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β hoặc bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

TMPRSS6 đóng vai trò quan trọng trong quá trình cân bằng nội môi của sắt dưới dạng chất ức chế sự biểu hiện gen HAMP. Gen HAMP này mã hóa hormon hepxidin ở gan, là gen điều hòa trung tâm của quá trình cân bằng nội môi của sắt. Hepxidin liên kết với protein feroportin đưa sắt ra ngoài (iron exporter protein ferroportin - FPN1), mà nằm chủ yếu ở trên các tế bào ruột hấp thu, các tế bào gan và các đại thực bào. Hepxidin

liên kết với miền ngoại bào của feroportin dẫn đến việc nội hóa và thoái biến feroportin, do đó làm giảm sự hấp thu sắt từ thức ăn từ ruột, và sự giải phóng sắt từ các đại thực bào và các tế bào gan. Sự biểu hiện gen HAMP có thể được kích thích đáp ứng với sắt thông qua dòng thác truyền tín hiệu phụ thuộc vào protein tạo hình xương (BMP)/protein SMAD (Sons of Mothers Against Decapentaplegic) trung gian bởi đồng thụ thể BMP hemojuvelin (HJV). Vai trò chủ yếu của TMPRSS6 trong điều hòa gen HAMP là ở việc ức chế sự điều hòa tăng HAMP qua trung gian BMP. TMPRSS6 ức chế sự điều hòa tăng HAMP qua trung gian BMP bằng cách phân cắt đồng thụ thể HJV của BMP, mà thiết yếu cho quá trình điều hòa tăng HAMP qua trung gian BMP; do đó ngăn chặn việc truyền tín hiệu BMP, sự di chuyển của SMAD đến nhân, và sự hoạt hóa phiên mã gen HAMP.

Một vài nghiên cứu trên người và chuột nhắt đã khẳng định vai trò của TMPRSS6 trong quá trình điều hòa gen HAMP và quá trình cân bằng nội môi của sắt (Du *et al. Science* 2008, Vol. 320, ppl088-1092; Folgueras *et al. Blood* 2008, Vol. 112, pp2539-45). Các nghiên cứu đã cho thấy rằng sự mất đột biến chức năng ở TMPRSS6 có thể dẫn đến điều hòa tăng sự biểu hiện của hepxidin, gây ra chứng thiếu máu do thiếu sắt không di truyền gọi là chứng thiếu máu do thiếu sắt kháng sắt (iron refractory iron deficiency anemia - IRIDA) (Finberg. Seminars in *Hematology* 2009, Vol. 46, pp378-86) mà đặc trưng bởi mức hepxidin tăng cao, chứng thiếu máu giảm sắc tố tiểu hồng cầu, thể tích trung bình của hồng cầu (mean corpuscular volume - MCV) thấp, độ bão hòa transferin thấp, độ hấp thu sắt qua đường miệng kém, và đáp ứng không hoàn toàn với sắt ngoài đường tiêu hóa. Tuy nhiên, sự mất các đột biến chức năng ở các gen điều hòa dương tính của HAMP (ví dụ, BMP1, BMP4, và HFE) đã cho thấy là điều hòa giảm sự biểu hiện hepxidin và gây ra rối loạn quá tải sắt (Milet *et al. Am J Hum Gen* 2007, Vol. 81, pp799-807; Finberg *et al. Blood* 2011, Vol. 117, pp4590-9). Ở các rối loạn quá tải sắt nguyên phát, gọi chung là bệnh nhiễm sắc tố sắt mô di truyền (HH), ở các bệnh thiếu máu đặc trưng bởi quá trình tạo máu không hiệu quả ồ ạt, và ở bệnh quá tải sắt (bệnh nhiễm sắc tố sắt mô thứ phát), như bệnh tan máu bẩm sinh β thể vừa (TI), thì mức hepxidin là thấp bất kể nồng độ sắt trong huyết thanh và sự dự trữ sắt tăng cao. Mô hình chuột nhắt có bệnh tan máu bẩm sinh β thể vừa đã chứng minh rằng sự mất biểu hiện của TMPRSS6

khiến mức hepxidin tăng cao (Finberg 2010 Oral Presentation: "TMPRSS6, an inhibitor of Hepatic BMP/Smad Signaling, is required for Hepcidin Suppression and Iron Loading in mouse model of β-thalassemia". American Society of Hematology Annual Meeting 2010, Abstract No.: 164).

Sáng chế mô tả các tác nhân ARNi, chế phẩm và phương pháp điều biến sự biểu hiện của gen TMPRSS6. Theo một số phương án, sự biểu hiện của TMPRSS6 được làm giảm hoặc ức chế nhờ sử dụng tác nhân ARNi đặc hiệu TMPRSS6, nhờ đó dẫn đến sự tăng biểu hiện HAMP, và sự giảm mức sắt trong huyết thanh. Do đó, việc ức chế sự biểu hiện hoặc hoạt tính của gen TMPRSS6 nhờ sử dụng chế phẩm ARNi đặc trưng theo sáng chế có thể là phương pháp hữu dụng cho các liệu pháp hướng đến việc làm giảm nồng độ sắt ở đối tượng. Việc ức chế như vậy có thể hữu dụng để điều trị các rối loạn liên quan đến bệnh quá tải sắt, như bệnh nhiễm sắc tố sắt mô hoặc bệnh tan máu bẩm sinh, ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β (ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β thể nặng và bệnh tan máu bẩm sinh β thể vừa).

I. Định nghĩa

Để sáng chế có thể được hiểu rõ hơn, một số thuật ngữ được định nghĩa trước tiên. Ngoài ra, cần lưu ý rằng bất cứ khi nào giá trị hoặc khoảng giá trị của một thông số được nêu ra, sẽ hiểu rằng giá trị và khoảng ở giữa các giá trị được nêu này cũng là một phần của sáng chế.

Từ "một" được sử dụng ở đây để đề cập đến một hoặc nhiều hơn một (cụ thể là, ít nhất một) chủ thể ngữ pháp sau từ đó. Ví dụ, "phần tử" nghĩa là một phần tử hoặc nhiều hơn một phần tử, ví dụ, nhiều phần tử.

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

Như được sử dụng ở đây, "TMPRSS6" chỉ gen hoặc protein serin proteaza màng

sinh chất tuýp II (TTSP). TMPRSS6 còn được biết đến là matriptaza-2, IRIDA (chứng thiếu máu do thiếu sắt kháng sắt), serin proteaza xuyên màng 6, serin proteaza xuyên màng 6 tuýp II, và serin proteaza khảm gắn vào màng matriptaza-2. TMPRSS6 là protein xuyên màng tuýp II serin proteaza dài khoảng 899 axit amin. TMPRSS6 này chứa nhiều miền, ví dụ, miền nội bào ngắn, miền xuyên màng, protein tinh trùng nhím biển/miền enteropeptidaza/miền agrin (SEA), hai miền yếu tố bổ sung/yếu tố sinh trưởng phôi nhím biển/BMP (CUB), ba miền LDL-R lớp a (LDLa), và miền serin proteaza giống trypsin với bộ ba His-Asp-Ser được bảo toàn (HDS). Thuật ngữ "TMPRSS6" bao gồm TMPRSS6 của người, trình tự axit amin và nucleotit của nó có thể được tìm thấy trong, ví dụ, GenBank số tiếp cận GI:56682967; TMPRSS6 của chuột nhắt, trình tự axit amin và nucleotit của nó có thể được tìm thấy trong, ví dụ, GenBank số tiếp cận GI:125656151; TMPRSS6 của chuột cống, trình tự axit amin và nucleotit của nó có thể được tìm thấy trong, ví dụ, GenBank số tiếp cận GI:194474097; TMPRSS6 của khỉ nâu, trình tự axit amin và nucleotit của nó có thể được tìm thấy trong, ví dụ, GenBank số tiếp cận XM_001085203.2 (GI:297260989) và XM_001085319.1 (GI:109094061). Các ví dụ khác về các trình tự mARN của AGT dễ dàng tìm thấy khi sử dụng các cơ sở dữ liệu đã công bố, ví dụ, GenBank, UniProt, OMIM, và trang web về dự án bộ gen của khỉ *Macaca*.

Thuật ngữ "TMPRSS6", như được sử dụng ở đây, còn chỉ các biến thể của trình tự ADN có trong tự nhiên của gen TMPRSS6, như dạng đa hình nucleotit đơn (SNP) ở gen TMPRSS6. Các SNP ví dụ có thể được tìm thấy trong cơ sở dữ liệu dbSNP có trên trang web www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP.

Như được sử dụng ở đây, "trình tự đích" chỉ phần liên tục của trình tự nucleotit của phân tử mARN tạo ra trong quá trình phiên mã gen TMPRSS6, bao gồm mARN mà là sản phẩm của quá trình xử lý ARN của sản phẩm phiên mã sơ bộ.

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

Mỗi "G", "C", "A" và "U" thường tượng trưng cho nucleotit mà lần lượt chứa bazơ là guanin, xytosin, adenin, và uraxil. "T" và "dT" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này và chỉ deoxyribonucleotit trong đó nucleobazơ là thymin, ví dụ, deoxyribothymin, 2'-deoxythymidin hoặc thymidin. Tuy nhiên, cần hiểu rằng thuật ngữ "ribonucleotit" hoặc "nucleotit" hoặc "deoxyribonucleotit" cũng có thể chỉ nucleotit được cải biến, như được mô tả thêm dưới đây, hoặc gốc thay thế đại diện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rằng guanin, xytosin, adenin, và uraxin có thể được thay bằng các gốc khác mà không làm thay đổi đáng kể đặc tính bắt cặp bazơ của oligonucleotit chứa nucleotit có gốc thay thế này. Ví dụ, không giới hạn, nucleotit có bazơ của nó là inosin có thể bắt cặp bazơ với nucleotit chứa adenin, xytosin, hoặc uraxin. Vì vậy, nucleotit chứa uraxin, guanin, hoặc adenin có thể được thay thế ở các trình tự nucleotit theo sáng chế bởi nucleotit chứa, ví dụ, inosin. Các trình tự chứa các gốc thay thế này là các phương án của sáng chế.

Thuật ngữ "ARNi", "tác nhân ARNi", "tác nhân ARNi", "tác nhân ARN can thiệp" như được sử dụng thay thế cho nhau ở đây, chỉ tác nhân ARN như thuật ngữ đó được định nghĩa ở đây, và điều tiết sự phân cắt hướng đích của bản phiên mã ARN qua con đường phức hợp câm cảm ứng bởi ARN (RISC). ARNi điều khiển sự thoái biến đặc hiệu trình tự của mARN qua quá trình được biết đến là can thiệp ARN (ARNi). ARNi điều biến, ví dụ, ức chế, sự biểu hiện của TMPRSS6 ở 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 TMPRSS6, để điều khiển sự phân cắt ARN đích này. Không mong muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, tin rằng ARN sợi đôi dài đã được đưa vào tế bào được bẻ gãy thành siARN bởi endonucleaza tuýp III được gọi là Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, enzym giống ribonucleaza-III, xử lý dsARN thành các ARN can thiệp ngắn có 19-23 cặp bazơ với các phần nhô 2 bazơ ở đầu 3' đặc trưng (Bernstein, *et al*, (2001) *Nature* 409:363). Sau đó các siARN được hợp nhất vào phức hợp câm cảm ứng bởi ARN (RISC) trong đó một

hoặc nhiều helicaza tháo xoắn siARN sợi kép, cho phép sợi đối mã bổ sung chỉ dẫn việc nhận biết 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 cảm ứng việc làm câm (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến ARN sợi đơn (siARN) tạo ra trong tế bào và thúc đẩy sự hình thành phức hợp RISC để thực hiện việc làm câm gen đích, tức là, gen TMPRSS6. Theo đó, thuật ngữ " siARN" cũng được sử dụng ở đây để đề cập đến ARNi như được mô tả ở trên.

Theo một 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. Các 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. Việc thiết kế và thử nghiệm các siARN sợi đơn được mô tả trong patent Mỹ số 8,101,348 và trong Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Trình tự nucleotit đối mã bất kỳ trong số các trình tự nucleotit đối mã được mô tả ở đây có thể được sử dụng dưới dạng siARN sợi đơn như được mô tả ở đây hoặc được cải biến hóa học bởi phương pháp được mô tả trong Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150;:883-894.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến các phân tử oligonucleotit đối mã sợi đơn hướng đích TMPRSS6. "Phân tử oligonucleotit đối mã sợi đơn" này bổ sung với trình tự trong mARN đích (tức là, TMPRSS6). Các phân tử oligonucleotit đối mã sợi đơn có thể ức chế sự dịch mã theo hệ số tỉ lượng bởi việc ghép cặp bazơ với mARN và cản trở về mặt vật lý bộ máy dịch mã, xem Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. Theo cách khác, các phân tử oligonucleotit đối mã sợi đơn này ức chế mARN đích bằng cách lai với đích và phân cắt đích này qua sự kiện phân cắt RNazaH. Phân tử oligonucleotit đối mã sợi đơn có thể dài khoảng từ 10 đến khoảng 30 nucleotit và có trình tự bổ sung với trình tự đích. Ví dụ, phân tử oligonucleotit đối mã sợi đơn có thể bao gồm trình tự mà là ít nhất khoảng 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 hoặc nhiều hơn 20 nucleotit liên tục từ trình tự nucleotit bất kỳ trong số các trình tự nucleotit

đối mã được mô tả ở đây, ví dụ, các trình tự được đưa ra trong bảng bất kỳ trong số các bảng, 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12, hoặc liên kết với bất kỳ vị trí đích nào được mô tả ở đây. Các phân tử oligonucleotit đối mã sợi đơn có thể bao gồm ARN, ADN cải biến, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, "ARNi" để dùng trong chế phẩm, việc sử dụng, và phương pháp theo sáng chế là ARN sợi đôi và trong bản mô tả này được gọi là "tác nhân ARNi sợi đôi", "phân tử ARN sợi đôi (dsARN)", "tác nhân dsARN", hoặc "dsARN". Thuật ngữ "dsARN", chỉ phức hợp của các phân tử axit ribonucleic, có cấu trúc sợi kép chứa hai sợi axit nucleic đối song song và gần như bổ sung, gọi là có hướng "mã hóa" và "đối mã" đối với với ARN đích, tức là, gen TMPRSS6. Theo một số phương án của sáng chế, ARN sợi đôi (dsARN) khởi phát sự thoái biến của ARN đích, ví dụ, mARN, thông qua cơ chế làm câm gen sau phiên mã trong bản mô tả này được gọi là can thiệp ARN hoặc ARNi.

Nói chung, phần lớn các 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 dạng không phải ribonucleotit, ví dụ, deoxyribonucleotit và/hoặc nucleotit được 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 quan trọng ở nhiều nucleotit. 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 này. Bất kỳ trong số các cải biến này, như được sử dụng trong phân tử loại siARN, được bao hàm trong thuật ngữ "tác nhân ARNi" vì các mục đích của bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ.

Hai sợi tạo nên cấu trúc sợi 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 này là một phần của một phân tử lớn hơn, và do đó được nối bởi chuỗi nucleotit không đứt quãng từ đầu 3' của một sợi đến đầu 5' của sợi còn lại tương ứng tạo nên cấu trúc sợi kép, chuỗi ARN nối này được gọi là "vòng kẹp tóc". Khi hai sợi được nối cộng hóa trị bằng phương

tiện khác với chuỗi nucleotit không đứt quãng từ đầu 3' của một sợi đến đầu 5' của sợi còn lại tương ứng tạo nên cấu trúc sợi kép, cấu trúc nối này được gọi là "liên kết". Các sợi ARN có thể có số lượng nucleotit giống hoặc khác nhau. Số lượng cặp bazơ lớn nhất là số nucleotit trong sợi ngắn nhất của dsARN trừ đi bất kỳ phần nhô nào có mặt trong cấu trúc sợi kép này. Ngoài cấu trúc sợi kép, tác nhân ARNi có thể bao gồm một hoặc nhiều phần nhô nucleotit.

Theo một phương án, tác nhân ARNi theo sáng chế là dsARN có 24-30 nucleotit mà tương tác với trình tự ARN đích, ví dụ, trình tự mARN đích của TMPRSS6, để điều khiển sự phân cắt của ARN đích này. Không mong muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, tin rằng ARN sợi đôi dài đã được đưa vào tế bào được phá vỡ thành siARN bởi endonucleaza tuýp III được gọi là Dicer (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485). Dicer, enzym giống ribonucleaza-III, xử lý dsARN thành các ARN can thiệp ngắn có 19-23 cặp bazơ với các phần nhô 2 bazơ ở đầu 3' đặc trưng (Bernstein, et al, (2001) Nature 409:363). Sau đó các siARN này được kết hợp thành phức hợp câm cảm ứng bởi ARN (RISC) trong đó một hoặc nhiều helicaza tháo xoắn sợi kép siARN này, cho phép sợi đối mã bổ sung chỉ dẫn việc nhận biết 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 này để cảm ứng việc làm câm (Elbashir, et al, (2001) Genes Dev. 15:188). Như được sử dụng ở đây, "phần nhô nucleotit " chỉ nucleotit không được bắt cặp hoặc nucleotit nhô ra từ cấu trúc sợi kép của tác nhân ARNi khi đầu 3' của một sợi của tác nhân ARNi kéo dài qua đầu 5' của sợi còn lại, hoặc ngược lại. "Cụt" hoặc "đầu cụt" nghĩa là không có nucleotit không được bắt cặp nào ở đầu đó của tác nhân ARNi sợi đôi, tức là, không có phần nhô nucleotit. Tác nhân ARNi "có đầu cụt" là dsARN mà là sợi đôi trên toàn bộ chiều dài của nó, tức là, không có phần nhô nucleotit nào ở cả hai đầu của phân tử này. Tác nhân ARNi theo sáng chế bao gồm tác nhân ARNi có phần nhô nucleotit ở một đầu (cụ thể là, chất này có một phần nhô và một đầu cụt) hoặc có phần nhô nucleotit ở cả hai đầu.

Thuật ngữ "sợi đối mã" chỉ sợi của tác nhân ARNi sợi đôi mà bao gồm vùng gần như bổ sung với trình tự đích (ví dụ, mARN TMPRSS6 của người). Như được sử dụng

ở đây, thuật ngữ "vùng bổ sung với phần mARN mã hóa transthyretin" chỉ vùng trên sợi đối mã mà gần như bổ sung với một phần của trình tự mARN TMPRSS6. Khi vùng có tính bổ sung này không bổ sung hoàn toàn với trình tự đích, thì các vị trí không bắt cặp chủ yếu nằm ở các vùng tận cùng và, nếu có, thường ở vùng hoặc các vùng tận cùng, ví dụ, trong 6, 5, 4, 3, hoặc 2 nucleotit của đầu tận cùng 5' và/hoặc đầu tận cùng 3'.

Thuật ngữ "sợi mã hóa", như được sử dụng ở đây, chỉ sợi dsARN bao gồm vùng mà gần như bổ sung với vùng sợi đối mã.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vùng phân cắt" chỉ vùng nằm ngay cạnh vị trí phân cắt. Vị trí phân cắt là vị trí trên đích mà ở đó xảy ra phân cắt. Theo một số phương án, vùng phân cắt này bao gồm ba bazơ ở một trong hai đầu của, và ngay cạnh, vị trí phân cắt. Theo một số phương án, vùng phân cắt này bao gồm hai bazơ ở một trong hai đầu của, và ngay cạnh, vị trí phân cắt. Theo một số phương án, vị trí phân cắt này thường xuất hiện ở vị trí liên kết với các nucleotit 10 và 11 của sợi đối mã, 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 có liên quan đến trình tự nucleotit thứ hai, chỉ khả năng của oligonucleotit hoặc polynucleotit chứa trình tự nucleotit thứ nhất trong việc lai và tạo ra cấu trúc sợi kép trong các điều kiện nhất định với oligonucleotit hoặc polynucleotit chứa trình tự nucleotit thứ hai, như sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện này có thể là, ví dụ, các điều kiện nghiêm ngặt, trong đó các điều kiện nghiêm ngặt có thể bao gồm: NaCl 400mM, PIPES 40mM độ pH = 6,4, EDTA 1mM, 50°C hoặc 70°C trong thời gian từ 12 đến 16 giờ sau đó rửa. Các điều kiện khác, như các điều kiện liên quan đến sinh lý như có thể bắt gặp bên trong sinh vật, có thể áp dụng. Ví dụ, trình tự bổ sung là đủ để cho phép chức năng liên quan của axit nucleic diễn ra, ví dụ, ARNi. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định tập hợp các điều kiện thích hợp nhất để thử nghiệm tính bổ sung của hai trình tự phù hợp với ứng dụng sau cùng của nucleotit được lai này.

Các trình tự có thể là "bổ sung hoàn toàn" với nhau khi có sự bắt cặp bazơ của các nucleotit của trình tự nucleotit thứ nhất với các nucleotit của trình tự nucleotit thứ hai trên toàn bộ chiều dài của trình tự nucleotit thứ nhất và trình tự nucleotit thứ hai này. Tuy nhiên, nếu trình tự thứ nhất được nói đến là "gần như bổ sung" với trình tự thứ hai trong bản mô tả này, thì trình tự thứ hai này có thể là bổ sung hoàn toàn, hoặc chúng có thể tạo ra một hoặc nhiều, nhưng thường là không quá 4, 3 hoặc 2 cặp bazơ không khớp khi lai, trong khi duy trì khả năng lai trong các điều kiện phù hợp nhất cho ứng dụng cuối cùng của chúng. Tuy nhiên, khi hai oligonucleotit được thiết kế để tạo ra, khi lai, một hoặc nhiều phần nhô sợi đơn, thì các phần nhô này sẽ không bị coi là lỗi bắt cặp không khớp khi xác định tính bổ sung. Ví dụ, dsARN chứa một oligonucleotit dài 21 nucleotit và một oligonucleotit khác dài 23 nucleotit, trong đó oligonucleotit dài hơn bao gồm trình tự có 21 nucleotit bổ sung hoàn toàn với oligonucleotit ngắn hơn, có thể còn được gọi là "bổ sung hoàn toàn" vì các mục đích được mô tả ở đây.

Các trình tự "bổ sung", như được sử dụng ở đây, có thể còn bao gồm, hoặc hoàn toàn được tạo ra từ, các cặp bazơ không phải Watson-Crick và/hoặc các cặp bazơ tạo ra từ các nucleotit không tự nhiên và được cải biến, miễn là thỏa mãn các yêu cầu nêu trên đối với khả năng lai của chúng. Các cặp bazơ không phải Watson-Crick này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, cặp bazơ G:U Wobble hoặc cặp bazơ Hoogstein.

Các thuật ngữ "bổ sung", "bổ sung hoàn toàn" và "gần như bổ sung" ở đây có thể được sử dụng liên quan đến việc so khớp bazơ giữa sợi mã hóa và sợi đối mã của dsARN, hoặc giữa sợi đối mã của dsARN và trình tự đích, như sẽ được hiểu từ ngữ cảnh sử dụng chúng.

Như được sử dụng ở đây, polynucleotit mà "gần như bổ sung với ít nhất một phần của" ARN thông tin (mARN) chỉ polynucleotit mà gần như bổ sung với phần liên tục của mARN quan tâm (ví dụ, mARN mã hóa TMPRSS6) bao gồm 5' UTR, khung đọc mở (ORF), hoặc 3' UTR. Ví dụ, polynucleotit bổ sung với ít nhất một phần của mARN TMPRSS6 nếu trình tự này gần như bổ sung với phần không đứt quãng của mARN mã hóa TMPRSS6.

Thuật ngữ "ức chế", như được sử dụng ở đây, được sử dụng hoán đổi với "làm giảm", "làm câm", "điều hòa giảm", "kìm hãm" và các thuật ngữ tương tự, và bao gồm mức ức chế bất kỳ.

Cụm từ "ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6", như được sử dụng ở đây, bao gồm việc ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bất kỳ (như, ví dụ, gen TMPRSS6 của chuột nhắt, gen TMPRSS6 của chuột cống, gen TMPRSS6 của khỉ, hoặc gen TMPRSS6 của người) cũng như các biến thể, (ví dụ, biến thể có trong tự nhiên), hoặc các đột biến của gen TMPRSS6. Do đó, gen TMPRSS6 có thể là gen TMPRSS6 kiểu dại, gen TMPRSS6 đột biến, hoặc gen TMPRSS6 chuyển gen trong ngữ cảnh nói về tế bào, nhóm tế bào hoặc sinh vật được thao tác di truyền.

"Việc ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6" bao gồm mức độ ức chế bất kỳ của gen TMPRSS6, ví dụ, kìm hãm ít nhất một phần sự biểu hiện của gen TMPRSS6, như ức chế ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 35%,ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 45%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 55%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%. ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99%.

Sự biểu hiện của gen TMPRSS6 có thể được đánh giá dựa trên mức độ biến thiên bất kỳ có liên quan đến sự biểu hiện gen TMPRSS6, ví dụ, mức mARN TMPRSS6, mức protein TMPRSS6, mức mARN hepxidin, mức protein hepxidin, hoặc mức sắt trong mô hoặc huyết thanh. Sự ức chế có thể được đánh giá bởi sự giảm mức tuyệt đối hoặc tương đối của một hoặc nhiều biến số trong số các biến số này so với mức đối chứng. Mức đối chứng này có thể là loại mức đối chứng bất kỳ mđược sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ, mức nền trước khi dùng liều, hoặc mức được xác định từ đối tượng, tế bào hoặc mẫu tương tự mà không được điều trị hoặc được điều trị bằng đối chứng (như, ví dụ, đối chứng chỉ có chất đệm hoặc đối chứng tác nhân không có hoạt tính).

Cụm từ "cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi sợi đôi", như được sử dụng ở đây, bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc bằng phương tiện có thể có bất kỳ. Việc cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc *in vitro* với tác nhân ARNi hoặc cho tế bào tiếp xúc *in vivo* với tác nhân ARNi. Việc tiếp xúc có thể được thực hiện trực tiếp hoặc gián tiếp. Do đó, ví dụ, tác nhân ARNi có thể được cho tiếp xúc vật lý với tế bào bởi cá nhân thực hiện phương pháp này, hoặc theo cách khác, tác nhân ARNi có thể được đặt vào trạng thái mà sẽ cho phép hoặc khiến cho nó sau đó sẽ tiếp xúc với tế bào đó.

Việc cho tế bào tiếp xúc *in vitro* có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách ủ tế bào này với tác nhân ARNi. Việc cho tế bào tiếp xúc *in vivo* có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách tiêm tác nhân ARNi vào hoặc gần mô mà tế bào nằm trong đó, hoặc bằng cách tiêm tác nhân ARNi vào một vùng khác, dòng máu hoặc khoảng trống dưới da, sao cho chất này sau đó sẽ đến được mô nơi mà tế bào cần tiếp xúc nằm trong đó. Ví dụ, tác nhân ARNi có thể chứa và/hoặc được ghép với phối tử, ví dụ, phối tử GalNAc3, mà hướng tác nhân ARNi này đến vị trí mong muốn, ví dụ, gan. Tổ hợp của các phương pháp tiếp xúc i*n vitro* và *in vivo* cũng có thể thực hiện. Liên quan đến phương pháp theo sáng chế, tế bào có thể được cho tiếp xúc *in vitro* với tác nhân ARNi và sau được cấy vào đối tượng.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng", như được sử dụng ở đây, được dự định là bao gồm cả người và động vật không phải người, tốt hơn là động vật có vú, ví dụ, người hoặc khỉ. Tốt nhất là, đối tượng hoặc bệnh nhân này là người.

"Rối loạn liên quan đến TMPRSS6", như được sử dụng ở đây, được dự định là bao gồm rối loạn bất kỳ mà có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa, hoặc các triệu chứng của nó có thể được làm dịu, bằng cách ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6. Theo một số phương án, rối loạn liên quan đến TMPRSS6 còn liên quan đến bệnh quá tải sắt, một tình trạng bệnh lý đặc trưng bởi mức sắt tăng cao, hoặc rối loạn điều hòa sắt. Bệnh quá tải sắt có thể là do, ví dụ, các tình trạng bệnh lý di truyền, do sự hấp thụ sắt tăng từ khẩu phần ăn, hoặc do dùng quá nhiều sắt ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm trong tĩnh mạch

quá nhiều sắt, và bệnh quá tải sắt do truyền máu.

Các rối loạn liên quan đến TMPRSS6 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô di truyền, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô tự phát, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô nguyên phát, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô thứ phát, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô thanh thiếu niên nghiêm trọng, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô sơ sinh, bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu, bệnh thiếu máu do tan máu, bệnh thiếu máu loạn sinh hồng cầu, bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh hemoglobin, bệnh tan máu bẩm sinh (ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β và bệnh tan máu bẩm sinh α), các bệnh gan mạn tính, bệnh porphyrin da chậm, bệnh porphyrin sinh hồng cầu, bệnh rối loạn chuyển hóa sắt, bệnh tyrosin máu di truyền, hội chứng loạn dưỡng chất trắng thượng thận, bệnh phổi lắng đọng sắt tự phát, bệnh thận lắng đọng sắt.

Các rối loạn liên quan đến TMPRSS6 bao gồm các rối loạn có liên quan đến việc dùng quá nhiều sắt qua đường miệng, quá tải sắt do truyền máu và tiêm quá nhiều sắt trong tĩnh mạch.

Các rối loạn liên quan đến TMPRSS6 còn bao gồm các rối loạn có triệu chứng liên quan đến quá tải sắt hoặc có thể do quá tải sắt gây ra. Các triệu chứng này bao gồm tăng nguy cơ đối với bệnh gan (xơ gan, ung thư gan), đau tim hoặc trụy tim, bệnh đái tháo đường, bệnh viêm xương khớp, bệnh xốp xương, hội chứng chuyển hóa, bệnh nhược giáp, bệnh suy tuyến sinh dục, và trong một số trường hợp là chết trẻ. Theo một phương án, các rối loạn liên quan đến TMPRSS6 bao gồm các rối loạn thoái hóa thần kinh có liên quan đến bệnh quá tải sắt và/hoặc rối loạn điều hòa sắt, như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh mất điều hòa Friedreich, bệnh động kinh và bệnh đa xơ cứng. Việc dùng ARNi hướng đích TMPRSS6, ví dụ, ARNi được mô tả trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12 có thể điều trị một hoặc nhiều triệu chứng này, hoặc ngăn ngừa sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn mà trầm trọng thêm do mức sắt tăng.

Theo một phương án, rối loạn liên quan đến TMPRSS6 là bệnh tan máu bẩm sinh β. Bệnh tan máu bẩm sinh β là bệnh bất kỳ trong nhóm các rối loạn di truyền đặc trưng

bởi sự khiếm khuyết di truyền trong quá trình tổng hợp các chuỗi beta-globin. Ở trạng thái đồng hợp tử, bệnh tan máu bẩm sinh beta ("bệnh tan máu bẩm sinh thể nặng") gây ra bệnh thiếu máu nghiêm trọng phụ thuộc vào truyền máu. Ở trạng thái dị hợp tử, bệnh tan máu bẩm sinh beta vết ("bệnh tan máu bẩm sinh thể nhẹ") gây ra bệnh thiếu máu tiểu hồng cầu từ nhẹ đến vừa.

"Bệnh tan máu bẩm sinh thể vừa" là bệnh tan máu bẩm sinh β xuất hiện ở đối tượng có độ trầm trọng về lâm sàng của bệnh ở mức độ giữa triệu chứng nhẹ của bệnh tan máu bẩm sinh β thể nhẹ và bệnh tan máu bẩm sinh β thể nặng. Việc chẩn đoán là chẩn đoán lâm sàng dựa trên việc bệnh nhân duy trì mức hemoglobin (Hb) vừa phải bằng ít nhất 6-7 g/dL ở thời điểm chẩn đoán mà không cần phải truyền máu đều đặn.

Theo một phương án, bệnh tan máu bẩm sinh β là bệnh tan máu bẩm sinh thể nặng. Theo một phương án khác, bệnh tan máu bẩm sinh β là bệnh tan máu bẩm sinh thể vừa.

"Lượng cho tác dụng chữa bệnh", như được sử dụng ở đây, được dự định là bao gồm lượng tác nhân ARNi mà, khi được dùng cho bệnh nhân để điều trị rối loạn liên quan đến TMPRSS6, thì đủ để tạo hiệu quả điều trị bệnh (ví dụ, bằng cách làm giảm, cải thiện hoặc giữ mức bệnh hiện tại hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh). "Lượng cho tác dụng chữa bệnh" có thể thay đổi tùy thuộc vào tác nhân ARNi, cách mà chất này được dùng, bệnh và độ trầm trọng của bệnh và tiền sử, độ tuổi, cân nặng, tiền sử gia đình, đặc điểm di truyền, giai đoạn tiến trình bệnh điều tiết bởi sự biểu hiện của TMPRSS6, loại điều trị trước đó hoặc đồng thời, nếu có, và đặc điểm cá nhân khác của bệnh nhân cần điều trị.

"Lượng cho tác dụng phòng bệnh", như được sử dụng ở đây, được dự định là bao gồm lượng tác nhân ARNi mà, khi được dùng cho đối tượng chưa từng mắc hoặc biểu hiện các triệu chứng của rối loạn liên quan đến TMPRSS6, nhưng có thể bị mắc bệnh, đủ để ngăn ngừa hoặc cải thiện bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh. Việc 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 cho tác dụng phòng bệnh" có thể thay

đổi tùy thuộc vào tác nhân ARNi, cách mà chất này được dùng, mức nguy cơ của bệnh, và tiền sử, độ tuổi, cân nặng, tiền sử gia đình, đặc điểm di truyền, loại điều trị trước đó hoặc đồng thời, nếu có, và các đặc điểm cá nhân khác của bệnh nhân cần điều trị.

"Lượng cho tác dụng chữa bệnh" hoặc "lượng cho tác dụng 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. Các tác nhân ARNi sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể được dùng với lượng đủ để tạo ra tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý áp dụng được cho phép điều trị này.

Thuật ngữ "mẫu", như được sử dụng ở đây, bao gồm tập hợp của các dịch thể, tế bào hoặc mô tương tự phân lập từ đối tượng, cũng như dịch thể, 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 có thể được lấy từ các bộ phận cụ thể, một phần của các bộ phận đó, hoặc các dịch thể hoặc các tế bào của các bộ phận đó. Theo một số phương án, các mẫu này có thể có nguồn gốc từ gan (ví dụ, toàn bộ gan hoặc một số miếng gan hoặc một số loại tế bào ở gan, như, ví dụ, các tế bào gan). Theo các phương án được ưu tiên, "mẫu có nguồn gốc từ đối tượng" có nghĩa là máu và huyết tương được rút ra từ đối tượng. Theo các phương án khác, "mẫu có nguồn gốc từ đối tượng" chỉ mô gan (hoặc các thành phần phụ của nó) có nguồn gốc từ đối tượng.

II. Các ARNi theo sáng chế

Sáng chế mô tả các tác nhân ARNi sợi đôi được cải tiến mà ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 ở tế bào, như tế bào trong đối tượng, ví dụ, động vật có vú, như người mắc rối loạn liên quan đến TMPRSS6, ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β (ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β thể nặng và bệnh tan máu bẩm sinh β thể vừa) hoặc bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, và việc sử dụng các tác nhân ARNi sợi đôi này.

Do đó, sáng chế đề cập đến các tác nhân ARNi sợi đôi có cải biến hóa học có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen đích (tức là, gen TMPRSS6) *in vivo*. Theo một số khía

cạnh của sáng chế, gần như tất cả các nucleotit của ARNi theo sáng chế được cải biến. Theo các phương án khác của sáng chế, tất cả các nucleotit của ARNi theo sáng chế đều được cải biến. Các ARNi theo sáng chế trong đó "gần như tất cả các nucleotit được cải biến" là phần lớn nhưng không phải toàn bộ đều được cải biến và có thể bao gồm không nhiều hơn 5, 4, 3, 2, hoặc 1 nucleotit không cải biến.

Tác nhân ARNi bao gồm sợi mã hóa và sợi đối mã. Mỗi sợi của tác nhân ARNi này có thể có chiều dài nằm trong khoảng 12-30 nucleotit. Ví dụ, mỗi sợi có thể dài 14-30 nucleotit, 17-30 nucleotit, 19-30 nucleotit, 25-30 nucleotit, 27-30 nucleotit, 17-23 nucleotit, 17-21 nucleotit, 17-19 nucleotit, 19-25 nucleotit, 19-23 nucleotit, 19-21 nucleotit, 21-25 nucleotit, hoặc 21-23 nucleotit.

Sợi mã hóa và sợi đối mã thường tạo thành ARN sợi đôi kép ("dsARN"), trong bản mô tả này còn được gọi là "tác nhân ARNi". Vùng sợi kép của tác nhân ARNi có thể có chiều dài 12-30 cặp nucleotit. Ví dụ, vùng sợi kép có thể có chiều dài nằm trong khoảng 14-30 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 17-30 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 27-30 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 17-23 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 17-21 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 17-19 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 19-25 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 19-23 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 19-21 cặp nucleotit, chiều dài nằm trong khoảng 21-25 cặp nucleotit, hoặc chiều dài nằm trong khoảng 21-23 cặp nucleotit. Trong một ví dụ khác, vùng sợi kép có chiều dài được chọn từ 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 này 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 này có thể là do một sợi dài hơn sợi kia, hoặc do hai sợi dài như nhau bị chéo nhau. Phần nhô này có thể tạo lỗi bắt cặp với mARN đích hoặc nó có thể bổ sung với

các trình tự gen được nhắm đến hoặc có thể là các trình tự khác. Sợi thứ nhất và sợi thứ hai này còn có thể được nối, ví dụ, bởi bazơ bổ sung để tạo cấu trúc kẹp tóc, hoặc bởi liên kết không phải bazơ khác.

Theo một phương án, mỗi nucleotit ở vùng nhô của tác nhân ARNi có thể độc lập là nucleotit được cải biến hoặc không được cải biến bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, được cải biến bằng đường 2', như, 2-F, 2'-O-metyl, 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 này có thể tạo lỗi bắt cặp với mARN đích hoặc nó có thể bổ sung với các trình tự gen được nhắm đến hoặc có thể là các trình tự khác.

Phần nhô 5' hoặc 3' ở sợi mã hóa, sợi đối mã 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 này, trong đó hai nucleotit này có thể giống hoặc khác nhau. Theo một phương án, phần nhô có mặt ở đầu 3' của sợi mã hóa, sợi đối mã, hoặc cả hai sợi. Theo một phương án, phần nhô 3' có mặt ở sợi đối mã. Theo một phương án, phần nhô 3' có mặt ở sợi mã hóa.

Tác nhân ARNi có thể chỉ chứa một phần nhô, mà có thể làm tăng hoạt tính can thiệp của ARNi, mà không ảnh hưởng đến sự ổn định tổng thể. Ví dụ, phần nhô sợi đơn có thể có thể nằm ở đầu tận cùng 3' của sợi mã hóa hoặc, theo cách khác, ở đầu tận cùng 3' của sợi đối mã. ARNi có thể còn có đầu cụt, nằm ở đầu 5' của sợi đối mã (hoặc đầu 3' của sợi mã hóa) hoặc ngược lại. Thông thường, sợi đối mã của ARNi có phần nhô nucleotit ở đầu 3', và đầu 5' là cụt. Mặc dù không mong muốn giới hạn bởi lý thuyết, đầu cụt không đối xứng ở đầu 5' của sợi đối mã và phần nhô ra ở đầu 3' của sợi đối mã giúp sợi dẫn hướng nạp sợi vào quá trình RISC.

Bất kỳ axit nucleic nào được đặc trưng theo sáng chế có thể được tổng hợp và/hoặc cải biến bằng các phương pháp được thiết lập tốt trong lĩnh vực này, 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, được đưa vào đây

bằng cách viện dẫn. Cải biến bao gồm, ví dụ, cải biến ở đầu, ví dụ, cải biến ở đầu 5' (phosphoryl hóa, liên hợp, các kết nối nghịch đảo) hoặc cải biến đầu 3' (liên hợp, nucleotit ADN, các kết nối nghịch đảo, *v.v.*); cải biến bazơ, ví dụ, thay thế bằng các bazơ làm ổn định, các bazơ khử ổn định, hoặc các bazơ mà bắt cặp bazơ với danh mục mở rộng các bazơ đối tác, loại bỏ bazơ (nucleotit không bazơ), hoặc các bazơ liên hợp; cải biến đường (ví dụ, ở vị trí 2' hoặc 4') hoặc thay thế đường; và/hoặc cải biến khung chính, bao gồm cải biến hoặc thay thế các liên kết phosphodieste. Các ví dụ cụ thể của các hợp chất ARNi hữu dụng theo các phương án được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở các ARN chứa khung chính được cải biến hoặc liên kết liên nucleosit không tự nhiên. Các ARN có khung chính được cải biến bao gồm, trong số các ARN khác, các ARN không có nguyên tử phospho trong khung chính. Vì mục đích của sáng chế này, và đôi khi như được đề cập trong lĩnh vực kỹ thuật, các ARN được cải biến mà không có nguyên tử phospho trong khung chính liên nucleosit của chúng còn có thể được coi là oligonucleosit. Theo một số phương án, ARNi được cải biến sẽ có nguyên tử phospho trong khung chính liên nucleosit của nó.

Khung chính ARN được cải biến bao gồm, ví dụ, phosphothioat, phosphothioat không đối xứng, phosphorodithioat, phosphotrieste, aminoalkylphosphotrieste, metyl và alkyl phosphonat khác bao gồm 3'-alkylen phosphonat và phosphonat không đối xứng, phosphinat, phosphoramidat bao gồm 3'-amino phosphoramidat và aminoalkylphosphoramidat, thionophosphoramidat, thionoalkylphosphonat, thionoalkylphosphotrieste, và boranophosphat có liên kết thường ở đầu 3'-5', chất tương tự được liên kết ở đầu 2'-5' của chúng, và các dạng có chiều phân cực đảo 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 hỗn hợp và dạng không có axit là cũng được bao gồm.

Các patent Mỹ tiêu biểu mà hướng dẫn việc tạo ra các liên kết chứa phospho nêu trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các patent 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 Patent Mỹ RE39464, toàn bộ nội dung của mỗi trong các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Khung chính ARN được cải biến mà không bao gồm nguyên tử phospho trong đó có khung chính được tạo ra bởi liên kết liên nucleosit alkyl hoặc xycloalkyl mạch ngắn, tổ hợp dị nguyên tử và liên kết liên nucleosit alkyl hoặc xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều liên kết liên nucleosit dị nguyên tử hoặc dị vòng mạch ngắn. Chúng bao gồm các dạng có liên kết 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; khung chính sulfamat; khung chính metylenimino và metylenhydrazino; khung chính sulfonat và sulfonamit; khung chính amit; và các khung chính khác có các thành phần N, O, S và CH_2 kết hợp.

Các patent Mỹ tiêu biểu hướng dẫn cách điều chế các oligonucleosit nêu trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các patent 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 này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án khác, dạng bắt chước ARN thích hợp được dự tính để dùng trong các ARNi, trong đó cả đường và liên kết 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 oligome như vậy, dạng bắt chước ARN mà cho thấy có đặc tính lai xuất sắc, được gọi là peptit nucleic axit (PNA). Trong hợp chất PNA, khung chính đường của ARN được thay thế bởi khung chính chứa

amit, cụ thể là khung chính aminoetylglyxin. Nucleobazơ được giữ lại và liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với nguyên tử aza nitơ của phần amit của khung chính. Patent Mỹ tiêu biểu bộc lộ quy trình điều chế hợp chất PNA bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các Patent Mỹ số 5,539,082; 5,714,331; và 5,719,262, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các hợp chất PNA bổ sung thích hợp để sử dụng trong các ARNi theo sáng chế như được mô tả trong, 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 Patent Mỹ số 5,489,677 được đề cập ở trên, và khung chính amit của Patent 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 khung chính morpholino theo Patent 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 ARNi, 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 là C_1 đến C_{10} alkyl hoặc C_2 đến C_{10} alkenyl và alkynyl được thế hoặc không được thế. Các cải biến ví dụ thích hợp bao gồm O[(CH_2)$_n$O]$_m$$CH_3$, O($CH_2$).$_nOCH_3$, O($CH_2$)$_n$$NH_2$, O($CH_2$)$_n$$CH_3$, O($CH_2$)$_nONH_2$, và O($CH_2$)$_n$ON[($CH_2$)$_n$$CH_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 bậc thấp, 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 cải thiện đặc tính dược

động học của ARNi, hoặc nhóm cải thiện đặc tính dược lực học của ARNi, và nhóm thế khác có đặc tính tương tự. Theo một số phương án, cải biến bao gồm 2'-metoxyetoxy (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, còn gọi là 2'-O-(2-metoxyetyl) hoặc 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504) cụ thể là, nhóm alkoxy-alkoxy. Cải biến ví dụ khác là 2'-dimetylaminooxyetoxy, 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'-dimetylaminoetoxyetoxy (còn được biết đến trong lĩnh vực là 2'-O-dimetylaminoetoxyetyl 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 ARNi, đặc biệt là vị trí 3' của đường trên nucleotit đầu tận cùng 3' hoặc ở các dsARN liên kết 2'-5' và vị trí 5' của nucleotit đầu tận cùng 5'. Các ARNi còn có thể có nhóm bắt chước đường như gốc xyclobutyl ở vị trí của đường pentofuranosyl. Các patent Mỹ tiêu biểu mà mô tả quy trình điều chế các cấu trúc đường được cải biến này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các patent Mỹ 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 patent trong đó có cùng chủ sở hữu với sáng chế. Toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

ARNi 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 purin bazơ adenin (A) và guanin (G), và pyrimidin bazơ thymin (T), xytosin (C) và uraxil (U). Các nucleobazơ cải biến bao gồm các nucleobazơ tự nhiên và tổng hợp khác như deoxy-thymin (dT), 5-metylxytosin (5-me-C), 5-hydroxymetyl xytosin, xanthin, hypoxanthin, 2-aminoadenin, 6-metyl và các dẫn xuất alkyl khác của adenin và guanin, 2-propyl và các dẫn xuất alkyl khác của adenin và guanin, 2-thiouraxin, 2-thiothymin và 2-thioxytosin, 5-halouraxin và xytosin,

5-propynyl uraxin và xytosin, 6-azo uraxin, xytosin và thymin, 5-uraxin (pseudouraxin), 4-thiouraxin, 8-halo, 8-amino, 8-thiol, 8-thioalkyl, 8-hydroxyl anal, các adenin và guanin được thế ở vị trí 8 khác, 5-halo, cụ thể là 5-bromo, 5-triflometyl và các uraxin và xytosin được thế ở 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. Các nucleobazơ khác bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong patent 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 Enxyclopedia Of Polymer Science and Engineering, trang 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, các hợp chất được bộc lộ bởi Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, Bản quốc tế, 1991, 30, 613, và các hợp chất được bộc lộ bởi Sanghvi, Y S, Chương 15, dsRNA Research and Applications, trang 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B, Ed, CRC Press, 1993. Một số trong các nucleobazơ này đặc biệt 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 pyrimidin được thế 5, 6-azapyrimidin và purin được thế N-2, N-6 và 0-6, bao gồm 2-aminopropyladenin, 5-propynyluraxil và 5-propynylxytosin. Thay thế 5-metylxytosin đã cho thấy là làm tăng độ ổn định sợi kép của axit nucleic ở 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y. S, Crooke, S. T. and Lebleu, B, Eds, dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, tr. 276-278) và là thay thế bazơ ví dụ, đặc biệt hơn nữa là khi kết hợp với các cải biến đường 2'-O-metoxyetyl.

Các patent Mỹ tiêu biểu mà đề xuất việc tạo ra một số trong số các nucleobazơ cải biến được lưu ý ở trên cũng như các nucleobazơ cải biến khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các patent Mỹ lưu ý ở 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 trong số đó được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

ARN của ARNi còn có thể được cải biến để bao gồm một hoặc nhiều axit nucleic khóa (LNA). Axit nucleic khóa là nucleotit có gốc riboza được cải biến trong đó gốc riboza này bao gồm liên kết bổ sung nối các cacbon 2' và 4'. Cấu trúc này "khóa" hiệu quả riboza trong thể cấu tạo nội cấu trúc 3'. Việc thêm axit nucleic khóa vào các siARN cho thấy là làm tăng tính ổn định của siARN trong huyết thanh, và làm giảm các tác dụng ngoài đích (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic acids Research* 33(1):439-447; Mook, hoặc. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic acids Research* 31(12):3185-3193).

Patent Mỹ tiêu biểu bộc lộ quy trình điều chế axit nucleic khóa nucleotit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các patent sau đây: các Patent Mỹ số 6,268,490; 6,670,461; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,084,125; và 7,399,845, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được đưa 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-hydroxyprolinol (Hyp-C6-NHAc), N-(caproyl-4-hydroxyprolinol (Hyp-C6), N-(axetyl-4-hydroxyprolinol (Hyp-NHAc), thymidin-2'-0-deoxythymidin (ete), N-(aminocaproyl)-4-hydroxyprolinol (Hyp-C6-amino), 2-docosanoyl-uridin-3"- phosphat, dT bazơ đảo ngược (idT) và các hợp chất khác. Phần mô tả cải biến này có thể tìm thấy trong Công bố đơn PCT số WO 2011/005861.

A. Các ARNi được cải biến chứa các mô típ theo sáng chế

Theo một số khía cạnh của sáng chế, tác nhân ARNi sợi đôi theo sáng chế bao gồm các chất có các cải biến hóa học như được bộc lộ, ví dụ, trong Đơn Mỹ số 61/561,710, nộp ngày 18 tháng 11 năm 2011, hoặc trong PCT/US2012/065691, nộp ngày 16 tháng 11 năm 2012, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được thể hiện ở đây và trong đơn Mỹ số 61/561,710, có thể thu được kết quả tốt hơn bằng cách đưa một hoặc nhiều mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp vào sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã của tác nhân ARNi, đặc biệt là ở hoặc gần

vị trí phân cắt. Theo một số phương án, sợi mã hóa và sợi đối mã của tác nhân ARNi có thể ngoài ra được cải biến hoàn toàn. Việc đưa các mô típ này vào làm gián đoạn kiểu cải biến, nếu có, của sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã. Tác nhân ARNi có thể tùy ý được liên hợp với phối tử dẫn xuất GalNAc, ví dụ trên sợi mã hóa. Tác nhân ARNi thu được thể hiện hoạt tính làm câm gen cao.

Cụ thể hơn, ngạc nhiên khi phát hiện rằng nếu sợi mã hóa và sợi đối mã của tác nhân ARNi sợi đôi được cải biến để có một hoặc nhiều mô típ của 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, thì hoạt tính làm câm gen của tác nhân ARNi được cải thiện tốt hơn.

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

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

Theo một phương án khác nữa, tác nhân ARNi là phân tử đôi đầu cụt có chiều dài 21 nucleotit, trong đó sợi mã hóa chứa ít nhất một mô típ của ba cải biến 2'-F trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 9, 10, 11 từ đầu 5'. Sợi đối mã chứa ít nhất một mô típ của ba cải biến 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 mã hóa có 21 nucleotit và sợi đối mã có 23 nucleotit, trong đó sợi mã hóa chứa ít nhất một mô típ của ba cải biến 2'-F trên ba nucleotit liên tiếp ở các vị trí 9, 10, 11 từ đầu 5'; sợi đối mã chứa ít nhất một mô típ của ba cải biến 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 chứa phần nhô 2 nucleotit. Tốt hơn là, phần nhô 2 nucleotit này là ở đầu 3' của sợi đối mã. Khi phần nhô

2 nucleotit này là ở đầu 3' của sợi đối mã, thì có thể có hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit giữa ba nucleotit tận cùng, trong đó hai trong ba nucleotit là nucleotit nhô ra, và nucleotit thứ ba là nucleotit bắt cặp kế bên nucleotit nhô ra này. Theo một phương án, tác nhân ARNi còn có hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit giữa ba nucleotit tận cùng ở cả đầu 5' của sợi mã hóa và ở đầu 5' của sợi đối mã. Theo một phương án, mọi nucleotit trong sợi mã hóa và sợi đối mã của tác nhân ARNi, bao gồm nucleotit mà là một phần của các mô típ này là các nucleotit được cải biến. Theo một phương án, mỗi đuôi độc lập được cải biến bằng 2'-O-metyl hoặc 3'-flo, ví dụ, theo mô típ 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 mã hóa và sợi đối mã, trong đó tác nhân ARNi này bao gồm sợi thứ nhất có độ dài ít nhất là 25 và nhiều nhất là 29 nucleotit và sợi thứ hai có độ dài nhiều nhất là 30 nucleotit với ít nhất một mô típ của ba cải biến 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 ra đầu cụt và sợi thứ hai dài hơn 1-4 nucleotit ở đầu 3' của nó so với sợi thứ nhất, trong đó vùng sợi kép mà dài ít nhất 25 nucleotit, và sợi thứ hai bổ sung đủ với mARN đích dọc theo ít nhất 19 nucleotit trong chiều dài sợi thứ hai để làm giảm sự biểu hiện của gen đích khi tác nhân ARNi được đưa vào tế bào của động vật có vú và trong đó việc phân cắt bằng dicer tác nhân ARNi ưu tiên tạo ra siARN chứa 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 mã hóa của tác nhân ARNi chứa ít nhất một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, khi một trong các mô típ này xuất hiện ở vị trí phân cắt trong sợi mã hóa.

Theo một phương án, sợi đối mã của tác nhân ARNi còn có thể chứa ít nhất một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, khi một trong số các mô típ này xuất hiện trên hoặc gần vị trí phân cắt trong sợi đối mã.

Đối với tác nhân ARNi có vùng sợi kép có chiều dài nằm trong khoảng 17-23 nucleotit, vị trí phân cắt của sợi đối mã thường xung quanh các vị trí 10, 11 và 12 từ đầu

5'. Do đó mô típ của 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 mã, tính từ nucleotit thứ nhất từ đầu 5' của sợi đối mã, hoặc, tính từ nucleotit bắt cặp thứ nhất trong vùng sợi kép từ đầu 5' của sợi đối mã. Vị trí phân cắt trong sợi đối mã có thể còn có thể thay đổi theo chiều dài của vùng sợi kép của ARNi từ đầu 5'.

Sợi mã hóa của tác nhân ARNi có thể chứa ít nhất một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp ở vị trí phân cắt của sợi này; và sợi đối mã có thể có ít nhất một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp ở hoặc gần vị trí phân cắt của sợi này. Khi sợi mã hóa và sợi đối mã tạo thành dsARN kép, thì sợi mã hóa và sợi đối mã có thể được canh thẳng sao cho một mô típ của ba nucleotit trên sợi mã hóa và một mô típ của ba nucleotit trên sợi đối mã có ít nhất một trùng lặp nucleotit, cụ thể là, ít nhất một trong số ba nucleotit của mô típ trong sợi mã hóa tạo thành cặp bazơ với ít nhất một trong số ba nucleotit của mô típ trong sợi đối mã. Theo cách khác, ít nhất hai nucleotit có thể trùng lặp, hoặc cả ba nucleotit đều có thể trùng lặp.

Theo một phương án, sợi mã hóa của tác nhân ARNi có thể chứa nhiều hơn một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp. Mô típ thứ nhất có thể xuất hiện ở hoặc gần vị trí phân cắt của sợi và các mô típ còn lại có thể là cải biến cánh. Thuật ngữ "cải biến cánh" ở đây đề cập đến mô típ xuất hiện ở phần khác của sợi mà tách biệt với mô típ ở hoặc gần vị trí phân cắt của cùng một sợi. Cải biến cánh hoặc là liền kề với mô típ thứ nhất hoặc tách biệt bởi ít nhất một hoặc nhiều nucleotit. Nếu các mô típ là gần sát với nhau thì hóa học của các mô típ sẽ khác biệt với nhau và nếu các mô típ cách nhau bởi một hoặc nhiều nucleotit thì 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 xuất hiện ở một đầu so với mô típ thứ nhất mà ở hoặc gần vị trí phân cắt hoặc trên một trong các bên của mô típ dẫn.

Giống như sợi mã hóa, sợi đối mã của tác nhân ARNi có thể chứa nhiều hơn một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, với ít nhất một trong số các mô típ xuất hiện ở hoặc gần vị trí phân cắt của sợi. Sợi đối mã này có thể còn chứa một

hoặc nhiều cải biến cánh thẳng hàng tương tự với cải biến cánh mà có thể có mặt trên sợi mã hóa.

Theo một phương án, cải biến cánh trên sợi mã hóa hoặc sợi đối mã của tác nhân ARNi thường không bao gồm một hoặc hai nucleotit tận cùng đầu tiên ở đầu 3', đầu 5' hoặc cả hai đầu của sợi.

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

Khi mỗi sợi mã hóa và sợi đối mã của tác nhân ARNi chứa ít nhất một cải biến cánh, thì cải biến cánh này có thể ở trên cùng một đầu của vùng sợi kép, và có trùng lặp của một, hai hoặc ba nucleotit.

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

Theo một phương án, mọi nucleotit trong sợi mã hóa và sợi đối mã của tác nhân ARNi, bao gồm nucleotit mà là một phần của các mô típ, 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′ hydroxyl trên đường riboza; thay thế toàn bộ của gốc phosphat với các liên kết "dephospho"; 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 cấu trúc siêu phân tử, 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 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 tận cùng, ví dụ, ở vị trí trên nucleotit tận cùng hoặc ở 2, 3, 4, 5, hoặc 10 nucleotit cuối của sợi. Cải biến có thể xảy ra trong vùng sợi đôi, vùng sợi đơn, hoặc trong cả hai. Cải biến có thể xảy ra chỉ trong vùng sợi đôi 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 tận cùng, có thể chỉ xảy ra trong vùng tận cùng, ví dụ, ở vị trí trên nucleotit tận cùng hoặc trong 2, 3, 4, 5, hoặc 10 nucleotit cuối của sợi, hoặc có thể xảy ra trong vùng sợi đôi và vùng sợi đơn, đặc biệt là ở đầu tận cùng. Các đầu hoặc đầu 5' có thể được phosphoryl hóa.

Có thể có khả năng, ví dụ, làm tăng tính ổn định, đưa các bazơ cụ thể vào các phần nhô, hoặc đưa vào nucleotit được cải biến hoặc thay thế nucleotit, trong các phần nhô sợi đơn, ví dụ, trong phần nhô ra ở đầu 5' hoặc 3', hoặc trong cả hai. Ví dụ, có thể mong muốn chứa purin nucleotit trong các phần nhô. Theo một số phương án, tất cả hoặc một số bazơ trong phần nhô ra 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 đuôi của sợi mã hóa và sợi đối mã độc lập được cải biến bằng LNA, 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 đuôi của sợi mã hóa và sợi đối mã độc lập được cải biến bằng 2'- O-metyl hoặc 2'-flo.

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

Theo một phương án, N và/hoặc N_b bao gồm các cải biến theo kiểu xen kẽ. Thuật ngữ "mô típ xen kẽ" như được sử dụng ở đây đề cập đến mô típ có một hoặc nhiều cải biến, mỗi cải biến xảy ra trên các nucleotit xen kẽ của một sợi. Nucleotit xen kẽ này có thể đề cập đến một trong mọi nucleotit khác hoặc một trong mỗi ba nucleotit, hoặc kiểu tương tự. Ví dụ, nếu mỗi A, B và C lần lượt thể hiện một loại cải biến trên nucleotit, mô típ xen kẽ có thể là "ABABABABABAB...", "AABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBBAAABBB...", hoặc "ABCABCABCABC...", v.v.

Các loại cải biến có chứa trong mô típ xen kẽ có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ, nếu mỗi A, B, C, D lần lượt thể hiện một loại cải biến trên nucleotit, thì kiểu xen kẽ, cụ thể là, các cải biến trên mỗi nucleotit khác, có thể là giống nhau, nhưng mỗi trong số sợi mã hóa hoặc sợi đối mã có thể được chọn từ một vài khả năng cải biến trong mô típ xen kẽ như "ABABAB...", "ACACAC..." "BDBDBD..." hoặc "CDCDCD...", v.v.

Theo một phương án, tác nhân ARNi theo sáng chế chứa kiểu cải biến cho mô típ xen kẽ trên sợi mã hóa so với kiểu cải biến cho mô típ xen kẽ trên sợi đối mã được thay đổi. Việc thay đổi có thể nhằm để nhóm được cải biến của các nucleotit của sợi mã hóa tương ứng với nhóm được cải biến khác của các nucleotit của sợi đối mã và ngược lại. Ví dụ, sợi mã hóa khi bắt cặp với sợi đối mã trong dsARN kép, mô típ xen kẽ trong sợi mã hóa có thể bắt đầu với "ABABAB" từ 5'-3' của sợi và mô típ xen kẽ trong sợi đối mã có thể bắt đầu với "BABABA" từ 5'-3' của sợi trong vùng sợi kép. Theo một ví dụ khác, mô típ xen kẽ trong sợi mã hóa có thể bắt đầu với "AABBAABB" từ 5'-3' của sợi và mô típ xen kẽ trong sợi đối mã có thể bắt đầu với "BBAABBAA" từ 5'-3' của sợi trong vùng sợi kép, do đó có sự thay đổi hoàn toàn hoặc một phần của các kiểu cải biến giữa sợi mã hóa và sợi đối mã.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm kiểu mô típ xen kẽ của cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-F trên sợi mã hóa ban đầu có thay đổi so với kiểu mô típ xen kẽ của cải biến 2'-O-metyl và cải biến 2'-F trên sợi đối mã ban đầu, cụ thể là, nucleotit được cải biến 2'-O-metyl trên sợi mã hóa cặp bazơ với nucleotit được cải biến 2'-F trên

sợi đối mã và ngược lại. Vị trí 1 của sợi mã hóa có thể bắt đầu với cải biến 2'-F, và vị trí 1 của sợi đối mã có thể bắt đầu với cải biến 2'- O-metyl.

Việc đưa một hoặc nhiều mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp vào sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã làm gián đoạn kiểu cải biến ban đầu có mặt trong sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã. Sự gián đoạn này của kiểu cải biến của sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã bằng việc đưa một hoặc nhiều mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp vào sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã làm tăng cường một cách đáng ngạc nhiên hoạt tính làm câm gen đối với gen đích.

Theo một phương án, khi mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp được đưa vào sợi bất kỳ trong số các sợi, thì cải biến của nucleotit kế bên mô típ này là cải biến khác với cải biến của mô típ này. Ví dụ, phần của trình tự chứa mô típ là "...N_aYYYN_b...", khi "Y" thể hiện cải biến của mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, và "N_a" và "N_b" thể hiện cải biến cho nucleotit kế bên mô típ "YYY" khác với cải biến của Y, và khi N_a và N_b có thể là các cải biến giống hoặc khác nhau. Theo cách khác, 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 liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit. Cải biến liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit có thể xuất hiện trên nucleotit bất kỳ của sợi mã hóa hoặc sợi đối mã hoặc cả hai sợi ở vị trí bất kỳ của sợi. Ví dụ, cải biến liên kết giữa các nucleotit có thể xuất hiện trên mọi nucleotit trên sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã; mỗi cải biến liên kết giữa các nucleotit có thể xuất hiện trong kiểu xen kẽ trên sợi mã hóa và/hoặc sợi đối mã; hoặc sợi mã hóa hoặc sợi đối mã có thể chứa cả hai cải biến liên kết giữa các nucleotit trong kiểu xen kẽ. Kiểu xen kẽ của cải biến liên kết giữa các nucleotit trên sợi mã hóa có thể giống hoặc khác so với sợi đối mã, và kiểu xen kẽ của cải biến liên kết giữa các nucleotit trên sợi mã hóa có thể có thay đổi so với kiểu xen kẽ của cải biến liên kết giữa các nucleotit trên sợi đối mã.

Theo một phương án, ARNi chứa cải biến liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit trong vùng nhô. Ví dụ, vùng nhô có thể chứa hai

nucleotit có liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit giữa hai nucleotit này. Cải biến liên kết giữa các nucleotit còn có thể dùng để liên kết nucleotit nhô ra với nucleotit bắt cặp tận cùng trong vùng sợi kép. Ví dụ, ít nhất 2, 3, 4, hoặc tất cả các nucleotit nhô ra có thể được liên kết thông qua liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit, và tùy ý, có thể có liên kết phosphothioat hoặc metylphosphonat giữa các nucleotit bổ sung liên kết nucleotit nhô ra với nucleotit bắt cặp mà kế bên nucleotit nhô ra này. Ví dụ, có thể là ít nhất hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit giữa ba nucleotit tận cùng, trong đó hai trong số ba nucleotit này là nucleotit nhô ra, và nucleotit thứ ba là nucleotit bắt cặp kế tiếp nucleotit nhô ra này. Ba nucleotit tận cùng này có thể là ở đầu 3' của sợi đối mã, đầu 3' của sợi mã hóa, đầu 5' của sợi đối mã, và/hoặc đầu 5' của sợi đối mã.

Theo một phương án, phần nhô 2 nucleotit là ở đầu 3' của sợi đối mã, và có hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit giữa ba nucleotit tận cùng, trong đó hai trong số ba nucleotit này là nucleotit nhô ra, và nucleotit thứ ba là nucleotit bắt cặp kế bên nucleotit nhô ra này. Tùy ý, tác nhân ARNi có thể có thêm hai liên kết phosphothioat giữa các nucleotit giữa ba nucleotit tận cùng ở cả đầu 5' của sợi mã hóa và ở đầu 5' của sợi đối mã.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm (các) lỗi bắt cặp với đích, trong sợi kép, hoặc tổ hợp của chúng. Lỗi bắt cặp có thể xuất hiện trong vùng nhô hoặc vùng sợi 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 liên kết hoặc phân tách tự do của cặp cụ thể, cách thức đơn giản nhất là thẩm định các cặp trên cơ sở cặp đơn, mặc dù phân tích cặp bên cạnh hoặc tương tự cũng có thể được sử dụng). Liên quan đến thúc đẩy phân tách: A:U được ưu tiên hơn G:C; G:U được ưu tiên hơn G:C; và I:C được ưu tiên hơn G:C (I=inosin). Lỗi bắt cặp, ví dụ, cặp không chuẩn tắc hoặc khác với cặp chuẩn tắc (như được mô tả đâu đó trong bản mô tả này) được ưu tiên so với cặp chuẩn tắc (A:T, A:U, G:C); và cặp bao gồm bazơ phổ biến được ưu tiên so với cặp chuẩn tắc.

Theo một phương án, tác nhân ARNi bao gồm ít nhất một trong số 1, 2, 3, 4, hoặc

5 cặp bazơ đầu tiên trong vùng sợi kép từ đầu 5' của sợi đối mã độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: A:U, G:U, I:C, và các cặp bắt cặp lỗi, ví dụ, cặp không chuẩn tắc hoặc khác với cặp chuẩn tắc hoặc cặp bao gồm bazơ phổ biến, để thúc đẩy sự phân tách của sợi đối mã ở đầu 5' của cấu trúc sợi kép.

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

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

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

trong đó:

mỗi i và j độc lập là 0 hoặc 1;

mỗi p và q độc lập là 0-6;

mỗi N_a độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit được 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 được cải biến;

mỗi n_p và n_q độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

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

mỗi XXX, YYY và ZZZ độc lập tượng trưng cho một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp. Tốt hơn là tất cả YYY là nucleotit được cải biến 2'-F.

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

Theo một phương án, mô típ YYY xuất hiện trên hoặc gần vị trí phân cắt của sợi mã hóa. Ví dụ, nếu tác nhân ARNi có vùng sợi kép dài 17-23 nucleotit, thì mô típ YYY

có thể xuất hiện ở hoặc vùng lân cận của vị trí phân cắt (ví dụ: có thể xuất hiện 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 mã hóa, vị trí đếm bắt đầu từ nucleotit số 1, từ đầu 5'; hoặc tùy ý, vị trí đếm bắt đầu ở nucleotit bắt cặp số 1 trong vùng sợi kép, từ đầu 5'.

Theo một phương án, i là 1 và j là 0, hoặc i là 0 và j là 1, hoặc cả i và j đều là 1. Do đó sợi mã hóa 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 mã hóa được thể hiện bởi công thức (Ib), N_b tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 hoặc 0 nucleotit được cải biến. Mỗi N_a độc lập có thể tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

Khi sợi mã hóa được biểu diễn dưới dạng công thức (Ic), N_b tượng trưng cho 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 có thể độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

Khi sợi mã hóa 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 được cải biến. Tốt hơn là, N_b là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Mỗi N_a có thể độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

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

Theo các phương án khác, i là 0 và j là 0, và sợi mã hóa có thể được thể hiện bởi công thức:

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

Nếu sợi mã hóa 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 được cải biến.

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

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

trong đó:

mỗi k và l độc lập là 0 hoặc 1;

mỗi p' và q' độc lập là 0-6;

mỗi N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit được 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 được cải biến;

mỗi n_p' và n_q' độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra;

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

và

mỗi X′X′X′, Y′Y′Y′ và Z′Z′Z′ độc lập tượng trưng cho một mô típ của 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.

Mô típ Y′Y′Y′ xuất hiện trên hoặc gần vị trí phân cắt của sợi đối mã. Ví dụ, khi tác nhân ARNi có vùng sợi kép có chiều dài 17-23 nucleotit, thì mô típ 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 mã, 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, mô típ Y′Y′Y′ xuất hiện ở các vị trí 11, 12, 13.

Theo một phương án, tất cả mô típ Y′Y′Y′ là nucleotit được cải biến 2'-OMe.

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

Do đó sợi đối mã 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 mã được thể hiện bởi công thức (IIb), N_b' tượng trưng cho 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 tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

Khi sợi đối mã được biểu diễn dưới dạng công thức (IIc), N_b' tượng trưng cho 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 tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

Khi sợi đối mã được biểu diễn dưới dạng công thức (IId), mỗi N_b' độc lập tượng trưng cho 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 tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến. Tốt hơn là, N_b là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

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

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

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

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

Mỗi nucleotit của sợi mã hóa và sợi đối mã có thể độc lập được cải biến bằng LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxyetyl, 2'-O-metyl, 2'-O-alyl, 2'-C- alyl, 2'-hydroxyl, hoặc 2'-flo. Ví dụ, mỗi nucleotit của sợi mã hóa và sợi đối mã độc lập được cải biến bằng 2'-O-metyl hoặc 2'-flo. Mỗi X, Y, Z, X', Y' và Z', cụ thể là, có thể tượng trưng cho cải biến

2'-O-metyl hoặc cải biến 2'-flo.

Theo một phương án, sợi mã hóa của tác nhân ARNi có thể chứa YYY mô típ xuất hiện ở các vị trí 9, 10 và 11 của sợi khi vùng sợi kép là 21 nucleotit, 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'; và Y tượng trưng cho cải biến 2'-F. Sợi mã hóa có thể còn chứa mô típ XXX hoặc mô típ ZZZ dưới dạng cải biến cánh ở đầu đối diện của vùng sợi kép; và mỗi XXX và ZZZ độc lập tượng trưng cho cải biến 2'-OMe hoặc cải biến 2'-F.

Theo một phương án, sợi đối mã có thể chứa mô típ Y′Y′Y′ xuất hiện 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 sợi kép, từ đầu 5'; và Y′ tượng trưng cho cải biến 2'-O-metyl. Sợi đối mã có thể còn chứa mô típ X′X′X′ hoặc mô típ Z′Z′Z′ dưới dạng cải biến cánh ở đầu đối diện của vùng sợi kép; và mỗi X′X′X′ và Z′Z′Z′ độc lập tượng trưng cho cải biến 2'-OMe hoặc cải biến 2'-F.

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

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

sợi mã hóa: 5' n_p -N_a-(X X X)$_i$ -N_b- Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3'

sợi đối mã: 3' n_p'-N_a'-(X′X′X′)$_k$-N_b'-Y′Y′Y′-N_b'-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a'-n_q' 5'

(III)

trong đó:

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

mỗi p, p', q, và q' độc lập là 0-6;

mỗi N_a và N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 0-25 nucleotit được

cải biến, mỗi trình tự chứa ít nhất hai nucleotit được cải biến theo cách khác nhau;

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

trong đó

mỗi n_p', n_p, n_q', và n_q, mỗi trong số đó có thể có mặt hoặc không, độc lập tượng trưng cho nucleotit nhô ra; và

mỗi XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', và Z'Z'Z' độc lập tượng trưng cho một mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp.

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

Tổ hợp ví dụ của sợi mã hóa và sợi đối mã 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)

Nếu tác nhân ARNi được biểu diễn bởi công thức (IIIa), mỗi N_a độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

Khi tác nhân ARNi được thể hiện bởi công thức (IIIb), mỗi N_b độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 1-10, 1-7, 1-5 hoặc 1-4 nucleotit được cải biến. Mỗi N_a độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

Khi tác nhân ARNi được biểu diễn dưới dạng công thức (IIIc), mỗi N_b, N_b' độc lập tượng trưng cho 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 tượng trưng cho trình tự oligonucleotit chứa 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến.

Khi tác nhân ARNi được biểu diễn dưới dạng công thức (IIId), mỗi N_b, N_b' độc lập tượng trưng cho 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, N_a' độc lập tượng trưng cho trình tự oligonucleotit bao gồm 2-20, 2-15, hoặc 2-10 nucleotit được cải biến. Mỗi trong N_a, N_a', N_b và N_b' độc lập bao gồm các cải biến theo kiểu 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 các nucleotit Y có thể tạo thành cặp bazơ với một trong số các nucleotit Y′. Theo cách khác, ít nhất hai trong số các 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 các nucleotit Z có thể tạo thành cặp bazơ với một trong số các nucleotit Z'. Theo cách khác, ít nhất hai trong số các nucleotit Z tạo thành cặp bazơ với nucleotit Z' tương ứng; hoặc cả ba nucleotit Z đều tạo thành cặp bazơ với nucleotit Z' tương ứng.

Khi tác nhân ARNi được biểu diễn dưới dạng công thức (IIIc) hoặc (IIId), ít nhất một trong số các nucleotit X có thể tạo thành cặp bazơ với một trong số các nucleotit X′. Theo cách khác, ít nhất hai trong số các nucleotit X tạo thành cặp bazơ với nucleotit X′ tương ứng; hoặc cả ba nucleotit X đều tạo thành cặp bazơ với nucleotit X′ tương ứng.

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

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

Theo một phương án, tác nhân ARNi là multime chứa ít nhất hai sợi kép được thể

hiện bởi công thức (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), và (IIId), trong đó các sợi kép được nối bởi liên kết. Liên kết này có thể là phân cắt được hoặc không phân cắt được. Tùy ý, multime này còn bao gồm phối tử. Mỗi trong số các sợi kép có thể hướng đích đến gen giống nhau hoặc hai gen khác nhau; hoặc mỗi trong số các sợi kép có thể hướng đích đến gen giống nhau ở hai vị trí đích khác nhau.

Theo một phương án, tác nhân ARNi là multime chứa ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều sợi kép được thể hiện bởi công thức (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), và (IIId), trong đó các sợi kép được nối bởi liên kết. Liên kết này có thể là phân cắt được hoặc không phân cắt được. Tùy ý, multime này còn bao gồm phối tử. Mỗi trong số các sợi kép có thể hướng đích đến gen giống nhau hoặc hai gen khác nhau; hoặc mỗi trong số các sợi kép có thể hướng đích 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) được liên kết với mỗi chất khác ở đầu 5', và một hoặc cả hai đầu 3' và tùy ý được liên hợp với phối tử. Mỗi trong số các chất có thể hướng đích đến gen giống nhau hoặc hai gen khác nhau; hoặc mỗi trong số các chất có thể hướng đích đến gen giống nhau ở hai vị trí đích khác nhau.

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

Tác nhân ARNi mà chứa các dạng 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 carbohydrat sẽ được gắn vào cấu trúc siêu phân tử được cải biến của tác nhân ARNi. Ví dụ, đường riboza của một hoặc nhiều cấu trúc siêu phân tử ribonucleotit của tác nhân dsARN có thể được thay thế bằng một gốc khác, ví dụ, chất mang không phải carbohydrat (tốt hơn là mạch vòng) mà gắn ở phối tử carbohydrat. Cấu trúc siêu phân tử ribonucleotit trong đó đường riboza của cấu trúc siêu phân tử đã được

thay thế như vậy trong bản mô tả này được gọi là cấu trúc siêu phân tử cải 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 đều là nguyên tử cacbon, hoặc hệ vòng heteroxyclic, cụ thể là, 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 vòng đơn vòng, hoặc có thể chứa hai hoặc nhiều vòng, ví dụ, vòng dung hợp. Chất mang mạch vòng có thể là hệ vòng no hoàn toàn, hoặc nó có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi.

Phối tử có thể được gắn với polynucleotit qua chất mang. Chất mang bao gồm (i) ít nhất một "điểm gắn khung chính", tốt hơn là hai "điểm gắn khung chính" và (ii) ít nhất một "điểm gắn kết nối". "Điểm gắn khung chính" như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm chức, ví dụ nhóm hydroxyl, hoặc thông thường, liên kết có sẵn để, và thích hợp để kết hợp chất mang vào khung chính, ví dụ, phosphat, hoặc phosphat được cải biến, ví dụ, lưu huỳnh chứa, khung chính, của axit ribonucleic. "Điểm gắn kết nối" (TAP) theo một số phương án đề cập đến nguyên tử cấu thành vòng của chất mang mạch vòng, ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc dị nguyên tử (khác biệt với nguyên tử mà tạo ra điểm gắn khung chính), mà nối với gốc được chọn. Gốc này có thể là, ví dụ, carbohydrat, ví dụ monosacarit, disacarit, trisacarit, tetrasacarit, oligosacarit và polysacarit. Tùy ý, gốc được chọn được nối bởi mối nối xen giữa với 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 kết hợp hoặc nối thực thể hóa học khác, ví dụ, phối tử vào vòng cấu tạo.

Các tác nhân ARNi có thể được liên hợp với phối tử qua chất mang, trong đó chất mang này có thể là nhóm vòng hoặc nhóm không vòng; 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 không vòng được chọn từ khung chính serinol hoặc khung chính dietanolamin.

Theo một số phương án nhất định, tác nhân ARNi để sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế là chất được chọn từ nhóm các chất được liệt kê trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12. Theo một phương án, nếu chất này là chất được liệt kê trong Bảng 12, thì chất này có thể thiếu dT ở đầu tận cùng.

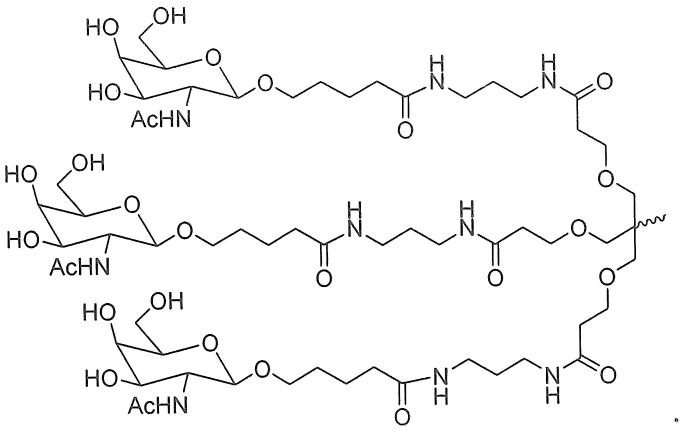
Sáng chế còn đề cập đến các tác nhân ARNi sợi đôi chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự được liệt kê trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12 mà bao gồm 5' phosphat hoặc nhóm bắt chước phosphat trên sợi đối mã (xem, ví dụ, Công bố đơn PCT số WO 2011005860). Hơn nữa, sáng chế bao gồm các tác nhân ARNi sợi đôi chứa trình tự bất kỳ trong các trình tự được liệt kê trong bảng bất kỳ trong số các bảng 1, 2, 4, 5, 8, 10, và 12 mà bao gồm nhóm 2'flo ở vị trí của nhóm 2'-OMe ở đầu 5' của sợi mã hóa.

Các chất này có thể còn bao gồm phối tử.

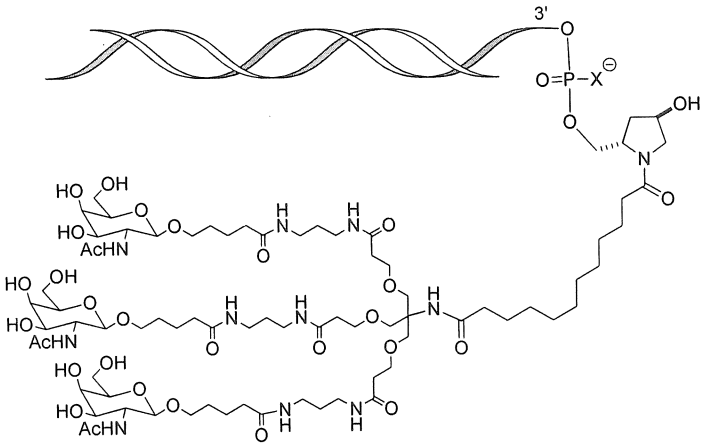
Theo một phương án, chất này là AD-60940 (sợi mã hóa: CfsusGfgUfaUfuUfCfC-fuAfgGfgUfaCfaAfL96; sợi đối mã: usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg).

A. Các phối tử

Tác nhân ARN sợi đôi (dsARN) theo sáng chế có thể tùy ý được liên hợp với một hoặc nhiều phối tử. Phối tử này có thể được gắn với sợi mã hóa, sợi đối mã hoặc cả hai sợi, ở đầu 3', đầu 5' hoặc cả hai đầu. Chẳng hạn, phối tử này có thể được liên hợp với sợi mã hóa. Theo các phương án ưu tiên, phối tử này được liên hợp với đầu 3' của sợi mã hóa. Theo một phương án ưu tiên, phối tử này là phối tử GalNAc. Theo các phương án đặc biệt ưu tiên, phối tử này là $GalNAc_3$:



Theo một số phương án, phối tử, ví dụ, phối tử GalNAc, được gắn vào đầu 3′ của tác nhân ARNi. Theo một phương án, tác nhân ARNi được liên hợp với phối tử, ví dụ, phối tử GalNAc, như được thể hiện trên sơ đồ sau:



trong đó X là O hoặc S. Theo một phương án, X là O.

Nhiều phần tử khác nhau có thể được nối vào các tác nhân ARNi theo sáng chế. Các gốc ưu tiên là các phối tử, mà được nối, tốt hơn là cộng hóa trị, trực tiếp hoặc gián tiếp qua mối nối ở giữa.

Theo các phương án ưu tiên, phối tử làm thay đổi sự phân bố, hướng đích hoặc vòng đời của phân tử mà nó được kết hợp vào. Theo các phương án ưu tiên, phối tử mang lại ái lực tăng cường đối với các đích được chọn, ví dụ, phân tử, tế bào, hoặc loại tế bào, khoang, thụ thể ví dụ, khoang tế bào hoặc cơ quan, mô, cơ quan hoặc vùng cơ thể, như, ví dụ, so với các loại không có phối tử này. Các phối tử tạo ra ái lực tăng cường

đối với đích được chọn còn được gọi là phối tử hướng đích.

Một số phối tử có thể có đặc tính phân giải endosom. Các phối tử phân giải endosom thúc đẩy quá trình phân giải endosom và/hoặc sự vận chuyển chế phẩm theo sáng chế, hoặc các thành phần của nó, từ các endosom đến tế bào chất của tế bào. Phối tử phân giải endosom có thể là peptit polyanion hoặc chất bắt chước peptit mà thể hiện hoạt tính màng và khả năng dung hợp phụ thuộc pH. Theo một phương án, phối tử endosom này có được cấu hình hoạt động của nó ở pH endosom. Cấu hình "hoạt động" là cấu hình trong đó phối tử endosom thúc đẩy quá trình phân giải endosom và/hoặc vận chuyển chế phẩm theo sáng chế, hoặc thành phần của nó, từ endosom đến tế bào chất của tế bào. Các phối tử phân giải endosom ví dụ bao gồm peptit GALA (Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), peptit EALA (Vogel *et al*, *J. Am. Chem. Soc*, 1996, 118: 1581-1586), và các chất dẫn xuất của chúng (Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68). Theo một phương án, thành phần phân giải endosom có thể chứa nhóm hóa học (ví dụ, axit amin) mà sẽ trải qua thay đổi về điện tích hoặc proton hóa đáp lại sự thay đổi pH. Các thành phần phân giải endosom này có thể có mạch thẳng hoặc phân nhánh.

Các phối tử có thể cải thiện sự vận chuyển, lai và các đặc tính đặc trưng và cũng có thể cải thiện khả năng kháng nucleaza của oligoribonucleotit được cải biến hoặc tự nhiên thu được, hoặc phân tử polyme chứa tổ hợp bất kỳ của các monome mô tả ở đây và/hoặc ribonucleotit tự nhiên hoặc cải biến.

Nhìn chung các phối tử có thể bao gồm các chất cải biến chữa bệnh, ví dụ, để tăng cường hấp thu; các hợp chất chẩn đoán hoặc các nhóm báo cáo ví dụ, để theo dõi sự phân bố; các chất liên kết ngang; và các gốc mang lại khả năng kháng nucleaza. Các ví dụ phổ biến bao gồm lipit, steroit, vitamin, đường, protein, peptit, polyamin, và chất bắt chước peptit.

Các phối tử có thể bao gồm chất có trong tự nhiên, như protein (ví dụ, anbumin huyết thanh của người (HSA), lipoprotein mật độ thấp (LDL), lipoprotein mật độ cao (HDL), hoặc globulin); carbohydrat (ví dụ, dextran, pululan, chitin, chitosan, inulin,

xyclodextrin hoặc axit hyaluronic); hoặc lipit. Phối tử cũng có thể là phân tử tái tổ hợp hoặc tổng hợp, như polyme tổng hợp, ví dụ, axit polyamino tổng hợp, oligonucleotit (ví dụ, aptame). Các ví dụ của các axit polyamino bao gồm axit polyamino là polylysin (PLL), axit poly L-aspartic, axit poly L-glutamic, anhydrit copolyme của styren-axit maleic, poly(L-lactit-co-glycolied) copolyme, anhydrit copolyme của divinyl ete-maleic, N-(2-hydroxypropyl)metacrylamit copolyme (HMPA), polyetylen glycol (PEG), rượu polyvinylic (PVA), polyuretan, poly(axit 2-etylacrylic), N-isopropylacrylamit polyme, hoặc polyphosphazin. Ví dụ của các polyamin bao gồm: polyetylenimin, polylysin (PLL), xpecmin, xpecmidin, polyamin, pseudopeptit-polyamin, chất bắt chước peptit polyamin, dendrime polyamin, arginin, amidin, protamin, lipit cation, cation porphyrin, muối bậc bốn của polyamin, hoặc peptit xoắn alpha.

Phối tử còn có thể bao gồm các nhóm hướng đích, ví dụ, chất hướng đích tế bào hoặc mô, 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 hướng đích có thể là thyrotropin, melanotropin, lectin, glycoprotein, protein hoạt động bề mặt A, Mucin carbohydrat, lactoza đa trị, galactoza đa trị, N-axetyl-galactosamin, N-axetyl-gulucosamin manoza đa trị, fucoza đa trị, các polyaxitamin được glycosyl hóa, galactoza đa trị, transferin, bisphosphonat, polyglutamat, polyaspartat, lipit, cholesterol, steroit, axit mật, folat, vitamin B12, biotin, peptit RGD, chất bắt chước peptit RGD hoặc aptame.

Ví dụ khác về các phối tử bao gồm thuốc nhuộm, các tác nhân xen giữa (ví dụ, acridin), chất liên kết ngang (ví dụ, psoralen, mitomyxin C), porphyrin (TPPC4, texaphyrin, Sapphyrin), hydrocarbon thơm đa vòng (ví dụ, phenazin, dihydrophenazin), endonucleaza nhân tạo hoặc chất tạo chelat (ví dụ, EDTA), các phân tử ưa lipit, ví dụ, cholesterol, axit cholic, axit adamantan axetic, axit 1-pyren butyric, dihydrotestosteron, 1,3-Bis-O(hexadexyl)glyxerol, nhóm geranyloxyhexyl, hexadexylglyxerol, borneol, mentol, 1,3-propandiol, nhóm heptadexyl, axit palmitic, axit myristic, axit O3-(oleoyl)lithocholic, axit O3-(oleoyl)cholenic, dimetoxytrityl, hoặc phenoxazin) và thể

liên hợp peptit (ví dụ, peptit antennapedia, peptit Tat), chất alkyl hóa, phosphat, amino, mercapto, PEG (ví dụ, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, polyamino, alkyl, alkyl được thế, chỉ thị được đánh dấu phóng xạ, enzym, hapten (ví dụ, biotin), chất hỗ trợ vận chuyển/hấp thu (ví dụ, aspirin, vitamin E, axit folic), ribonucleaza (ví dụ, imidazol, bisimidazol, histamin, các cụm imidazol, thể liên hợp acridin-imidazol, phức Eu3+ của tetraazamacroxycle), dinitrophenyl, HRP, hoặc AP.

Các phối tử có thể là protein, ví dụ, glycoprotein, hoặc peptit, ví dụ, các phân tử có ái lực đặc hiệu đối với đồng phối tử, hoặc các kháng thể ví dụ, kháng thể, mà liên kết với loại tế bào đặc hiệu như tế bào ung thư, tế bào biểu mô, hoặc tế bào xương. Các phối tử có thể còn bao gồm các hormon và thụ thể của hormon. Chúng có thể còn bao gồm các loại không phải peptit, như lipit, lectin, carbohydrat, vitamin, đồng yếu tố, lactoza đa trị, galactoza đa trị, N-axetyl-galactosamin, N-axetyl-gulucosamin manoza đa trị, fucoza đa trị, hoặc aptame. Phối tử có thể là, ví dụ, lipopolysacarit, chất hoạt hóa của p38 MAP kinaza, hoặc chất hoạt hóa của NF-κB.

Phối tử có thể là một chất, ví dụ, thuốc, mà có thể gia tăng sự hấp thu của tác nhân ARNi vào trong tế bào, ví dụ, bằng cách phá vỡ khung xương 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 gian. Thuốc có thể là, ví dụ, taxon, vincristin, vinblastin, xytochalasin, nocodazol, japlakinolit, latrunculin A, phaloidin, swinholit A, indanoxin, hoặc myoservin.

Phối tử có thể làm tăng sự hấp thu oligonucleotit vào tế bào bằng cách, ví dụ, kích hoạt đáp ứng viêm. Các phối tử ví dụ mà có tác dụng như vậy bao gồm yếu tố hoại tử khối u alpha (TNFalpha), interleukin-1 beta, hoặc gamma interferon.

Theo một khía cạnh, phối tử này là lipit hoặc phân tử gốc lipit. Lipit hoặc phân tử gốc lipit như vậy tốt hơn là liên kết protein huyết thanh, ví dụ, anbumin huyết thanh của người (HSA). Phối tử liên kết HSA cho phép phân phối thể liên hợp đến mô đích, ví dụ, mô đích không phải thận của cơ thể. Ví dụ, mô đích có thể là gan, bao gồm tế bào nhu mô của gan. Các phân tử khác mà có thể liên kết HSA cũng có thể được sử dụng như các phối tử. Ví dụ, naproxen hoặc aspirin có thể được sử dụng. Lipit hoặc phối tử

gốc lipit có thể (a) làm tăng khả năng kháng lại sự thoái biến của thể liên hợp, (b) làm tăng sự hướng đích hoặc vận chuyển vào tế bào hoặc màng tế bào đích, và/hoặc (c) có thể được sử dụng để điều chỉnh việc sự liên kết với protein huyết thanh, ví dụ, HSA. Phối tử gốc lipit có thể được sử dụng để điều biến, ví dụ, kiểm soát sự liên kết của thể liên hợp với mô đích. Ví dụ, lipit hoặc phối tử gốc lipit mà liên kết với HSA mạnh hơn sẽ ít có khả năng bị hướng đích đến thận và do đó ít có khả năng bị thanh thải khỏi cơ thể. Lipit hoặc phối tử gốc lipit mà liên kết với HSA yếu hơn có thể được sử dụng để hướng đích thể liên hợp này đến thận.

Theo một phương án ưu tiên, phối tử gốc lipit này liên kết với HSA. Tốt hơn là, nó liên kết với HSA với ái lực đủ để thể liên hợp sẽ được phân phối tốt hơn là đến mô không phải thận. Tuy nhiên, tốt hơn là ái lực này không quá mạnh để liên kết HSA-phối tử không thể bị đảo ngược.

Theo một phương án ưu tiên khác, phối tử gốc lipit liên kết với HSA yếu hoặc không liên kết, sao cho thể liên hợp tốt hơn là sẽ được phân phối đến thận. Các gốc khác mà hướng đích đến tế bào thận cũng có thể được sử dụng thay cho hoặc ngoài phối tử gốc lipit này.

Theo một khía cạnh khác, phối tử này là gốc, ví dụ, vitamin, mà được hấp thụ bởi tế bào đích, ví dụ, tế bào tăng sinh. Các phối tử này đặc biệt hữu dụng để điều trị các rối loạn đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào không mong muốn, ví dụ, thuộc loại tế bào ác tính hoặc không ác tính, ví dụ, tế bào ung thư. Các vitamin ví dụ bao gồm vitamin A, E, và K. Các vitamin ví dụ khác bao gồm các vitamin B, ví dụ, axit folic, B12, riboflavin, biotin, pyridoxal hoặc các vitamin hoặc chất dinh dưỡng khác hấp thụ bởi tế bào ung thư. Ngoài ra còn bao gồm HAS, lipoprotein mật độ thấp (LDL) và lipoprotein mật độ cao (HDL).

Theo một khía cạnh khác, phối tử là tác nhân thẩm thấu qua tế bào, tốt hơn là tác nhân thẩm thấu qua tế bào xoắn. Tốt hơn là, chất này lưỡng cực. Tác nhân ví dụ là peptit như tat hoặc antennopedia. Nếu chất này là peptit, nó có thể được cải biến, bao gồm chất bắt chước peptidyl, invertom, liên kết không phải peptit hoặc giả peptit, và việc sử dụng

của D-axit amin. Tốt hơn là, tác nhân xoắn là tác nhân xoắn alpha, mà tốt hơn là có pha ưa chất béo và kị chất béo.

Phối tử có thể là peptit hoặc chất bắt chước peptit. Chất bắt chước peptit (cũng được đề cập đến ở đây như oligopeptidomimetic) là phân tử có khả năng gập thành cấu trúc ba chiều tương tự với peptit tự nhiên. Peptit hoặc gốc bắt chước peptit có thể 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 chất bắt chước peptit có thể là, ví dụ, peptit thẩm thấu qua tế bào, peptit cation, peptit lưỡng cực, hoặc peptit kỵ nước (ví dụ, chứa phần lớn là Tyr, Trp hoặc Phe). Gốc peptit có thể là dendrime peptit, 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: 11). Chất tương tự RFGF (ví dụ, trình tự axit amin AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 12)) chứa MTS kỵ nước cũng có thể là gốc hướng đích. Gốc peptit có thể là peptit "vận chuyển", mà có thể mang các phân tử phân cực lớn bao gồm peptit, oligonucleotit, và protein qua các màng tế bào. Ví dụ, các trình tự từ protein Tat của HIV (GRKKRRQRRRPPQ) (SEQ ID NO: 13) và protein Antennapedia của ruồi giấm (RQIKIWFQNRRMKWKK) (SEQ ID NO: 14) được thấy rằng có khả năng hoạt tính như peptit vận chuyển. Peptit hoặc chất bắt chước peptit có thể được mã hóa bởi trình tự ADN ngẫu nhiên, như peptit xác định từ thư viện hiển thị thực khuẩn thể, hoặc thư viện kết hợp hợp chất một-hạt-một (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354:82-84, 1991). Tốt hơn là peptit hoặc chất bắt chước peptit đã được nối với tác nhân ARNi qua đơn vị monome đưa vào là peptit hướng đích tế bào như arginin-glyxin- axit aspartic (RGD)-peptit, hoặc chất 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 cải biến cấu trúc, nhằm làm tăng tính ổn định hoặc đặc tính hình thái trực tiếp. Bất kỳ trong số các cải biến cấu trúc mô tả dưới đây có thể được sử dụng. Gốc peptit RGD có thể được sử dụng để hướng đích đến tế bào khối u, như tế bào biểu mô khối u hoặc tế bào khối u ung thư vú (Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62:5139-43, 2002). Peptit RGD có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc hướng đích tác nhân ARNi

đến khối u của nhiều loại mô khác, bao gồm phổi, thận, lách hoặc gan (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8:783-787, 2001). Tốt hơn là, peptit RGD sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc hướng đích tác nhân ARNi đến thận. Peptit RGD có thể có mạch thẳng hoặc mạch vòng, và có thể được cải biến, ví dụ, được glycosyl hóa hoặc metyl hóa để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hướng đích đến các mô cụ thể. Ví dụ, peptit RGD được glycosyl hóa có thể phân phối tác nhân ARNi đến tế bào khối u biểu hiện $\alpha_v\beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*, 42:326-336, 2001). Các peptit mà hướng đích các chỉ thị có nhiều trong các tế bào tăng sinh có thể được sử dụng. Ví dụ, các peptit chứa RGD và chất bắt chước peptit có thể hướng đích các tế bào ung thư, cụ thể là tế bào biểu thị integrin. Do đó, có thể sử dụng peptit RGD, peptit vòng chứa RGD, peptit RGD mà bao gồm axit D-amin, cũng như các chất bắt chước RGD tổng hợp. Ngoài RGD, có thể sử dụng các gốc khác mà hướng đích đến phối tử integrin. Nhìn chung, các phối tử này có thể được sử dụng để kiểm soát các tế bào tăng sinh và sự tạo mạch. Các thể liên hợp ưu tiên của loại phối tử này hướng đích gen PECAM-1, VEGF, hoặc các gen ung thư khác, ví dụ, gen ung thư được mô tả ở đây.

"Peptit thẩm thấu qua tế bào" có thể thẩm thấu qua tế bào, ví dụ, tế bào vi sinh vật, như tế bào vi khuẩn hoặc tế bào nấm, hoặc tế bào động vật có vú, như tế bào của người. Peptit thẩm thấu qua 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 chỉ chứa một hoặc hai axit amin nổi trội (ví dụ, PR-39 hoặc indolixidin). Peptit thẩm thấu qua tế bào còn có thể bao gồm tín hiệu định vị nhân (NLS). Ví dụ, peptit thẩm thấu qua tế bào có thể là peptit bipartit lưỡng cực, như MPG, mà có nguồn gốc từ miền peptit dung hợp của HIV-1 gp41 và NLS của kháng nguyên T lớn của SV40 (Simeoni et al, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

Theo một phương án, peptit hướng đính có thể là peptit xoắn α lưỡng cực. Các peptit xoắn α lưỡng cực bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xecropin, lycotoxin, paradaxin, buforin, CPF, peptit giống bombinin (BLP), cathelixidin, xeratotoxin, peptit S. clava, peptit kháng vi sinh vật đường ruột cá mút đá (HFIAPs), magainin, brevinin-2,

dermaseptin, melittin, pleuroxidin, peptit H_2A, peptit Xenopus, esculentinis-1, và caerin. Tốt hơn là nhiều yếu tố sẽ được xem là duy trì tính nguyên vẹn của độ ổn định vòng xoắn. Ví dụ, số lượng lớn nhất các gốc ổn định vòng xoắn sẽ được sử dụng (ví dụ, leu, ala, hoặc lys), và số lượng nhỏ nhất các gốc làm mất ổn định vòng xoắn sẽ được sử dụng (ví dụ, prolin, hoặc đơn vị monome vòng). Gốc tạo mũ sẽ được xem xét (ví dụ Gly là gốc tạo mũ ở vị trí N lấy làm ví dụ và/hoặc amin hóa đầu tận cùng C có thể được sử dụng để tạo liên kết H bổ sung để ổn định cấu trúc xoắn. Việc tạo các cầu muối giữa các gốc tích điện đối nhau, cách nhau bởi $i \pm 3$, hoặc $i \pm 4$ vị trí có thể tạo ra độ ổn định. Ví dụ, các gốc cation như lysin, arginin, homo-arginin, ornithin hoặc histidin có thể tạo cầu muối với các gốc anion là glutamat hoặc aspartat.

Các phối tử peptit và bắt chước peptit bao gồm các loại chứa peptit có trong tự nhiên hoặc được cải biến, ví dụ, D hoặc L peptit; α, β, hoặc γ peptit; N-metyl peptit; azapeptit; peptit có một hoặc nhiều amit, tức là, peptit, liên kết được thay bằng một hoặc nhiều liên kết ure, thioure, carbamat, hoặc sulfonyl ure; hoặc peptit vòng.

Phối tử hướng đính có thể là phối tử bất kỳ có khả năng hướng đích đến thụ thể đặc hiệu. Các ví dụ là: folat, GalNAc, galactoza, manoza, manoza-6P, cụm đường như cụm GalNAc, cụm manoza, cụm galactoza, hoặc apatame. Cụm là tổ hợp của hai hoặc nhiều đơn vị đường. Các phối tử hướng đích còn bao gồm các phối tử thụ thể integrin, phối tử thụ thể Chemokin, transferin, biotin, phối tử thụ thể serotonin, PSMA, endothelin, GCPII, somatostatin, phối tử LDL và HDL. Các phối tử cũng có thể dựa trên axit nucleic, ví dụ, aptame. Aptame có thể không được cải biến hoặc có tổ hợp cải biến bất kỳ được bộc lộ ở đây.

Tác nhân giải phóng endosom bao gồm imidazol, poly hoặc oligoimidazol, PEI, peptit, peptit dung hợp, polycaboxylat, polyacation, oligo hoặc poly cation hoặc anion được che, axetal, polyaxetal, ketal/polyketyal, orthoeste, polyme được tích điện cation hoặc anion được che hoặc không được che, dendrime được tích điện cation hoặc anion được che hoặc không được che.

Các chất điều biến PK đại diện cho các chất điều biến dược động học. Các chất

điều biến PK bao gồm các chất ưa lipit, axit mật, steroit, các chất tương tự phospholipit, peptit, phối tử liên kết protein, PEG, vitamin, v.v.. Các chất điều biến PK bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, cholesterol, axit béo, axit cholic, axit lithocholic, dialkylglyxerit, diaxylglyxerit, phospholipit, sphingolipit, naproxen, ibuprofen, vitamin E, biotin v.v.. Oligonucleotit mà bao gồm nhiều liên kết phosphothioat còn được biết là liên kết với protein huyết thanh, do đó các oligonucleotit ngắn, ví dụ, oligonucleotit dài khoảng 5 bazơ, 10 bazơ, 15 bazơ hoặc 20 bazơ, chứa nhiều liên kết phosphothioat trong khung chính cũng thuộc phạm vi sáng chế dưới dạng phối tử (ví dụ, dưới dạng phối tử điều biến PK).

Ngoài ra, các aptame mà liên kết với thành phần huyết thanh (ví dụ, protein huyết thanh) cũng thuộc phạm vi sáng chế dưới dạng các phối tử điều biến PK.

Các thể liên hợp phối tử khác theo sáng chế được mô tả trong Đơn sáng chế Mỹ USSN: 10/916,185, nộp ngày 10/8/2004; USSN: 10/946,873, nộp ngày 21/9/2004; USSN: 10/833,934, nộp ngày 3/8/2007; USSN: 11/115,989 nộp ngày 27/4/2005 và USSN: 11/944,227 nộp ngày 21/11/2007, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Nếu có mặt hai hoặc nhiều phối tử, thì phối tử này có thể đều có cùng đặc tính, đều có các đặc tính khác nhau hoặc một số phối tử có đặc tính giống nhau trong khi các phối tử khác có đặc tính khác nhau. Ví dụ, phối tử có thể có các đặc tính hướng đích, có hoạt tính phân giải endosom hoặc có đặc tính điều biến PK. Theo một phương án ưu tiên, tất cả các phối tử đều có đặc tính khác nhau.

Các phối tử có thể được nối với oligonucleotit ở các vị trí khác nhau, ví dụ, đầu 3', đầu 5', và/hoặc ở vị trí giữa. Theo các phương án ưu tiên, phối tử này được gắn vào oligonucleotit qua mối nối xen giữa, ví dụ, phần tử mang được mô tả ở đây. Phối tử hoặc phối tử nối có thể có mặt trên monome khi monome này được kết hợp vào sợi đang phát triển. Theo một số phương án, phối tử có thể được kết hợp nhờ nối với "tiền chất" monome sau khi "tiền chất" monome này đã được kết hợp vào sợi đang phát triển. Ví dụ, monome có, ví dụ, mối nối có đầu tận cùng amino (tức là, không có phối tử kết hợp),

ví dụ, TAP-$(CH_2)_nNH_2$ có thể được kết hợp vào sợi oligonucleotit đang phát triển. Trong công đoạn tiếp theo, tức là, sau khi kết hợp tiền chất monome vào sợi, thì phối tử có nhóm ái điện tử, ví dụ, nhóm pentaflophenyl este hoặc aldehyt, sau đó có thể được gắn vào tiền chất monome bằng cách nối nhóm ái điện tử này của phối tử với nhóm ái nhân đầu tận cùng của mối nối của tiền chất monome.

Theo một ví dụ khác, monom có nhóm hóa học thích hợp để tham gia vào phản ứng Click Chemistry có thể được kết hợp, ví dụ, mối nối/liên kết có đầu tận cùng azit hoặc alkyn. Trong công đoạn tiếp theo, tức là, sau khi kết hợp tiền chất monome vào sợi, thì phối tử có nhóm hóa học bổ sung, ví dụ alkyn hoặc azit có thể được gắn vào tiền chất monome bằng cách nối alkyn và azit này với nhau.

Đối với oligonucleotit sợi đôi, các phối tử có thể được gắn vào một hoặc cả hai sợi. Theo một số phương án, tác nhân ARNi sợi đôi chứa phối tử liên hợp với sợi mã hóa. Theo các phương án khác, tác nhân ARNi sợi đôi chứa phối tử liên hợp với sợi đối mã.

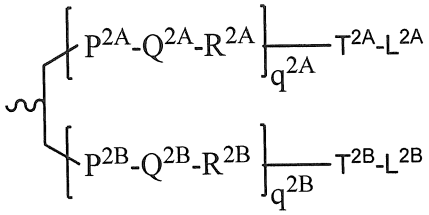
Theo một số phương án, phối tử có thể được liên hợp vào nucleobazơ, gốc đường, hoặc các liên kết liên nucleosit của các phân tử axit nucleic. Sự liên hợp vào các nucleobazơ purin hoặc các dẫn xuất của chúng có thể xuất hiện ở vị trí bất kỳ bao gồm, các nguyên tử nội vòng và ngoại vòng. Theo một số phương án, các vị trí 2, 6, 7, hoặc 8 của nucleobazơ purin được gắn vào gốc liên hợp. Sự liên hợp với các nucleobazơ pyrimidin hoặc dẫn xuất của chúng cũng có thể xuất hiện ở vị trí bất kỳ. Theo một số phương án, các vị trí 2, 5, và 6 của nucleobazơ pyrimidin có thể được thế bằng gốc liên hợp. Sự liên hợp với các gốc đường của các nucleosit có thể xuất hiện ở nguyên tử cacbon bất kỳ. Các nguyên tử cacbon ví dụ của gốc đường mà có thể được gắn vào gốc liên hợp bao gồm các nguyên tử cacbon 2', 3', và 5'. Vị trí 1' cũng có thể được gắn vào gốc liên hợp, như ở đuôi không bazơ. Các liên kết liên nucleosit cũng có thể có các gốc liên hợp. Đối với các liên kết chứa phốt pho (ví dụ, phosphodieste, phosphothioat, phosphorodithiotat, phosphoroamidat, và các loại tương tự), gốc liên hợp có thể được gắn trực tiếp vào nguyên tử phốt pho hoặc vào nguyên tử O, N, hoặc S đã liên kết với

nguyên tử phốt pho này. Đối với các liên kết liên nucleosit chứa amin hoặc amit (ví dụ, PNA), gốc liên hợp có thể được gắn vào nguyên tử nitơ của amin hoặc amit hoặc vào nguyên tử cacbon liền kề.

Phối tử thích hợp bất kỳ trong lĩnh vực can thiệp ARN có thể được sử dụng, mặc dù phối tử phổ biến là carbohydrat, ví dụ monosacarit (như GalNAc), disacarit, trisacarit, tetrasacarit, polysacarit.

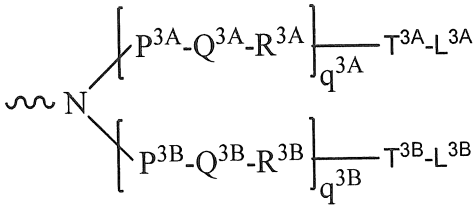
Các liên kết mà liên hợp phối tử với axit nucleic bao gồm các liên kết được bàn luận ở trên. Ví dụ, phối tử có thể là một hoặc nhiều dẫn xuất GalNAc (*N*-axetylglucosamin) gắn vào thông qua liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba.

Theo một phương án, dsARN theo sáng chế được liên hợp với liên kết phân nhánh hóa trị hai hoặc hóa trị ba bao gồm cấu trúc thể hiện trong công thức bất kỳ trong số các công thức (IV) – (VII):



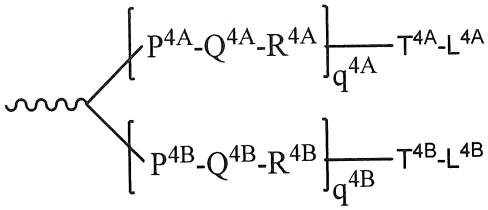
Công thức (IV)

,



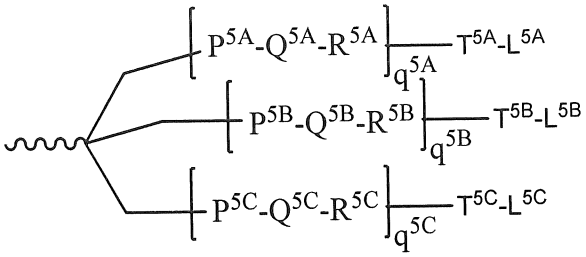
Công thức (V)

,



Công thức (VI)

, hoặc



Công thức (VII)

;

trong đó:

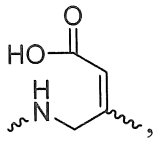
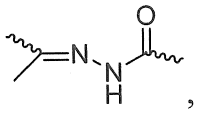
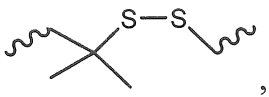
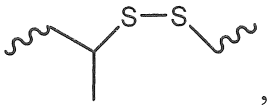
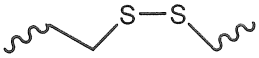
q^{2A}, q^{2B}, q^{3A}, q^{3B}, $q4^{A}$, q^{4B}, q^{5A}, q^{5B} và q^{5C} độc lập với mỗi lần xuất hiện là 0 đến 20 và trong đó các đơn vị lặp lại có thể là giống hoặc khác nhau;

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^{5A}, T^{5B}, T^{5C}

độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là vắng mặt, là 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} độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là vắng mặt, là alkylen, alkylen được thế trong đó một hoặc nhiều 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 đối với mỗi lần xuất hiện là, 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,

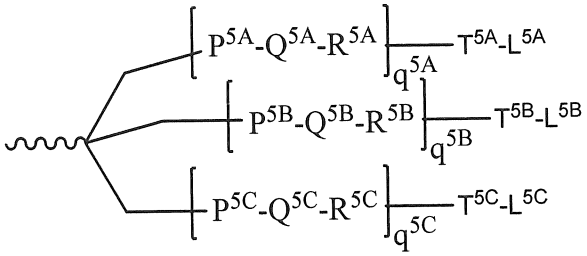






hoặc heteroxyclyl;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} và L^{5C} tượng trưng cho phối tử; tức là, độc lập đối với mỗi lần xuất hiện là monosacarit (như GalNAc), disacarit, trisacarit, tetrasacarit, oligosacarit, hoặc polysacarit; và

R^a là H hoặc chuỗi bên axit amin.

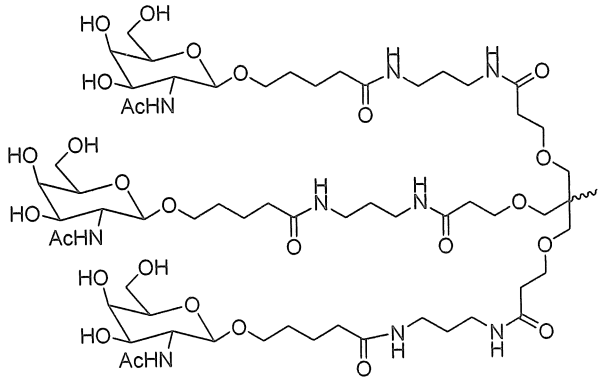
Dẫn xuất GalNAc liên hợp hóa trị ba là đặc biệt hữu dụng để sử dụng với các tác nhân ARNi để ức chế sự biểu hiện của gen đích, như các loại có công thức (VII):



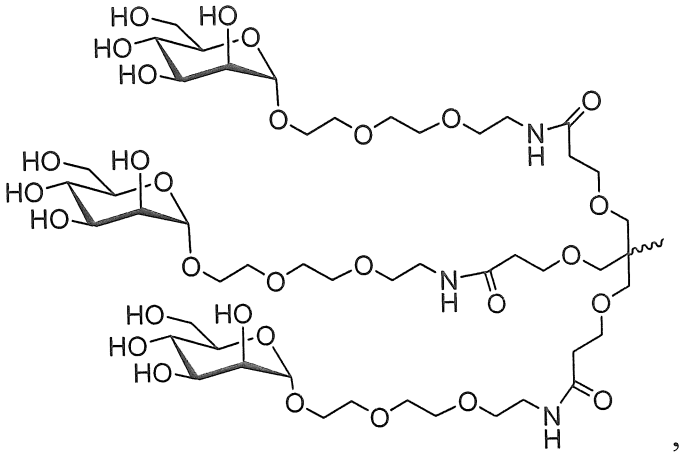
Công thức (VII)

trong đó L^{5A}, L^{5B} và L^{5C} tượng trưng cho monosacarit, như dẫn xuất GalNAc.

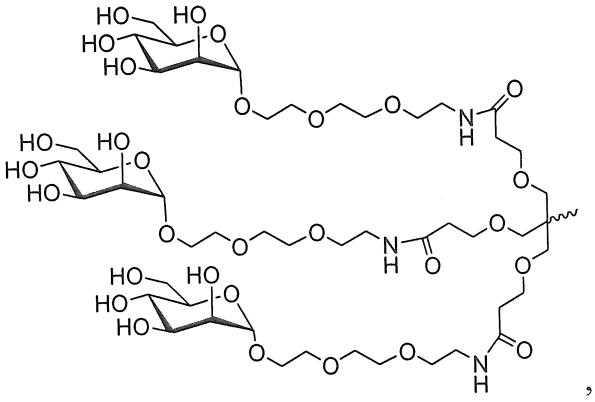
Ví dụ về các nhóm liên kết phân nhánh hóa trị hai và hóa trị ba thích hợp liên hợp với dẫn xuất GalNAc bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các hợp chất sau:



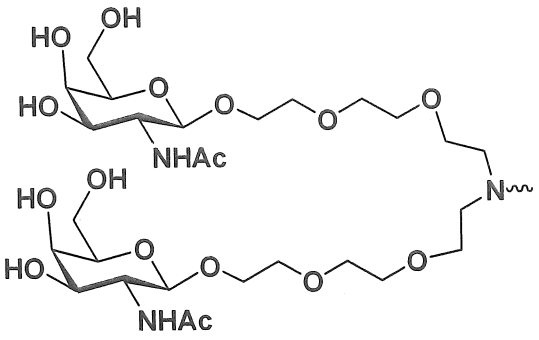
,



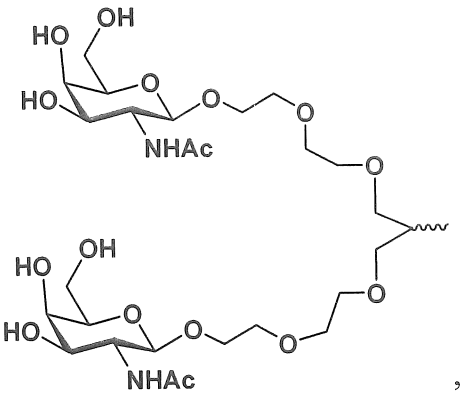
,



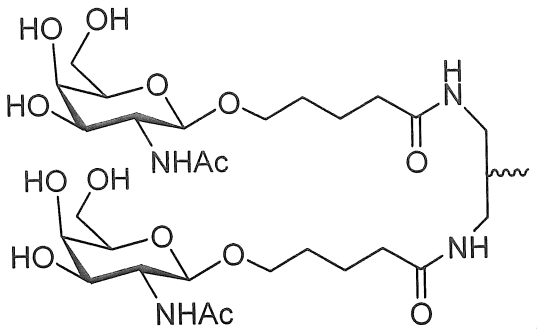
,


HO
OH
O
HO
NHAc
N

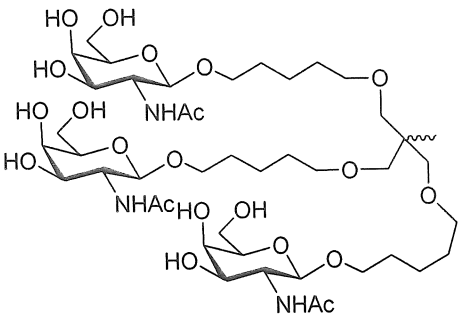
,

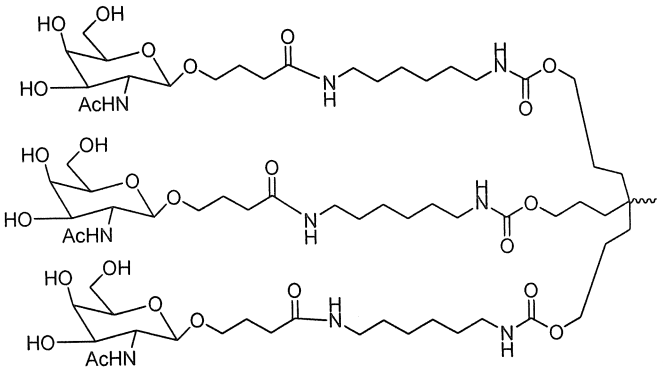

HO
OH
O
HO
NHAc

,

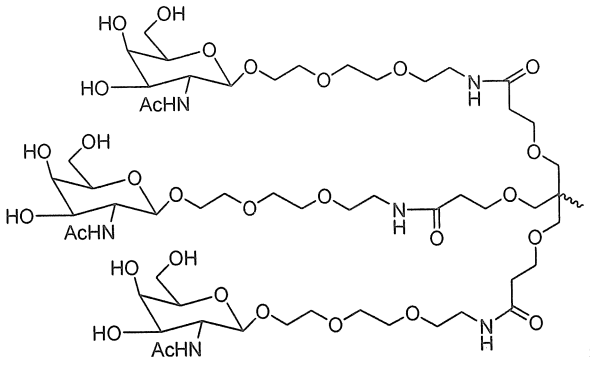

HO
OH
O
HO
NHAc
H
N
O
NH

,

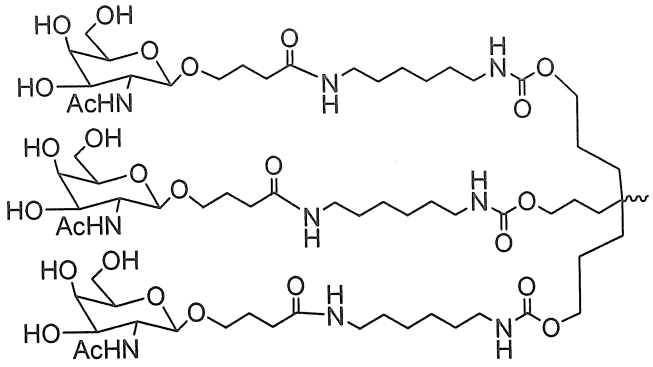

HO
OH
O
HO
NHAc


HO
OH
O
HO
AcHN
N
H
O

,



, hoặc



.

Theo các phương án khác, tác nhân ARNi để sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế là AD-59743.

III. Phân phối ARNi theo sáng chế

Sự phân phối tác nhân ARNi theo sáng chế đến tế bào ví dụ, tế bào trong đối tượng, như đối tượng là người (ví dụ, đối tượng có nhu cầu, như đối tượng mắc rối loạn liên quan đến TMPRSS6, như bệnh nhiễm sắc tố sắt mô) có thể được hoàn thành theo nhiều cách khác nhau. Ví dụ, việc phân phối có thể được thực hiện bằng cách cho tế bào tiếp xúc với ARNi theo sáng chế hoặc *in vitro* hoặc *in vivo*. Việc phân phối *in vivo* có thể cũng được thực hiện một cách trực tiếp bằng cách sử dụng chế phẩm bao gồm ARNi, ví dụ, dsARN, cho đối tượng. Theo cách khác, phân phối *in vivo* có thể là 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 ARNi. Các thay thế này được thảo luận thêm dưới đây.

Nói chung, bất kỳ phương pháp nào để phân phối phân tử axit nucleic (*in vitro*

hoặc *in vivo*) cũng có thể được thích nghi để sử dụng với ARNi theo sáng chế (xem ví dụ, Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 và WO94/02595, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ). Để phân phối *in vivo*, các yếu tố cần phải xem xét để phân phối phân tử ARNi bao gồm, ví dụ, tính ổn định sinh học của phân tử được phân phối, ngăn chặn của các tác dụng không đặc hiệu, và sự tích tụ của phân tử được phân phối trong mô đích. Các tác dụng không đặc hiệu của ARNi có thể được tối thiểu hóa bởi việc sử dụng khu trú, 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 khu trú lên vị trí điều trị tối đa hóa nồng độ khu trú của tác nhân, hạn chế sự tiếp xúc của tác nhân đến các mô toàn thân mà có thể bị hại bởi chất này hoặc các mô toàn thân mà có thể làm thoái biến chất này, và cho phép tổng số liều cần dùng của phân tử ARNi thấp hơn. Một vài nghiên cứu đã thể hiện sự bất hoạt thành công các sản phẩm gen khi ARNi được sử dụng một cách khu trú. Ví dụ, việc phân phối trong mắt của VEGF dsARN bằng cách tiêm trong dịch kính cho khỉ đuôi dài (Tolentino, MJ, *et al.* (2004) *Retina* 24:132-138) và tiêm dưới màng lưới trong chuột nhắt (Reich, SJ, *et al.* (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216) thì đều được thể hiện là ngăn chặn được đau mắt đỏ trong mô hình thí nghiệm về thoái hóa hoàng điểm ở người cao tuổi. Ngoài ra, việc trực tiếp tiêm dsARN trong khối u ở chuột nhắt 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 nhắt bị u (Kim, WJ, *et al.* (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350; Li, S, *et al.* (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523). ARN can thiệp cũng cho thấy thành công với cách phân phối khu trú vào CNS nhờ tiêm trực tiếp (Dorn, G, *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH, *et al.* (2005) *Gen 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 cho 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 ARNi 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 đều có tác dụng ngăn chặn sự thoái biến nhanh chóng

của dsARN bởi endo- và exo-nucleaza *in vivo*. Sự cải biến ARN hoặc chất mang dược lý cũng có thể cho phép hướng đích chế phẩm ARNi đến mô đích và tránh được các tác dụng sai đích không mong muốn. Các phân tử ARNi có thể được cải biến bằng cách liên hợp hóa học với các nhóm ưa béo như cholesterol để tăng cường sự hấp thu tế bào và ngăn chặn sự thoái biến. Ví dụ, ARNi được dẫn hướng chống lại ApoB liên hợp với gốc Cholesterol ưa béo được tiêm toàn thân vào chuột nhắt và dẫn đến việc bất hoạt apoB mARN trong cả gan và ruột chay (Soutschek, J, *et al.* (2004) *Nature* 432:173-178). Thể liên hợp của ARNi với aptame thể hiện là ức chế sự phát triển khối u và điều tiết sự suy thoái khối u trong mô hình chuột nhắt mắc ung thư tiền liệt tuyến (McNamara, JO, *et al.* (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). Theo một phương án thay thế, ARNi có thể được phân phối bằng cách sử dụng các hệ thống phân phối thuốc như hạt nano, dendrime, polyme, liposom, hoặc hệ thống phân phối cation. Các hệ thống phân phối cation điện tích dương tạo điều kiện thuận lợi cho việc liên kết của phân tử ARNi (điện tích âm) và cũng tăng cường sự tương tác tại màng tế bào điện tích âm để cho phép sự hấp thu hiệu quả của ARNi bởi tế bào. Các cation lipit, dendrime, hoặc polyme có thể được liên kết với ARNi, hoặc được cảm ứng để tạo ra bọc hoặc mixen (xem ví dụ, Kim SH, *et al.* (2008) J*ouarnl of Controlled Release* 129(2):107-116) mà bọc ARNi. Việc tạo ra bọc hoặc mixen còn ngăn chặn sự thoái biến của ARNi khi được sử dụng toàn thân. Phương pháp để tạo và sử dụng các phức cation-ARNi là đơn giản trong khả năng của người có hiểu biết trung bình 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, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn một cách toàn bộ). Một số ví dụ không giới hạn của các hệ thống phân phối thuốc hữu dụng để phân phối toàn thân các ARNi bao gồm DOTAP (Sorensen, DR, *et al.* (2003), nêu trên; Verma, UN, *et al.* (2003), nêu trên), 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, *et al.* (2008) *Pharm. Res*. Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol*. 71659), Arg-Gly-Asp (RGD) peptit (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, ARNi tạo thành phức với xyclodextrin để sử dụng toàn thân. Phương pháp sử dụng và dược phẩm của các ARNi và xyclodextrin có thể tìm thấy trong patent Mỹ số 7,427,605, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

A. Các ARNi mã hóa vật truyền theo sáng chế

ARNi hướng đích gen TMPRSS6 có thể được biểu hiện từ các đơn vị phiên mã chèn vào các vật truyền ADN hoặc ARN (xem, ví dụ, Couture, A, *et al*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A, *et al.*, Công bố đơn quốc tế PCT số WO 00/22113, Conrad, Công bố đơn quốc tế PCT số WO 00/22114, và Conrad, Patent Mỹ số 6,054,299). Sự biểu hiện có thể là nhanh chóng (trong vòng hàng giờ đến hàng 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 đích. Các gen chuyển này có thể được đưa vào dưới dạng 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 này còn có thể được xây dựng để cho phép nó có thể di truyền như plasmit ngoài nhiễm sắc thể (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Sợi đơn hoặc các sợi của ARNi có thể được phiên mã từ gen khởi động trên vật truyền biểu hiện. Khi hai sợi riêng biệt được biểu hiện để tạo ra, ví dụ, dsARN, hai vật truyền biểu hiện riêng biệt có thể là cùng được đưa vào (ví dụ, bằng cách chuyển nhiễm hoặc truyền nhiễm) vào trong tế bào đích. Theo cách khác mỗi sợi đơn của dsARN có thể được phiên mã bởi các gen khởi động cả hai đều nằm trên cùng plasmit biểu hiện. Theo một phương án, dsARN được biểu hiện như polynucleotit lặp đảo ngược được nối bởi trình tự polynucleotit liên kết sao cho dsARN có cấu trúc thân và vòng.

Các vật truyền biểu hiện ARNi thường là plasmit ADN hoặc các vật truyền virut. Các vật truyền biểu hiện tương thích với các tế bào nhân chuẩn, tốt hơn là các vật truyền biểu hiện tương thích với các tế bào động vật có xương sống, có thể được sử dụng để tạo ra các cấu trúc tái tổ hợp để biểu hiện ARNi như được mô tả ở đây. Các 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, các vật truyền này được cung cấp chứa các vị trí hạn chế thuận tiện để chèn phân khúc axit nucleic mong muốn. Việc phân phối các vật truyền biểu hiện ARNi có thể là toàn thân, như bởi việc sử dụng qua tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, bằng việc sử dụng cho các tế bào đích từng lấy từ bệnh nhân sau đó lại đưa vào trong bệnh nhân đó, hoặc bởi bất kỳ phương tiện khác mà cho phép đưa vào trong tế bào đích mong muốn.

Plasmit biểu hiện ARNi có thể được chuyển nhiễm vào trong tế bào đích dưới dạng phức với chất mang lipit cation (ví dụ, Oligofectamin) hoặc các chất mang gốc lipit không cation (ví dụ, Transit-TKO™). Việc chuyển nhiễm đa lipit cho đột biến bất hoạt qua trung gian ARNi 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 các vật truyền vào trong tế bào vật chủ có thể được theo dõi bằng cách sử dụng nhiều phương pháp đã biết. Ví dụ, chuyển nhiễm tạm thời có thể được truyền tín hiệu với chất thông báo, như chỉ thị huỳnh quang, như protein huỳnh quang xanh (GFP). Sự chuyển nhiễm ổn định của tế bào *in vivo* có thể được đảm bảo bằng cách sử dụng chỉ thị mà cung cấp tế bào được chuyển nhiễm có tính kháng các yếu tố từ môi trường cụ thể (ví dụ, kháng sinh và thuốc), như kháng hygromyxin B.

Các hệ thống vật truyền 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) các vật truyền adenovirut; (b) các vật truyền retrovirut, bao gồm nhưng không giới hạn ở các vật truyền lentivirut, virut bệnh bạch cầu ở chuột moloney, *v.v.*; (c) các vật truyền virut kết hợp adeno; (d) các vật truyền virut bệnh rộp da; (e) các vật truyền SV 40; (f) các vật truyền virut polyoma; (g) các vật truyền virut papilloma; (h) các vật truyền virut u nhú; (i) các vật truyền virut bệnh đậu mùa như orthopox, ví dụ, các vật truyền virut bệnh đậu mùa hoặc avipox, ví dụ bệnh đậu hoàng yến hoặc bệnh đậu gà; và (j) adenovirut yếu hoặc phụ thuộc virut trợ giúp. Các virut sao chép bị lỗi cũng có thể là lợi thế. Các vật truyền khác nhau sẽ hoặc sẽ không trở thành hợp nhất vào bộ gen của tế bào. Các cấu trúc này

có thể bao gồm các trình tự virut để chuyển nhiễm, nếu muốn. Theo cách khác, cấu trúc này có thể được hợp nhất vào trong các vật truyền có khả năng sao chép episom, ví dụ các vật truyền EPV và EBV. Các cấu trúc để biểu hiện tái tổ hợp ARNi thường sẽ cần các yếu tố điều hòa, ví dụ, các gen khởi động, các gen tăng cường, *v.v*, để đảm bảo sự biểu hiện của ARNi trong các tế bào đích. Các khía cạnh khác để xem xét đối với các vật truyền và các cấu trúc được mô tả thêm dưới đây.

Các vật truyền hữu dụng để phân phối ARNi sẽ bao gồm các yếu tố điều hòa (gen khởi động, gen tăng cường, *v.v.*) đủ để biểu hiện ARNi trong tế bào hoặc mô đích mong muốn. Các yếu tố điều hòa có thể được chọn để có được sự biểu hiện cơ bản hoặc được điều hòa/dễ cảm ứng.

Sự biểu hiện của ARNi có thể được điều hòa một cách chính xác, ví dụ, bằng cách sử dụng trình tự điều hòa dễ cảm ứng mà nhạy cảm với một số chất điều hòa sinh lý nhất định, ví dụ, mức độ glucoza tuần hoàn, hoặc các hormon (Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Các hệ thống biểu hiện dễ cảm ứng như vậy, thích hợp để điều khiển sự biểu hiện của dsARN trong tế bào hoặc ở động vật có vú bao gồm, ví dụ, điều hòa bởi ecdyson, bởi estrogen, progesteon, tetraxyclin, chất cảm ứng hóa học làm nhị trùng hóa, và isopropyl-beta-D1 -thiogalactopyranosit (IPTG). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể chọn lọc trình tự điều hòa/gen khởi động thích hợp dựa trên ý định sử dụng của gen chuyển ARNi.

Các vật truyền virut mà chứa các trình tự axit nucleic mã hóa ARNi 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 này chứa các thành phần cần thiết để đóng gói chính xác bộ gen virut và tích hợp vào trong ADN tế bào vật chủ. Các trình tự axit nucleic mã hóa ARNi được tác dòng thành một hoặc nhiều vật truyền, mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân phối axit nucleic vào trong bệnh nhân. Chi tiết cụ thể hơn về các vật truyền retrovirut có thể được tìm thấy, ví dụ, trong Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), đã mô tả việc sử dụng vật truyền retrovirut để phân phối gen mdr1 đến tế bào gốc tạo máu để khiến tế bào gốc này kháng mạnh hơn với việc hóa

trị. Các tài liệu tham khảo khác mô tả việc sử dụng các 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 and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); và Grossman and Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). Các vật truyền lentivirut được dự tính để sử dụng bao gồm, ví dụ, các vật truyền gốc HIV được mô tả trong patent Mỹ số 6,143,520; 5,665,557; và 5,981,276, mà ở đây được kết hợp bằng việc tham khảo.

Các adenovirut cũng được dự tính dùng trong việc phân phối các ARNi theo sáng chế. Các adenovirut là các chất dẫn đặc biệt thu hút, ví dụ, để phân phối các gen đến biểu mô đường hô hấp. Các adenovirut xâm nhập vào biểu mô đường hô hấp một cách tự nhiên mà tại đó chúng gây ra bệnh nhẹ. Các đích khác cho các hệ thống phân phối gốc adenovirut là gan, hệ thần kinh trung ương, các tế bào thuộc màng trong, và cơ bắp. Các adenovirut có lợi thế là có khả năng lây nhiễm các tế bào không chia. Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993) trình bày nhận xét về liệu pháp gen gốc adenovirut. Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) đã thể hiện việc sử dụng các vật truyền adenovirut để chuyển các gen vào biểu mô đường hô hấp của các con khỉ nâu. Các trường hợp khác để sử dụng các adenovirut 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 WO94/12649; và Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Vật truyền AV thích hợp để biểu hiện ARNi được đặc trưng theo sáng chế, phương pháp để xây dựng vật truyền AV tái tổ hợp, và phương pháp để phân phối vật truyền vào trong các tế bào đích, được mô tả trong Xia H *et al.*. (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

Các vật truyền virut kết hợp adeno (AAV) có thể cũng được dùng để phân phối ARNi theo sáng chế (Walsh *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993); Patent Mỹ Số 5,436,146). Theo một phương án, ARNi có thể được biểu hiện dưới dạng hai phân tử ARN sợi đơn bổ sung, tách biệt từ vật truyền AAV tái tổ hợp có, ví dụ, các gen khởi động U6 hoặc H1 ARN, hoặc gen khởi động cytomegalovirut (CMV). Các vật

truyền AAV thích hợp để biểu hiện dsARN được đặc trưng theo sáng chế, các phương pháp để tạo cấu trúc vật truyền AV tái tổ hợp, và phương pháp phân phối các vật truyền vào trong các tế bào đích như 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; Patent Mỹ Số 5,252,479; Patent Mỹ Số 5,139,941; Đơn sáng chế quốc tế số WO 94/13788; và Đơn sáng chế quốc tế số WO 93/24641, các phần mô tả của chúng được đưa vào đây bằng cách tham chiếu toàn bộ.

Một vật truyền virut khác thích hợp để phân phối ARNi theo sáng chế là virut bệnh đậu như virut đậu mùa, ví dụ, đậu mùa làm suy yếu như virut Ankara được cải biến (MVA) hoặc NYVAC, avipox như bệnh đậu gà hoặc đậu hoàng yến.

Ái lực của các vật truyền virut có thể được cải biến bằng cách làm giả các vật truyền này với protein bao bọc hoặc kháng nguyên bề mặt khác từ các virut khác, hoặc bởi việc thay thế protein capsid virut khác, nếu thích hợp. Ví dụ, các vật truyền lentivirut có thể được làm giả với các protein bề mặt từ virut mụn nước ở miệng (VSV), virut bệnh dại, Ebola, Mokola, và virut tương tự. Các vật truyền AAV có thể được tạo ra để nhắm đến các tế bào khác nhau bởi việc xử lý kỹ thuật các vật truyền này để biểu hiện các chủng huyết thanh protein capsit khác nhau; xem, ví dụ, Rabinowitz J E *et al.*. (2002), *J Virol* 76:791-801, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Chế phẩm dược 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 chất dẫn phân phối gen được nhúng. Theo cách khác, khi vật truyền phân phối gen hoàn chỉnh có thể được tạo ra nguyên vẹn từ các tế bào tái tổ hợp, ví dụ, các vật truyền retrovirut, chế phẩm dược có thể bao gồm một hoặc nhiều tế bào mà tạo ra hệ thống phân phối gen.

IV. Dược phẩm theo sáng chế

Sáng chế còn bao gồm dược phẩm và chế phẩm chứa các ARNi theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ARNi, như được mô tả ở đây, và chất mang dược dụng. Các dược phẩm chứa ARNi này là hữu dụng để điều trị

bệnh hoặc rối loạn liên quan đến TMPRSS6, ví dụ bệnh nhiễm sắc tố sắt mô. Các dược phẩm nói trên được bào chế dựa trên chế độ phân phối. Một ví dụ là dược phẩm được bào chế để dùng toàn thân qua phân phối ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng cách phân phối trong cơ (IV). Ví dụ khác là chế phẩm mà được bào chế 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 chứa các tác nhân ARNi theo sáng chế có thể, ví dụ, là dung dịch có hoặc không có chất đệm, hoặc dược phẩm chứa các chất mang dược dụng. Các dược phẩm này bao gồm, ví dụ, chế phẩm chứa nước hoặc tinh thể, chế phẩm liposom, chế phẩm mixen, nhũ tương, và vật truyền liệu pháp gen.

Theo các phương pháp theo sáng chế, tác nhân ARNi có thể được dùng trong dung dịch. Tác nhân ARNi tự do có thể được dùng trong dung dịch không được đệm, ví dụ, trong nước muối hoặc trong nước. Theo cách khác, siARN tự do cũng có thể được dùng trong dung dịch đệm thích hợp. Dung dịch đệm có thể bao gồm axetat, xitrat, prolamin, cacbonat, hoặc phosphat, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án ưu tiên, dung dịch đệm là nước muối đệm phosphat (PBS). pH và nồng độ osmol của dung dịch đệm chứa tác nhân ARNi có thể được điều chỉnh sao cho nó thích hợp để dùng cho đối tượng.

Theo một số phương án, dung dịch đệm còn bao gồm tác nhân kiểm soát nồng độ osmol của dung dịch, sao cho nồng độ osmol được giữ ở giá trị mong muốn, ví dụ, ở giá trị sinh lý của huyết tương người. Các chất tan mà có thể được bổ sung vào dung dịch đệm để kiểm soát nồng độ osmol bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, protein, peptit, axit amin, polyme không chuyển hóa, vitamin, ion, đường, chất chuyển hóa, axit hữu cơ, lipit, hoặc muối. Theo một số phương án, tác nhân kiểm soát nồng độ osmol của dung dịch là muối. Theo một số phương án, tác nhân kiểm soát nồng độ osmol của dung dịch là natri clorua hoặc kali clorua.

Các dược phẩm này theo sáng chế có thể được dùng ở các liều dùng đủ để ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6.

Nói chung, liều thích hợp của ARNi theo sáng chế sẽ trong khoảng từ khoảng 0,001 đến 200,0 miligam trên mỗi kilogam trọng lượng cơ thể của đối tượng nhận mỗi ngày, thường là trong khoảng từ khoảng 1 đến 50 mg mỗi kilogam trọng lượng cơ thể mỗi ngày. Ví dụ, dsARN có thể được dùng ở liều 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 4 mg/kg, khoảng 5 mg/kg, khoảng 6 mg/kg, khoảng 7 mg/kg, khoảng 8 mg/kg, khoảng 9 mg/kg khoảng 10 mg/kg, khoảng 20 mg/kg, khoảng 30 mg/kg, khoảng 40 mg/kg, hoặc khoảng 50 mg/kg trong mỗi liều đơn.

Ví dụ, tác nhân ARNi, ví dụ, dsARN, có thể được dùng ở liều lượng 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 trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án khác, tác nhân ARNi, ví dụ, dsARN, được dùng ở liều lượng khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 0,25 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 50 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 50 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 30 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 35 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 40 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 45 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 0,1 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 0,25 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 45 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 45 mg/kb, khoảng 2

đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 30 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 35 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 40 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 0,1 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 0,25 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 40 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 40 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 30 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 35 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 0,1 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,25 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 30 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 30 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,1 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 0,25 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 20 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 20 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 20 mg/kg, hoặc khoảng 15 đến

khoảng 20 mg/kg. Các giá trị và khoảng trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, tác nhân ARNi, ví dụ, dsARN, có thể được dùng ở liều lượng 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 trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một phương án khác, tác nhân ARNi, ví dụ,dsARN, được dùng ở liều lượng khoảng 0,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 50 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 2 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 30 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 35 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 40 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 45 đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 45 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 45 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 30 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 35 đến khoảng 45 mg/kg, khoảng 40 đến khoảng 45

mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 40 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 40 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 30 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 35 đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 30 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 30 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 15 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 20 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 25 đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 0,75 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 1 đến khoảng 20 mg/mg, khoảng 1,5 đến khoảng 20 mg/kb, khoảng 2 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 2,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 3 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 3,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 4 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 4,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 7,5 đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 10 đến khoảng 20 mg/kg, hoặc khoảng 15 đến khoảng 20 mg/kg. Theo một phương án, dsARN được cho dùng với liều nằm trong khoảng từ 10mg/kg đến 30 mg/kg. Các giá trị và khoảng trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, các đối tượng có thể được dùng lượng chữa bệnh của ARNi, như khoảng 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 trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

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 cho dùng lượng chữa bệnh của ARNi, 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 khoảng 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 trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, dsARN có thể được dùng ở liều lượng 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 trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án của sáng chế, ví dụ, khi tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm cải biến (ví dụ, một hoặc nhiều mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, bao gồm một mô típ như vậy ở hoặc gần vị trí phân cắt của tác nhân), thì sáu liên kết phosphothioat, và phối tử, tác nhân như vậy được dùng ở liều lượng khoảng 0,01 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,05 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,05 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,05 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, hoặc khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg. Các giá trị và khoảng trị số giữa các giá trị

được nêu ra trên đây cũng là một phần của sáng chế, ví dụ,, tác nhân ARNi có thể được dùng cho đối tượng ở liều lượng khoảng 0,015 mg/kg đến khoảng 0,45 mg/mg.

Ví dụ, tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi trong dược phẩm, có thể được dùng ở liều lượng 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. Các giá trị giữa các giá trị được nêu ra trên đây cũng là một phần của sáng chế.

Dược phẩm có thể được cho dùng một lần hàng ngày, hoặc ARNi có thể được dùng như là hai, ba, hoặc nhiều liều phụ trong các khoảng cách thời gian thích hợp trong suốt cả ngày hoặc thậm chí sử dụng truyền liên tục hoặc phân phối thông qua chế phẩm phát tán có kiểm soát. Trong trường hợp đó, ARNi có chứa trong mỗi liều phụ phải nhỏ hơn tương ứng để có thể đạt được tổng liều lượng hàng ngày. Đơn vị liều dùng cũng có thể được kết hợp để phân phối trong một vài ngày, ví dụ, sử dụng chế phẩm phát tán duy trì thông thường mà cung cấp sự phát tán duy trì của ARNi trong khoảng thời gian vài ngày. Chế phẩm phát tán duy trì được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực và đặc biệt hữu dụng để phân phối các tác nhân tại vị trí cụ thể, như có thể sử dụng với các tác nhân theo sáng chế. Theo 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 ở khoảng cách không nhiều hơn 3, 4, hoặc 5 ngày, hoặc ở khoảng cách không nhiều hơn 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 của sáng chế, liều đơn của các dược phẩm theo sáng chế được cho

dùng mỗi hai tháng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá một số yếu tố nhất định có thể ảnh hưởng đến liều dùng và thời gian cần để điều trị cho đối tượng một cách hiệu quả, bao gồm nhưng không giới hạn ở độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn, các điều trị trước đó, sức khỏe chung và/hoặc độ tuổi của đối tượng, và các bệnh khác đang mắc. Hơn nữa, việc điều trị cho đối tượng với lượng cho tác dụng chữa bệnh của chế phẩm có thể bao gồm một đợt điều trị duy nhất hoặc một loạt các đợt điều trị. Việc ước tính các liều hiệu quả và thời gian bán hủy *in vivo* cho các ARNi đơn lẻ được bao hàm trong sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường hoặc trên cở sở của việc thử nghiệm *in vivo* sử dụng mô hình động vật thích hợp, như được mô tả ở đây.

Các tiến bộ trong di truyền ở chuột nhắt đã tạo ra nhiều mô hình chuột nhắt để nghiên cứu về nhiều bệnh khác nhau của người, như rối loạn có liên quan đến bệnh quá tải sắt mà sẽ có lợi từ việc giảm sự biểu hiện của TMPRSS6. Các mô hình như vậy có thể được sử dụng để thử nghiệm ARNi *in vivo*, cũng như để xác định liều cho tác dụng chữa bệnh. Các mô hình chuột nhắt thích hợp được biết trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, chuột nhắt tan máu bẩm sinh Th3/+ làm mô hình chuột nhắt có bệnh tan máu bẩm sinh β (Douet *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2011), 178(2):774-83), chuột nhắt bất hoạt gen HFE làm mô hình có bệnh nhiễm sắc tố sắt mô di truyền (Zhou *et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 85:2492-2497); chuột nhắt Uros(mut248) làm mô hình của bệnh porphyrin sinh hồng cầu bẩm sinh (Ged *et al.* (2006) *Genomics*, 87(1):84-92).

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo nhiều cách phụ thuộc vào việc mong muốn điều trị tại chỗ hay toàn thân và tùy thuộc vào khu vực cần điều trị. Việc sử dụng có thể là cục bộ (ví dụ, bởi miếng dán trên da), theo đường phổi, ví dụ, bằng cách hít vào hoặc bơm bột hoặc khí dung, bao gồm bằng máy khí dung; trong khí quản, qua mũi, biểu bì và qua da, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc trong cơ; dưới bì, ví dụ, qua dụng cụ cấy; hoặc trong hộp

sọ, ví dụ, bằng cách dùng trong mô tuyến tụy, nội tủy mạc hoặc trong tâm thất.

ARNi có thể được phân phối theo cách hướng đích đến mô cụ thể, như gan (ví dụ, các tế bào gan của gan).

Dược phẩm và chế phẩm dược để sử dụng cục bộ có thể bao gồm các miếng dán trên da, thuốc mỡ, thuốc nước, kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang dược thông thường, bazơ trong nước, bột hoặc dầu, các chất làm đặc và chất 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. Chế phẩm cục bộ thích hợp bao gồm các chế phẩm trong đó các ARNi được mô tả theo sáng chế được trộn với các chất phân phối cục bộ như các lipit, liposom, axit béo, este của axit béo, steroit, các chất chelat hóa và các chất hoạt tính bề mặt. Các lipit và liposom thích hợp bao gồm chất trung tính (ví dụ, dioleoylphosphatidyl DOPE etanolamin, dimyristoylphosphatidyl cholin DMPC, distearolyphosphatidyl cholin) âm tính (ví dụ, dimyristoylphosphatidyl glyxerol DMPG) và cation (ví dụ, dioleoyltetrametylaminopropyl DOTAP và dioleoylphosphatidyl etanolamin DOTMA). Các ARNi được mô tả theo sáng chế có thể được bao bọc trong liposom hoặc có thể tạo ra các phức với nó, cụ thể là liposom cation. Theo cách khác, các ARNi có thể là phức đôi với các lipit, cụ thể là các lipit cation. Axit béo và este thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở axit arachidonic, axit oleic, axit eicosanoic, axit lauric, axit caprylic, axit capric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit linoleic, axit linolenic, dicaprat, tricaprat, monoolein, dilaurin, glyxeryl 1-monocaprat, 1-dodexylazaxycloheptan-2-on, axylcarnitin, axylcholin, hoặc C_{1-20} alkyl este (ví dụ, isopropylmyristat IPM), monoglyxerit, diglyxerit hoặc muối dược dụng của chúng). Các chế phẩm để dùng cục bộ được mô tả chi tiết trong patent Mỹ số 6,747,014, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

A. Chế phẩm ARNi bao gồm các nhóm phân tử màng

ARNi để sử dụng trong các chế phẩm và các phương pháp của sáng chế có thể được phối trộn để phân phối trong một nhóm phân tử màng, ví dụ, liposom hoặc mixen. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liposom" đề cập đến túi bao gồm các lipit lưỡng

tính được bố trí 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 tạo ra từ vật liệu ưa lipit và phần nước bên trong. Phần nước này có thành phần ARNi. Nguyên liệu ưa chất béo phân lập dung dịch nước bên trong từ dung dịch nước bên ngoài, mà thường không bao gồm thành phần ARNi, mặc dù trong một số ví dụ thì có thể có. Liposom hữu dụng cho việc vận chuyển và phân phối các thành phần hoạt tính đến vị trí tác động. Vì màng liposom có cấu trúc tương tự như màng sinh học, nên khi liposom được đưa vào mô, thì lớp kép liposom dung hợp với lớp kép của màng tế bào. Khi việc kết hợp liposom và tế bào diễn ra, hàm lượng nước bên trong mà bao gồm ARNi được phân phối đến tế bào nơi mà ARNi có thể liên kết đặc hiệu với ARN đích và có thể điều tiết ARNi. Trong một số trường hợp, liposom cũng được hướng đích một cách đặc hiệu, ví dụ, để định hướng ARNi đến các loại tế bào cụ thể.

Liposom chứa tác nhân ARNi có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp khác nhau. Ví dụ, thành phần lipid của liposom được hòa tan trong chất tẩy rửa để mixen được tạo ra với thành phần lipit. Ví dụ, thành phần lipit có thể là một lipit cation lưỡng tính hoặc thể liên hợp lipit. Chất tẩy rửa có thể chứa hàm lượng mixen tới hạn cao và có thể là không ion hóa. Các chất tẩy rửa ví dụ bao gồm cholat, CHAPS, octylglucosit, deoxycholat, và lauroyl sarcosin. Chế phẩm chứa tác nhân ARNi sao đó được thêm vào mixen mà bao gồm cả thành phần lipit. Các nhóm cation trên lipit tương tác với tác nhân ARNi và ngưng tụ xung quanh tác nhân ARNi này để tạo ra liposom. Sau khi ngưng tụ, chất tẩy rửa được loại bỏ, ví dụ, bằng cách thẩm tách, để thu được chế phẩm liposom của tác nhân ARNi.

Nếu cần thì hợp chất mang hỗ trợ việc ngưng tụ có thể được bổ sung trong thời gian phản ứng ngưng tụ, ví dụ, bằng cách bổ sung có kiểm soát. Ví dụ, hợp chất mang này có thể là polyme khác axit nucleic (ví dụ, xpecmin hoặc xpecmidin). Độ pH cũng có thể được điều chỉnh để thích hợp nhất cho sự ngưng tụ.

Các phương pháp để sản xuất chất dẫn phân phối polynucleotit ổn định, mà kết hợp với phức lipit polynucleotit/catio làm thành phần cấu tạo của chất dẫn phân phối,

được mô tả kĩ hơn trong, ví dụ, WO 96/37194, toàn bộ nội dung của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Việc tạo liposom cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều khía cạnh của các phương pháp mẫu được mô tả trong Felgner, P. L. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 8:7413-7417, 1987; Patent Mỹ Số 4,897,355; Patent 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, *et 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 được sử dụng để tạo ra các tập hợp lipit với kích thước thích hợp để sử dụng như các chất dẫn phân phối bao gồm sóng siêu âm và ép đùn kết hợp làm đông-rã đông (xem, ví dụ, Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986). Vi hóa lỏng có thể được sử dụng khi mong muốn có các tập hợp nhỏ đồng nhất (50 đến 200 nm) và tương đối đồng đều (Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). Các phương pháp này đều dễ dàng được làm thích ứng để đóng gói đưa các chế phẩm tác nhân ARNi vào liposom.

Liposom được chia vào 2 lớp rộng. Liposom cation là liposom được tích điện dương tương tác với các phân tử axit nucleic tích điện âm để tạo ra một phức ổn định. Phức axit nucleic/liposom được tích điện dương gắn vào mặt phẳng tế bào tích điện âm và được đưa vào bên trong endosom. Do pH tính axit trong endosom, các liposom bị vỡ, giải phóng các thành phần của chúng vào tế bào chất (Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1987, 147, 980-985).

Liposom mà nhạy pH hoặc được tích điện âm bẫy axit nucleic thay vì tạo phức với nó. Do cả axit nucleic và lipit đều có điện tích giống nhau, giữa chúng xuất hiện lực đẩy chứ không tạo thành phức. Tuy nhiên, một số axit nucleic bị kẹt bên trong dung dịch nước bên trong của các liposom này. Liposom nhạy pH được sử dụng để phân phối axit nucleic mã hóa các gen thymidin kinaza đến các lớp đơn tế bào trong mẻ nuôi cấy. Sự biểu hiện của gen ngoại lai đã được phát hiện trong tế bào đích (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Một loại quan trọng của chế phẩm liposom bao gồm phospholipit chứ không phải

là phosphatidylcholin thu được trong tự nhiên. Các chế phẩm liposom trung tính, ví dụ, có thể được tạo ra từ dimyristoyl phosphatidylcholin (DMPC) hoặc dipalmitoyl phosphatidylcholin (DPPC). Các chế phẩm liposom anion thường được tạo ra từ dimyristoyl phosphatidylglyxerol, trong khi liposom anion tạo dung hợp chủ yếu được tạo ta từ dioleoyl phosphatidyletanolamin (DOPE). Một loại chế phẩm liposom khác được cấu tạo từ phosphatidylcholin (PC) như, ví dụ, PC đậu nành, và PC trứng. Một loại khác được tạo ra từ hỗn hợp giữa phospholipit và/hoặc phosphatidylcholin và/hoặc cholesterol.

Ví dụ về các phương pháp khác để đưa liposom vào các tế bào *in vitro* và *in vivo* bao gồm Patent Mỹ Số 5,283,185; Patent 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 Gen Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; và Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992.

Các hệ liposom không ion hóa cũng đã được kiểm tra để xác định tính hữu dụng của chúng trong việc phân phối thuốc đến da, cụ thể là các hệ thống bao gồm chất hoạt tính bề mặt không ion và cholesterol. Chế phẩm liposom không ion bao gồm Novasome™ I (glyxeryl dilaurat/Cholesterol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) và Novasome™ II (glyxeryl distearat/Cholesterol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) được sử dung để phân phối xyclosporin-A đến chân bì của da chuột nhắt. Kết quả chỉ ra rằng các hệ liposom không ion đó có hiệu quả trong việc tạo thuận lợi cho sự lắng đọng của xyclosporin A trong 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 trong 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 các lipit chuyên biệt như vậy. Các ví dụ của liposom ổn định trong không gian là các chất trong đó phần của phần lipit tạo bọc của liposom (A) bao gồm một hoặc nhiều glycolipit, như monosialogangliosit G_{M1}, hoặc (B) được tạo dẫn xuất với một hoặc nhiều

polyme ưa nước, như gốc polyetylen glycol (PEG). Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể, trong lĩnh vực này, cho rằng, ít nhất là đối với liposom ổn định trong không gian chứa các lipit gangliosit, sphingomyelin, hoặc lipit được tạo dẫn xuất với PEG, thời gian bán hủy tuần hoàn tăng của các dẫn xuất liposom ổn định trong không gian này có được là từ sự giảm hấp thu vào trong tế bào của trong hệ thống 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 này. Papahadjopoulos *et al.*. (*Ann. N.Y. Acad. Sci*, 1987, 507, 64) thông báo khả năng của monosialogangliosit G_{M1}, galactoxerebrosit sulfat và phosphatidylinositol trong việc cải thiện thời gian bán hủy trong máu của liposom. Các phát hiện này được trình bày chi tiết bởi Gabizon *et al.*. (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 1988, 85, 6949). Patent Mỹ Số 4,837,028 và WO 88/04924, cả hai của Allen *et al.*, bộc lộ liposom bao gồm (1) sphingomyelin và (2) gangliosit G_{M1} hoặc galactoxerebrosit sulfat este. Patent Mỹ Số 5,543,152 (Webb *et al.*.) bộc lộ liposom bao gồm sphingomyelin. Liposom bao gồm 1,2-sn-dimyristoylphosphatidylcholin được bộc lộ trong WO 97/13499 (Lim *et al.*).

Theo một phương án, liposom cation được sử dụng. Liposom cation có lợi thế là có thể kết hợp với màng tế bào. Liposom không cation, mặc dù không thể dung hợp hiệu quả với các màng huyết tương, được hấp thụ bởi các đại thực bào in vivo và có thể được dùng để phân phối các tác nhân ARNi đến các đại thực bào.

Các lợi thế khác của liposom bao gồm: liposom thu được từ các phospholipit tự nhiên là tương hợp sinh học và thoái hóa sinh học; liposom có thể kết hợp nhiều loại thuốc tan được trong nước và lipit; liposom có thể bảo vệ các tác nhân ARNi được bao trong các khoang bên trong của chúng khỏi quá trình chuyển hóa và thoái biến (Rosoff, trong "Pharmaceutical Dosage Forms", Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, tập 1, trang 245). Điều quan trọng trong việc bào chế chế phẩm liposom là điện tích bề mặt của 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 sử dụng để tạo ra liposom nhỏ mà tương tác tự phát với axit nucleic để tạo ra các phức lipit-axit nucleic mà có khả năng dung hợp với các lipit điện tích âm của màng tế bào của các tế bào mô nuôi cấy, dẫn đến sự phân phối tác nhân ARNi (xem, ví dụ, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 8:7413-7417, 1987 và Patent Mỹ Số 4,897,355 mô tả DOTMA và việc sử dụng 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 tác nhân hiệu quả cho sự phân phối các axit nucleic có tính anion cao vào các tế bào nuôi cấy mô sống mà bao gồm các liposom DOTMA được tích điện dương tương tác tự phát với polynucleotit tích điện âm để tạo các phức. Khi sử dụng đủ các liposom điện tích dương, thì điện tích thực trên các phức thu được cũng sẽ là dương. Các phức điện tích dương được điều chế bằng cách này gắn một cách tự phát với các bề mặt tế bào điện tích âm, dung hợp với màng huyết tương, và phân phối một cách hiệu quả axit nucleic chức năng vào, ví dụ, tế bào nuôi cấy mô. Một lipit cation khác có trên thị trường, 1,2-bis(oleoyloxy)-3,3-(trimetylammonia)propan ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana) khác với DOTMA ở chỗ các gốc oleoyl được liên kết bởi este, thay vì các liên kết ete.

Các hợp chất lipit cation được báo cáo khác bao gồm các lipit đã được liên hợp với các gốc khác nhau bao gồm, ví dụ, carboxyspermin được liên hợp với một hoặc hai loại lipit và bao gồm hợp chất như 5-carboxyspermylglyxin dioctaoleoylamit ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) và dipalmitoylphosphatidyletanolamin 5-carboxyspermyl-amit ("DPPES") (xem, ví dụ, Patent Mỹ Số 5,171,678).

Thể liên hợp lipit cation khác bao gồm dẫn xuất của lipit với cholesterol ("DC-Chol") mà được bào chế thành liposom kết hợp với DOPE (Xem, Gao, X. and Huang, L, *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991). Lipopolylysin, tạo nên bằng cách liên hợp polylysin với DOPE, được thông báo là có hiệu quả trong việc chuyển nhiễm 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 chứa lipit cation đã liên hợp này, được cho biết

là biểu hiện tính độc thấp hơn và tạo ra sự chuyển nhiễm hiệu quả hơn so với chế phẩm chứa DOTMA. 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 lipit cation 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 để sử dụng cục bộ, liposom cho thấy một số ưu điểm hơn so với các chế phẩm khác. Các ưu điểm đó bao gồm giảm tác dụng phụ liên quan đến sự hấp thụ toàn thân cao của thuốc được sử dụng, tăng sự tích tụ của các thuốc sử dụng ở đích mong muốn, và khả năng sử dụng tác nhân ARNi cho da. Theo một số phương án thực hiện, liposom hữu dụng để phân phối tác nhân ARNi đến các tế bào biểu mô và còn tăng cường sự thâm nhập của tác nhân ARNi vào mô bì, ví dụ, vào da. Ví dụ, liposom có thể được sử dụng cục bộ. Việc phân phối cục bộ thuốc được bào chế dưới dạng liposom vào da đã được chứng minh bằng tài liệu (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. and Fould-Fogerite, S, *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. *et al. Gen* 56:267-276. 1987; Nicolau, C. *et al. Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L, P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987).

Các hệ liposom không ion cũng được kiểm tra để xác định tính hữu dụng của chúng trong việc phân phối thuốc lên da, cụ thể là các hệ thống bao gồm chất hoạt tính bề mặt không ion và Cholesterol. Các chế phẩm liposomal không ion bao gồm Novasome I (glyxeryl dilaurat/Cholesterol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) và Novasome II (glyxeryl distearat/Cholesterol/polyoxyetylen-10-stearyl ete) được sử dụng để phân phối thuốc vào trong hạ bì của da chuột nhắt. Chế phẩm như vậy với tác nhân ARNi là hữu dụng cho điều trị rối loạn ngoài da.

Liposom mà bao gồm ARNi có thể được tạo có khả năng biến dạng cao. Tính biến dạng như vậy có thể giúp liposom thẩm thấu thông qua lỗ chân lông mà nhỏ hơn bán kính trung bình của liposom. Ví dụ, các transfersom là một loại liposom biến dạng

được. Các transferosom có thể được tạo ra bởi việc bổ sung các chất hoạt hóa cạnh bề mặt, thường là các chất hoạt tính bề mặt, vào chế phẩm liposom chuẩn. Các transfersom mà bao gồm tác nhân ARNi có thể được phân phối, ví dụ, dưới da bằng cách tiêm nhằm phân phối tác nhân ARNi đến tế bào keratin 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 sự ảnh hưởng của gradien 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 tiến đến đích của chúng mà không chia mảnh, và thường là tự tải.

Các chế phẩm khác tuân theo sáng chế được mô tả trong Đơn tạm thời Mỹ Số 61/018,616, nộp ngày 2 tháng 1 năm 2008; 61/018,611, nộp ngày 2 tháng 1 năm 2008; 61/039,748, nộp ngày 26 tháng 3 năm 2008; 61/047,087, nộp ngày 22 tháng 4 năm 2008 và 61/051,528, nộp ngày 8 tháng 5 năm 2008. Đơn PCT số PCT/US2007/080331, nộp ngày 3 tháng 10 năm 2007 cũng mô tả các chế phẩm mà tuân theo sáng chế.

Các transfersom là một loại khác nữa của liposom, và là tập hợp lipit biến dạng cao mà là ứng viên hấp dẫn cho các chất dẫn phân phối thuốc. Các transfersom có thể được mô tả như các giọt lipit 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 thích ứng được với môi trường mà trong đó chúng được sử dụng, ví dụ, chúng tự tối ưu hóa (thích ứng với hình dạng của lỗ chân lông trên da), tự sửa chữa, thường tiến đến đích của chúng mà không chia mảnh, và thường là tự tải. Để tạo ra các transfersom, có thể bổ sung chất hoạt hóa cạnh bề mặt, thường là các chất hoạt tính bề mặt, vào chế phẩm liposom chuẩn. Các transfersom được sử dụng để phân phối anbumin huyết thanh đến da. Việc phân phối transfersom qua trung gian của anbumin huyết thanh được thể hiện là cũng hiệu quả như tiêm dưới da dung dịch chứa anbumin huyết thanh.

Các chất hoạt tính bề mặt có thể ứng dụng rộng rãi trong các chế phẩm như nhũ tương (bao gồm các vi nhũ tương) và liposom. Cách phổ biến nhất để phân loại và xếp hạng tính chất của nhiều loại chất hoạt tính bề mặt khác nhau, cả tự nhiên và tổng hợp,

là bằng cách sử dụng tỉ lệ cân bằng ưa nước/ưa ẩm (HLB). Bản chất của nhóm ưa nước (còn được biết là "đầu") tạo ra phương tiện hữu dụng nhất để phân loại các chất hoạt tính bề mặt khác nhau được sử dụng trong chế phẩm (Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, 1988, p. 285).

Nếu phân tử chất hoạt tính bề mặt này không được ion hóa, nó được phân loại là chất hoạt tính bề mặt không ion. Các chất hoạt tính bề mặt không ion có thể 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 tính bề mặt không ion bao gồm este không ion như etylen glycol este, propylen glycol este, glyxeryl este, polyglyxeryl este, sorbitan este, este sucroza, và este được etoxyl hóa. Alkanolamit không ion và ete như các etoxylat rượu béo, rượu được propoxylat hóa, và khối polyme được etoxyl/propoxyl hóa cũng được bao gồm trong lớp này. Các chất hoạt tính bề mặt polyoxyetylen là thành viên phổ biến nhất của lớp chất hoạt tính bề mặt không ion.

Nếu phân tử chất hoạt tính bề mặt mang điện tích âm khi nó được tan hoặc phân tán trong nước, chất hoạt tính bề mặt này được phân loại là anion. Các chất hoạt tính bề mặt anion bao gồm carboxylat như xà phòng, axyl lactylat, axyl amit của axit amin, este của axit sulfuric như alkyl sulfat và alkyl sulfat được etoxyl hóa, sulfonat như alkyl benzen sulfonat, axyl isethionat, axyl taurat và sulfosucxinat, và phosphat. Các thành viên quan trọng nhất của lớp chất hoạt tính bề mặt anion là alkyl sulfat và xà phòng.

Nếu phân tử chất hoạt tính bề mặt mang điện tích dương khi nó được tan hoặc phân tán trong nước, chất hoạt tính bề mặt này được phân loại là cation. Các chất hoạt tính bề mặt cation bao gồm các muối amoni bậc bốn và các amin được etoxylat hóa. Các muối amoni bậc bốn là các chất được sử dụng nhiều nhất của lớp này.

Nếu phân tử chất hoạt tính bề mặt có khả năng mang điện tích dương hoặc âm, chất hoạt tính bề mặt này được phân loại là chất lưỡng tính. Các chất hoạt tính bề mặt lưỡng tính bao gồm dẫn xuất của axit acrylic, alkylamit được thế, N-alkylbetain và phosphatit.

Việc sử dụng các chất hoạt tính bề mặt 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, p. 285).

ARNi dùng trong phương pháp theo sáng chế còn có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm mixen. "Các mixen" được định nghĩa ở đây là loại cụ thể của nhóm phân tử trong đó các phân tử lưỡng cực được sắp xếp trong cấu trúc hình cầu như vậy tất cả các phần kỵ nước của các phân tử được hướng vào trong, để lại phần ưa nước tiếp xúc với pha nước xung quanh. Việc sắp xếp ngược tồn tại nếu môi trường là kỵ nước.

Chế phẩm mixen được trộn thích hợp để phân phối thông qua các màng áp da có thể được điều chế bởi việc trộn dung dịch có nước của các chế phẩm siARN, C_8 đến C_{22} alkyl sulphat kim loại kiềm, và các hợp chất tạo thành mixen. Các hợp chất tạo thành mixen lấy làm ví dụ bao gồm lexithin, axit hyaluronic, các muối dược dụng của axit hyaluronic, axit glycolic, axit lactic, chiết xuất cúc La Mã, chiết xuất dưa chuột, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, monoolein, monooleat, monolaurat, dầu lưu ly, dầu hoa anh thảo, dầu bạc hà, trihydroxy oxo cholanyl glyxin và các muối dược dụng của chúng, glyxerin, polyglyxerin, lysin, polylysin, triolein, polyoxyetylen ete và chất tương tự của chúng, polidocanol alkyl ete và chất tương tự của chúng, chenodeoxycholat, deoxycholat, và các hỗn hợp của chúng. Hợp chất tạo thành mixen có thể được thêm vào ở cùng thời điểm hoặc sau khi bổ sung alkyl sulphat kim loại kiềm. Các mixen được trộn sẽ tạo thành với cơ bản là bất kỳ kiểu trộn nào của các thành phần nhưng trộn mạnh nhằm tạo ra các mixen kích cỡ nhỏ hơn.

Trong một phương pháp, chế phẩm mixen thứ nhất được điều chế mà chứa hợp phần siARN và ít nhất kim loại kiềm alkyl sulphat. Chế phẩm mixen thứ nhất này sau đó được trộn với ít nhất ba hợp chất tạo thành mixen để tạo ra chế phẩm mixen được trộn. Trong một phương pháp khác, chế phẩm mixen được điều chế bằng cách trộn hợp phần siARN, alkyl sulphat kim loại kiềm và ít nhất một trong các hợp chất tạo thành mixen, sau đó bổ sung hợp chất tạo thành mixen còn lại, đồng thời trộn mạnh.

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 các thành phần tạo mixen. Tác nhân đẳng trương như glyxerin cũng có thể được thêm vào sau khi tạo ra chế phẩm mixen được trộn.

Để phân phối chế phẩm mixen dưới dạng xịt, thì chế phẩm này có thể được đặt vào trong bình phân tán khí dung và bình phân tán này được nạp chất đẩy. Chất đẩy, dưới áp suất, là ở dạng lỏng trong bình phân tán. Tỷ lệ của các thành phần được điều chỉnh sao cho pha nước và chất đẩy trở thành một, tức là, có một pha. Nếu có hai pha, thì cần phải lắc bình phân tán trước khi phân tán một phần dung lượng, ví dụ, thông qua van có đồng hồ đo. Liều được phân tán của dược chất được đẩy từ van có đồng hồ đo trong bình xịt phun sương.

Các chất đẩy có thể bao gồm cloroflocacbon chứa hydro, flocacbon chứa hydro, dimetyl ete và dietyl 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 thành phần 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 dải dạ dày-ruột.

B. Các hạt lipit

Các ARNi, ví dụ, các dsARN theo sáng chế có thể được bao bọc hoàn toàn trong chế phẩm 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. Các LNP chứa lipit cation, lipit không cation, và lipit mà ngăn ngừa sự kết cụm của hạt (ví dụ, thể liên hợp PEG-lipit). Các LNP là cực kỳ hữu dụng để dùng toàn thân, do chúng thể hiện thời gian tuần hoàn được kéo dài sau khi tiêm tĩnh mạch (i.v.) và tích lũy ở các vị trí xa (ví dụ, các vị trí cách biệt về mặt vật lý từ vị trí dùng). Các LNP bao gồm "pSPLP", mà bao gồm phức hợp chất ngưng tụ-axit nucleic được bao như nêu trong Công bố đơn PCT số WO 00/03683. Các hạt theo sáng chế thường có đường kính trung

bình là khoảng 50 nm đến 150 nm, phổ biến hơn là khoảng 60 nm đến 130 nm, phổ biến hơn là khoảng 70 nm đến 110 nm, phổ biến nhất là khoảng 70 nm đến 90 nm, và cơ bản là không độc hại. Ngoài ra, axit nucleic khi có mặt trong các hạt lipit-axit nucleic theo sáng chế trong dung dịch có nước có tính kháng sự thoái biến với nucleaza. Các hạt axit nucleic-lipit và phương pháp điều chế của chúng được bộc lộ trong, ví dụ, Patent 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, khoảng từ 1:1 đến 25:1, khoảng từ 3:1 đến 15:1, khoảng từ 4:1 đến 10:1, khoảng từ 5:1 đến 9:1, hoặc khoảng từ 6:1 đến 9:1. Các khoảng ở giữa các khoảng được trích ở trên cũng được coi là một phần của sáng chế.

Lipit cation có thể là, ví dụ, N,N-dioleyl-N,N-dimetylamoni clorua (DODAC), N,N-distearyl-N,N-dimetylamoni bromua (DDAB), N-(I -(2,3- dioleoyloxy)propyl)-N,N,N-trimetylamoni clorua (DOTAP), N-(I -(2,3- dioleyloxy)propyl)-N,N,N-trimetylamoni clorua (DOTMA), N,N-dimetyl-2,3- dioleyloxy)propylamin (DODMA), 1,2-DiLinoleyloxy-N,N-dimetylaminopropan (DLinDMA), l,2-Dilinolenyloxy-N,N-dimetylaminopropan (DLenDMA), 1,2-Dilinoleylcarbamoyloxy-3-dimetylaminopropan (DLin-C-DAP), 1,2-Dilinoleyoxy-3-(dimetylamino)axetoxypropan (DLin-DAC), 1,2-Dilinoleyoxy-3-morpholinopropan (DLin-MA), 1,2-Dilinoleoyl-3-dimetylaminopropan (DLinDAP), 1,2-Dilinoleylthio-3-dimetylaminopropan (DLin-S-DMA), 1-Linoleoyl-2-linoleyloxy-3-dimetylaminopropan (DLin-2-DMAP), muối 1,2-Dilinoleyloxy-3-trimetylaminopropan clorua (DLin-TMA.Cl), muối 1,2-Dilinoleoyl-3-trimetylaminopropan clorua (DLin-TAP.Cl), 1,2-Dilinoleyloxy-3-(N-metylpiperazino)propan (DLin-MPZ), hoặc 3-(N,N-Dilinoleylamino)-1,2-propandiol (DLinAP), 3-(N,N-Dioleylamino)-1,2-propandio (DOAP), 1,2-Dilinoleyloxo-3-(2-N,N-dimetylamino)etoxypropan (DLin-EG-DMA), l,2-Dilinolenyloxy-N,N-dimetylaminopropan (DLinDMA), 2,2-Dilinoleyl-4-

dimetylaminometyl-[1,3]-dioxolan (DLin-K-DMA) hoặc các chất tương tự của chúng, (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetyl-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienyl)tetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-5-amin (ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl 4-(dimetylamino)butanoat (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-hydroxydodexyl)amino)etyl)(2-hydroxydodexyl)amino)etyl)piperazin-1-yl)etylazanediyl)didodecan-2-ol (Tech G1), hoặc hỗn hợp của chúng. Lipit cation có thể bao gồm từ 20% mol đến 50% mol hoặc khoảng 40% mol trong tổng lượng lipit có mặt trong hạt.

Theo một phương án khác, hợp chất 2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan có thể được sử dụng để điều chế hạt nano lipit- siARN. Quy trình tổng hợp 2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan được mô tả trong Đơn patent Mỹ tạm thời Số 61/107,998 nộp ngày 23 tháng 10 năm 2008, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, hạt lipit-siARN bao gồm 40% 2, 2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan: 10% DSPC: 40% Cholesterol: 10% PEG-C-DOMG (phần trăm mol) với kích cỡ hạt 63,0 ± 20 nm và tỷ lệ siARN/Lipit 0,027.

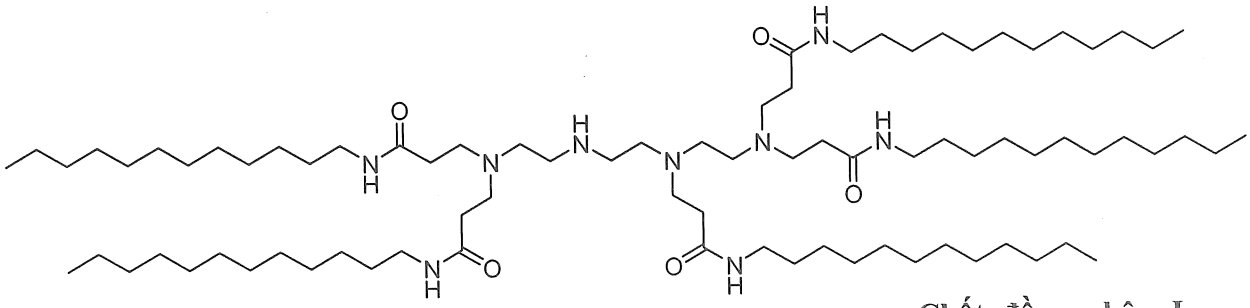
Lipit ion hóa được/không cation có thể là lipit anion hoặc lipit trung tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, distearoylphosphatidylcholin (DSPC), dioleoylphosphatidylcholin (DOPC), dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC), dioleoylphosphatidylglyxerol (DOPG), dipalmitoylphosphatidylglyxerol (DPPG), dioleoyl-phosphatidyletanolamin (DOPE), palmitoyloleoylphosphatidylcholin (POPC), palmitoyloleoylphosphatidyletanolamin (POPE), dioleoyl- phosphatidyletanolamin 4-(N-maleimidometyl)-xyclohexan-l- carboxylat (DOPE-mal), dipalmitoyl phosphatidyl etanolamin (DPPE), dimyristoylphosphoetanolamin (DMPE), distearoyl-phosphatidyl-etanolamin (DSPE), 16-O-monometyl PE, 16-O-dimetyl PE, 18-1 -trans PE, 1 -stearoyl-2-oleoyl- phosphatidyetanolamin (SOPE), cholesterol, hoặc hỗn hợp của chúng. Lipit không cation có thể là khoảng từ 5% mol đến 90% mol, khoảng 10% mol, hoặc khoảng 58% mol nếu cholesterol được bao gồm, trong tổng lượng lipit có mặt trong hạt.

Lipit được liên hợp mà ức chế sự kết cụm của các hạt có thể là, ví dụ, polyetylenglycol (PEG)-lipit bao gồm, không giới hạn, PEG-diaxylglyxerol (DAG), PEG-dialkyloxypropyl (DAA), PEG-phospholipit, PEG-xeramit (Cer), hoặc hỗn hợp của chúng. Thể liên hợp PEG-DAA có thể là, ví dụ, PEG-dilauryloxypropyl (Ci_2), PEG-dimyristyloxypropyl (Ci_4), PEG-dipalmityloxypropyl (Ci_6), hoặc PEG-distearyloxypropyl ($C]_8$). Lipit được liên hợp mà ngăn chặn sự kết cụm của các hạt có thể là khoảng từ 0% mol đến 20% mol hoặc khoảng 2% mol trong tổng lượng 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 trong tổng lượng lipit có mặt trong hạt.

Theo một phương án, lipitoid ND98·4HCl (MW 1487) (xem Đơn patent Mỹ số 12/056,230, nộp ngày 26/3/2008, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), 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). Mỗi dung dịch gốc của chúng trong etanol có thể được điều chế như sau: ND98, 133 mg/ml; Cholesterol, 25 mg/ml, PEG-xeramit C16, 100 mg/ml. Các dung dich gốc ND98, Cholesterol, và PEG-Xeramit C16 sau đó có thể được kết hợp theo tỉ lệ mol, ví dụ, 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) sao cho 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 thường tạo thành một cách tự phát khi trộn. Tùy vào mong muốn phân bổ theo kích cỡ hạt, hỗn hợp hạt nano thu được có thể được ép đùn thông qua màng polycacbonat (ví dụ, cắt nhỏ 100 nm) sử dụng, ví dụ, máy ép đùn bình nhiệt, như máy ép đùn Lipex (Northern Lipids, Inc). Trong một số trường hợp, bước ép đùn có thể được bỏ qua. Việc loại bỏ etanol và trao đổi chất đệm đồng thời có thể được thực hiện bởi kỹ thuật, ví dụ, thẩm tách hoặc lọc dòng tiếp tuyến. Chất đệm có thể được trao đổi với, ví dụ, nước muối đệm phosphat (PBS) ở độ pH khoảng 7, ví dụ, độ pH khoảng 6,9, độ pH khoảng 7,0, độ pH khoảng 7,1, độ pH khoảng

7,2, độ pH khoảng 7,3, hoặc độ pH khoảng 7,4.



Chất đồng phân I

ND98

Công thức 1

Chế phẩm LNP01 được mô tả, ví dụ, trong Công bố đơn quốc tế số WO 2008/042973, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các ví dụ về chế phẩm lipit-dsARN khác được mô tả trong bảng A.

Bảng A.

	Lipit Ion hóa được/Cation	Thể liên hợp lipit cation/lipit không cation/cholesterol/PEG-lipit Tỷ lệ lipit:siARN
LNP-1	l,2-Dilinolenyloxy-N,N-dimetylaminopropan (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/Cholesterol/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) lipit:siARN ~ 7:1
2-XTC	2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan (XTC)	XTC/DPPC/Cholesterol/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 lipit:siARN ~ 7:1
LNP05	2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesterol/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lipit:siARN ~ 6:1
LNP06	2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesterol/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lipit:siARN ~ 11:1
LNP07	2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesterol/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lipit:siARN ~ 6:1

LNP08	2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesterol/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lipit:siARN ~ 11:1
LNP09	2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan (XTC)	XTC/DSPC/Cholesterol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lipit:siARN 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-dimetyl-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienyl)tetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-5-amin (ALN100)	ALN100/DSPC/Cholesterol/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-(dimetylamino)butanoat (MC3)	MC-3/DSPC/Cholesterol/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/Cholesterol/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 là 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)

Chế phẩm chứa LNP (l,2-Dilinolenyloxy-N,N-dimetylaminopropan (DLinDMA)) được mô tả trong Công bố quốc tế số WO2009/127060, nộp ngày 15/4/2009, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm chứa XTC được mô tả, ví dụ, trong Đơn tạm thời Mỹ số 61/148,366, nộp ngày 29 tháng 1 năm 2009; Đơn tạm thời Mỹ số 61/156,851, nộp ngày 2 tháng 3 năm 2009; Đơn tạm thời Mỹ số nộp ngày 10 tháng 6 năm 2009; Đơn tạm thời Mỹ số 61/228,373, nộp ngày 24 tháng 7 năm 2009; Đơn tạm thời Mỹ số 61/239,686, nộp ngày 3 tháng 9 số 2009, và Đơn quốc tế số PCT/US2010/022614, nộp ngày 29 tháng 1 năm 2010, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm chứa MC3 được mô tả, ví dụ, trong Công bố đơn Mỹ số 2010/0324120, nộp ngày 10 tháng 06 năm 2010, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Chế phẩm chứa ALNY-100 được mô tả, ví dụ, Đơn sáng chế quốc tế số

PCT/US09/63933, nộp ngày 10 tháng 11 năm 2009, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm chứa C12-200 như được mô tả trong Đơn tạm thời Mỹ số 61/175,770, nộp ngày 5 tháng 5 năm 2009 và Đơn quốc tế số PCT/US10/33777, nộp ngày 5 tháng 5 năm 2010, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp các lipit ion hóa được/cation

Bất kỳ hợp chất, ví dụ, các lipit cation và dạng tương tự, được sử dụng trong các hạt lipit-axit nucleic theo sáng chế có thể được điều chế bởi các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết, bao gồm phương pháp được mô tả chi tiết hơn trong các ví dụ. Tất cả các nhóm thế là như được định nghĩa dưới đây trừ khi có chỉ định khác.

"Alkyl" nghĩa là hydrocacbon béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng hoặc vòng, chứa từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon. Các alkyl no mạch thẳng tiêu biểu bao gồm metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, và hợp chất tương tự; trong khi đó các alkyl no mạch nhánh bao gồm isopropyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, isopentyl, và hợp chất tương tự. Các alkyl mạch vòng no tiêu biểu bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và hợp chất tương tự; trong khi đó các alkyl mạch vòng không no bao gồm xyclopentenyl và xyclohexenyl, và hợp chất tương tự.

"Alkenyl" nghĩa là alkyl, như được định nghĩa ở trên, chứa ít nhất một liên kết đôi giữa các nguyên tử cacbon liền kề. Các alkenyl bao gồm cả đồng phân cis và đồng phân trans. Các alkenyl mạch thẳng và mạch nhánh tiêu biểu bao gồm etylenyl, propylenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, isobutylenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-metyl-1-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, và hợp chất tương tự.

"Alkynyl" nghĩa là bất kỳ alkyl hoặc alkenyl, như được định nghĩa ở trên, mà còn chứa thêm ít nhất một liên kết ba giữa các cacbon liền kề. Các alkynyl mạch thẳng và mạch nhánh tiêu biểu bao gồm axetylenyl, propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-metyl-1 butynyl, và hợp chất tương tự.

"Axyl" nghĩa là bất kỳ alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl trong đó cacbon ở điểm gắn

được thế bằng nhóm oxo, như được định nghĩa dưới đây. Ví dụ, -C(=O)alkyl, -C(=O)alkenyl, và -C(=O)alkynyl là các nhóm axyl.

"Dị vòng" nghĩa là vòng dạng vòng đơn có 5 đến 7 cạnh, hoặc vòng đôi có 7 đến 10 cạnh, dị vòng no, không no, hoặc thơm và chứa từ 1 hoặc 2 dị nguyên tử độc lập được lựa chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và trong đó dị nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể là tùy ý được oxy hóa, và dị nguyên tử nitơ có thể là tùy ý được tạo bậc bốn, bao gồm các vòng dạng vòng đôi trong đó dị vòng bất kỳ nêu trên được dung hợp với vòng benzen. Dị vòng có thể được gắn qua dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ. Các dị vòng bao gồm các heteroaryl như được định nghĩa dưới đây. Các dị vòng bao gồm morpholinyl, pyrolidinonyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperizynyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydroprimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, và hợp chất tương tự.

Thuật ngữ "alkyl tùy ý được thế", alkenyl tùy ý được thế", "alkynyl tùy ý được thế", "axyl tùy ý được thế", và "dị vòng tùy ý được thế" nghĩa là, khi được thế, thì ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm thế. Trong trường hợp của nhóm thế oxo (=O) thì hai nguyên tử hydro được thay thế. Trong đó, các nhóm thế bao gồm oxo, halogen, dị vòng, -CN, -ORx, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO_2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, –SOnRx và -SOnNRxRy, trong đó n là 0, 1 hoặc 2, Rx và Ry là giống hoặc khác nhau và độc lập là hydro, alkyl hoặc dị vòng, và mỗi trong số các nhóm thế alkyl và dị vòng nói trên có thể còn được thế bằng một hoặc nhiều hợp chất trong số oxo, halogen, -OH, -CN, alkyl, -ORx, dị vòng, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO_2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx và -SOnNRxRy.

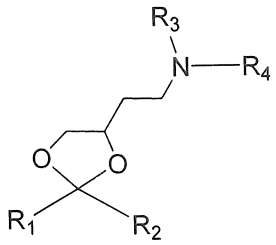
"Halogen" nghĩa là flo, clo, brom và iot.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế có thể yêu cầu sử dụng các nhóm bảo vệ. Phương pháp nhóm bảo vệ được biết đến rộng rãi đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Protective Groups in Organic Synthesis,

Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999). Nói một cách ngắn gọn, các nhóm bảo vệ trong ngữ cảnh của sáng chế này là nhóm bất kỳ làm giảm hoặc loại bỏ tính phản ứng không mong muốn của nhóm chức. Nhóm bảo vệ có thể được thêm vào nhóm chức để che đậy tính phản ứng của nó trong một số phản ứng nhất định và sau đó được loại bỏ để hiện ra nhóm chức ban đầu. Theo một số phương án "nhóm bảo vệ rượu" được sử dụng. "Nhóm bảo vệ rượu" là nhóm bất kỳ mà làm giảm hoặc loại bỏ tính phản ứng không mong muốn của nhóm chức rượu. Các nhóm bảo vệ có thể được thêm vào và loại bỏ bằng cách sử dụng các kỹ thuật được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực.

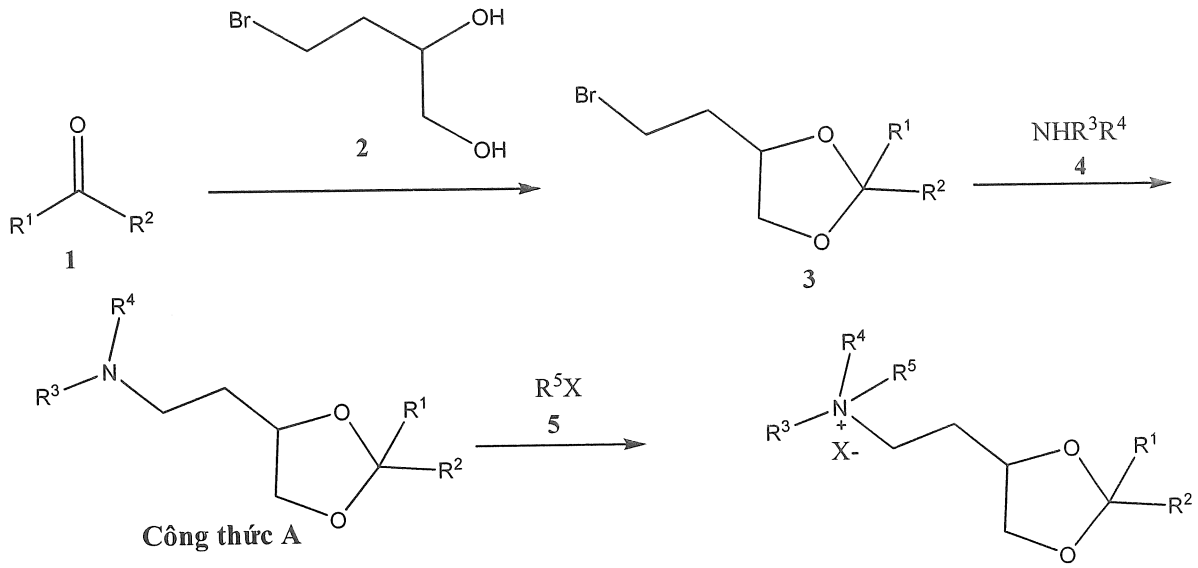
Tổng hợp công thức A

Theo một số phương án, các hạt axit nucleic-lipit theo sáng chế được tạo ra bằng cách sử dụng lipit cation có công thức A:



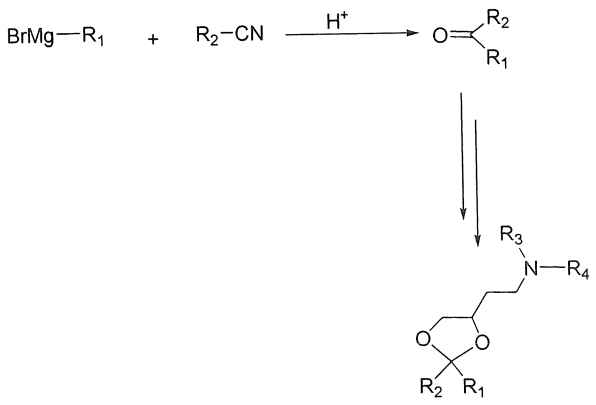
trong đó R_1 và R_2 độc lập là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế, và R_3 và R_4 độc lập là alkyl bậc thấp hoặc R_3 và R_4 có thể kết hợp với nhau để tạo ra vòng dị vòng tùy ý được thế. Theo một số phương án, lipit cation là XTC (2,2-Dilinoleyl-4-dimetylaminoetyl-[1,3]-dioxolan). Nói chung, lipit có công thức A nói trên có thể được tạo ra bởi sơ đồ phản ứng 1 hoặc 2 dưới đây, trong đó tất cả các nhóm thế là như được định nghĩa ở trên trừ khi có quy định khác.

Sơ đồ 1



Lipit A, khi R_1 và R_2 độc lập là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế, và R_3 và R_4 độc lập là alkyl bậc thấp hoặc R_3 và R_4 có thể kết hợp với nhau để tạo ra vòng dị vòng tùy ý được thế, có thể được điều chế theo Sơ đồ 1. Keton 1 và bromua 2 có thể được mua hoặc được điều chế theo phương pháp được biết đến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phản ứng 1 và 2 thu được ketal 3. Việc xử lý ketal 3 bằng amin 4 tạo ra các lipit có công thức A. Các lipit có công thức A có thể được chuyển hóa thành muối amoni tương ứng với muối hữu cơ có công thức 5, khi X là anion ngược ion được lựa chọn từ halogen, hydroxit, phosphat, sulfat, hoặc hợp chất tương tự.

Sơ đồ 2



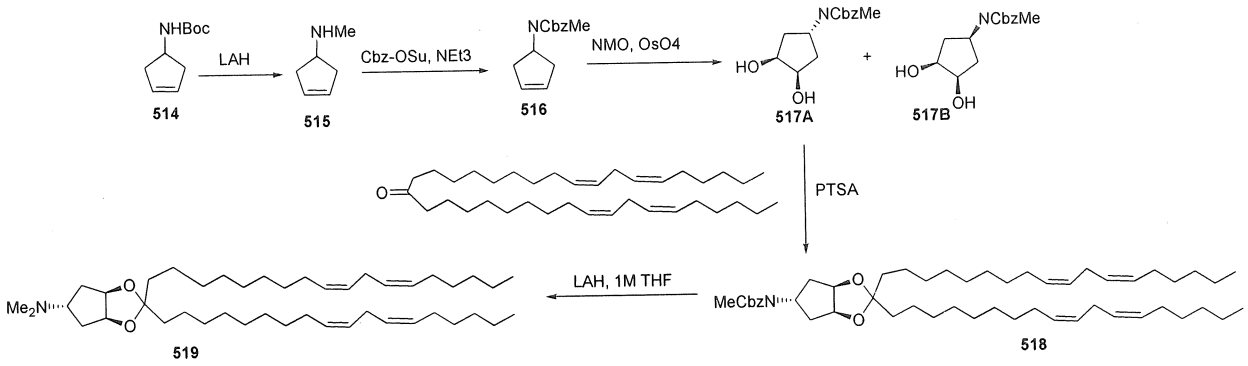
Theo cách khác, vật liệu ban đầu keton 1 có thể được điều chế theo Sơ đồ 2. Chất phản ứng Grignard 6 và xyanua 7 có thể được mua hoặc được điều chế theo phương pháp được biết đến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phản ứng 6 và 7 thu được keton 1. Sự chuyển hóa của keton 1 thành các lipit có công thức A tương ứng là như được mô tả trong Sơ đồ 1.

Tổng hợp MC3

Quy trình điều chế DLin-M-C3-DMA (cụ thể là, (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl 4-(dimetylamino)butanoat) là như sau. Dung dịch của (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (0,53 g), hydroclorua axit 4-N,N-dimetylaminobutyric (0,51 g), 4-N,N-dimetylaminopyridin (0,61g) và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (0,53 g) trong diclorometan (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch này được rửa bằng axit clohydric loãng sau đó bởi natri bicacbonat có nước loãng. Các phần hữu cơ được làm khô qua magie sulphat khan, được lọc và loại bỏ dung môi trên máy cô chân không. Phần dư được đưa xuống cột gel silica (20 g) sử dụng gradien rửa giải 1-5% metanol/diclorometan. Các phần chứa sản phẩm đã tinh sạch được kết hợp và loại bỏ dung môi, thu được dầu không màu (0,54 g).

Tổng hợp ALNY-100

Quy trình tổng hợp ketal 519 [ALNY-100] được thực hiện bằng cách sử dụng sơ đồ 3 sau đây:



Tổng hợp hợp chất 515

Huyền phù được khuấy của LiAlH4 (3,74 g, 0,09852 mol) trong 200 ml THF khan trong bình tam giác đáy tròn (RBF) hai cổ (1L) được thêm dung dịch của hợp chất 514 (10g, 0,04926mol) trong 70 mL THF vào từ từ ở nhiệt độ 0°C trong bầu khí nitơ. Sau khi hoàn tất bước thêm vào, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó làm nóng cho đến khi hồi lưu trong 4 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau phản ứng hoàn tất (bởi TLC) hỗn hợp được làm mát đến 0°C và được làm nguội lạnh bằng cách thêm cẩn thận dung dịch Na_2SO_4 bão hòa vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng và lọc bỏ. Phần dư được rửa sạch với THF. Các dịch lọc và rửa được kết hợp và làm loãng với 400 mL dioxan và 26 mL HCl đậm đặc và được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Các chất bay hơi được loại bỏ dưới chân không để cung cấp muối hydroclorua của hợp chất 515 dưới dạng chất rắn màu trắng. Thu được: 7,12 g ^{1}H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 9,34 (rộng, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 5H).

Tổng hợp hợp chất 516

Dung dịch được khuấy của hợp chất 515 trong 100 mL DCM khô trong bình RBF hai cổ 250 mL được thêm NEt_3 (37,2 mL, 0,2669 mol) vào và làm lạnh đến 0°C trong bầu khí nitơ. Sau khi thêm vào từ từ N-(benzyloxy-cacbonyloxy)-sucxinimit (20 g, 0,08007 mol) trong 50 mL DCM khô, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng (2-3 giờ bởi TLC) hỗn hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1N (1 x 100 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (1 x 50 mL). Lớp hữu cơ sau đó được làm khô qua Na2SO4 khan và dung môi được bốc hơi để đem lại nguyên liệu thô mà được tinh sạch bởi phương pháp sắc ký cột gel silica để thu được hợp chất 516 dưới dạng khối dính. Thu được: 11g (89%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 7,36-7,27(m, 5H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (br, 1H) 2,74 (s, 3H), 2,60(m, 2H), 2,30-2,25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232,3 (96,94%).

Tổng hợp hợp chất 517A và hợp chất 517B

Xyclopenten 516 (5 g, 0,02164 mol) được hòa tan trong dung dịch 220 mL axeton

và nước (10:1) trong bình tam giác đáy tròn 500 mL một cổ và bình này được thêm N-metyl morpholin-N-oxit (7,6 g, 0,06492 mol) vào sau đó là 4,2 mL dung dịch 7,6% của OsO_4 (0,275 g, 0,00108 mol) trong tert-butanol ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành (~ 3 giờ), hỗn hợp được làm nguội lạnh bằng cách bổ sung Na_2SO_3 rắn và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với DCM (300 mL) và rửa bằng nước (2 x 100 mL) sau đó là dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (1 x 50 mL), nước (1 x 30 mL) và cuối cùng là với nước muối (1x 50 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan và dung môi được loại bỏ trong chân không. Việc tinh sạch bằng phương pháp sắc ký cột gel silica cho nguyên liệu thô tạo ra hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, mà được tách bởi HPLC điều chế. Thu được: - 6 g chất thô.

517A - Đỉnh-1 (chất rắn màu trắng), 5,13 g (96%). ^{1}H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 7,39-7,31(m, 5H), 5,04(s, 2H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,48-4,47(d, 2H), 3,94-3,93(m, 2H), 2,71(s, 3H), 1,72- 1,67(m, 4H). LC-MS - [M+H]-266,3, [M+NH4 +]-283,5 có mặt, HPLC-97,86%. Hóa học lập thể được xác định bởi tia X.

Tổng hợp hợp chất 518

Sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất 505, hợp chất 518 (1,2 g, 41%) thu được dưới dạng dầu không màu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ= 7,35-7,33(m, 4H), 7,30-7,27(m, 1H), 5,37-5,27(m, 8H), 5,12(s, 2H), 4,75(m,1H), 4,58-4,57(m,2H), 2,78-2,74(m,7H), 2,06-2,00(m,8H), 1,96-1,91(m, 2H), 1,62(m, 4H), 1,48(m, 2H), 1,37-1,25(br m, 36H), 0,87(m, 6H). HPLC-98,65%.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất 519

Dung dịch của hợp chất 518 (1 đương lượng) trong hexan (15 mL) được thêm bằng phương pháp nhỏ giọt vào dung dịch lạnh như đá của LAH trong THF (1 M, 2 đương lượng). Sau khi thêm vào xong, hỗn hợp được làm nóng đến 40°C trong vòng 0,5 giờ sau đó được làm lạnh trở lại trên bể đá. Hỗn hợp được thủy phân một cách cẩn thận với Na_2SO_4 bão hòa trong nước sau đó được lọc qua xelit và khử thành dầu. Sắc ký cột tạo ra hợp chất 519 tinh kiết (1,3 g, 68%) mà thu được dưới dạng dầu không màu. 13C

NMR δ = 130,2, 130,1 (x2), 127,9 (x3), 112,3, 79,3, 64,4, 44,7, 38,3, 35,4, 31,5, 29,9 (x2), 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x3), 29,3 (x2), 27,2 (x3), 25,6, 24,5, 23,3, 226, 14,1; MS tia điện (+ve): Phân tử lượng cho $C_{44}H_80NO_2$ (M + H)+ theo tính toán 654,6, thấy 654,6.

Chế phẩm được điều chế bởi phương pháp hoặc tiêu chuẩn hoặc phương pháp không ép đùn có thể được đặc trưng theo cách tương tự. Ví dụ, chế phẩm thường được đặc trưng bởi việc kiểm tra trực quan. Chúng nên là dung dịch trắng trong suốt không có vẩn hoặc cặn. Kích cỡ hạt và sự phân bổ theo kích cỡ hạt của các hạt nano lipit có thể được đo bằng cách tán xạ ánh sáng nhờ sử dụng, ví dụ, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, Mỹ). Các hạt nên có kích cỡ khoảng 20-300 nm, như kích cỡ 40-100 nm. Sự phân bổ theo kích cỡ hạt nên là đơn thức. Tổng nồng độ dsARN trong chế phẩm, cũng như phần nhỏ bị kẹt, được ước tính bằng cách sử dụng thử nghiệm loại trừ thuốc nhuộm. Mẫu của dsARN đã phối trộn có thể được ủ với thuốc nhuộm liên kết ARN, như Ribogreen (Molecular Probes) trong sự có mặt hoặc không có mặt của chất hoạt tính bề mặt phá vỡ chế phẩm, ví dụ, Triton-X100 0,5%. Tổng dsARN trong chế phẩm có thể được xác định bởi dấu hiệu từ mẫu chứa chất hoạt tính bề mặt, so với đường cong tiêu chuẩn. Phần bị kẹp được xác định bởi việc trừ hàm lượng dsARN "tự do" (như được đo bởi dấu hiệu khi không có mặt chất hoạt tính bề mặt) từ tổng hàm lượng dsARN. Phần trăm dsARN bị kẹp thường là >85%. Đối với chế phẩm LNP, kích cỡ hạt ít nhất là 30 nm, ít nhất là 40 nm, ít nhất là 50 nm, ít nhất là 60 nm, ít nhất là 70 nm, ít nhất là 80 nm, ít nhất là 90 nm, ít nhất là 100 nm, ít nhất là 110 nm, và ít nhất là 120 nm. Khoảng thích hợp thường là khoảng ít nhất là 50 nm đến ít nhất là 110 nm, khoảng ít nhất là 60 nm đến ít nhất là 100 nm, hoặc khoảng ít nhất là 80 nm đến ít nhất là 90 nm.

Dược phẩm và chế phẩm để sử dụng qua đường miệng bao gồm bột hoặc hạt, vi hạt, hạt nano, các huyền phù hoặc các dung dịch trong môi trường nước hoặc không có nước, viên nang, viên nang gel, gói, viên nén hoặc viên nén nhỏ. Các chất làm đặc, các chất tạo hương vị, các chất pha loãng, chất nhũ hóa, chất hỗ trợ phân tán hoặc các chất liên kết có thể được mong muốn. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng là các chế phẩm trong đó các dsARN đặc trưng theo sáng chế được sử dụng kết

hợp với một hoặc nhiều chất tăng cường thẩm thấu, chất hoạt tính bề mặt và chất tạo chelat. Các chất hoạt tính 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 chenodeoxycholic (CDCA) và axit ursodeoxychenodeoxycholic (UDCA), axit cholic, axit dehydrocholic, axit deoxycholic, axit glucholic, axit glycholic, axit glycodeoxycholic, axit taurocholic, axit taurodeoxycholic, natri tauro-24,25-dihydro-fusidat và natri glycodihydrofusidat. Axit béo thích hợp bao gồm axit arachidonic, axit undecanoic, axit oleic, axit lauric, axit caprylic, axit capric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit linoleic, axit linolenic, dicaprat, tricaprat, monoolein, dilaurin, glyxeryl 1-monocaprat, 1-dodexylazaxycloheptan-2-on, axylcarnitin, axylcholin, hoặc monoglyxerit, diglyxerit hoặc muối dược dụng của chúng (ví dụ, natri). Theo một số phương án, tổ hợp của các chất tăng cường thẩm thấu được sử dụng, ví dụ, axit béo/muối kết hợp với các axit/muối mật. Một tổ hợp mẫu là muối natri của axit lauric, axit capric và UDCA. Các chất tăng cường thẩm thấu khác bao gồm polyoxyetylen-9-lauryl ete, polyoxyetylen-20-xetyl ete. Các dsARN được đặc trưng theo sáng chế có thể được phân phối qua đường miệng, ở dạng cốm bao gồm các hạt được sấy phun, hoặc được tạo phức để tạo ra các hạt micro hoặc nano. Các tác nhân tạo phức dsARN bao gồm axit poly-amin; polyimin; polyacrylat; polyalkylacrylat, polyoxetan, polyalkylxyanoacrylat; gelatin được cation hóa, anbumin, tinh bột, acrylat, polyetylenglycol (PEG) và tinh bột; polyalkylxyanoacrylat; polyimin dẫn xuất từ DEAE, polulan, xenluloza và tinh bột. Các tác nhân tạo phức thích hợp bao gồm chitosan, N-trimetylchitosan, poly-L-lysin, polyhistidin, polyornithin, polyxpecmin, protamin, polyvinylpyridin, polythiodietylaminometyletylen 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-dextran, polymetylacrylat, polyhexylacrylat, poly(axit D,L-lactic), poly(axit DL-lactic-co-glycolic (PLGA), alginat, và polyetylenglycol (PEG). Chế phẩm dùng qua đường miệng cho các dsARN và quy trình điều chế chúng được mô tả chi tiết trong patent Mỹ số 6,887,906, Công bố

đơn Mỹ Số 20030027780, và Patent Mỹ số 6,747,014, mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Dược phẩm và chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa, trong nhu mô (vào trong não), nội tủy mạc, trong não thất hoặc trong gan có thể bao gồm dung dịch có 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 thẩm thấu, hợp chất mang, 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 chế phẩm chứa liposom. Các dược phẩm này có thể được tạo ra từ nhiều thành phần mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất lỏng tạo hình trước, các chất rắn tự nhũ hóa và các chất bán rắn tự nhũ hóa. Đặc biệt được ưa thích là chế phẩm hướng đích đến gan khi điều trị các rối loạn gan như caxinom gan.

Dược phẩm theo sáng chế, mà có thể được trình bày một cách thuận lợi ở dạng đơn vị liều lượng, có thể được bào chế theo kỹ thuật thông thường được biết đến rộng rãi trong ngành công nghiệp dược. Các kỹ thuật như vậy bao gồm bước cho các thành phần hoạt tính kết hợp với (các) chất mang dược hoặc (các) tá dược. Nói chung, dược phẩm này được bào chế bằng cách cho các thành phần hoạt tính kết hợp một cách đồng đều và chặt chẽ với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia đều hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần thì tạo hình cho sản phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng bất kỳ trong số nhiều dạng liều lượng có thể có như, nhưng không giới hạn ở, viên nén, viên nang, viên nang gel, si rô lỏng, gel mềm, viên đạn, và viên thụt. Dược phẩm theo sáng chế còn có thể được bào chế dưới dạng các huyền phù trong môi trường nước, không có nước hoặc kết hợp. Các huyền phù có nước có thể còn chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù bao gồm, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, sorbitol và/hoặc dextran. Huyền phù này còn có thể chứa chất ổn định.

C. Chế phẩm khác

i. Nhũ tương

Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và phối trộn dưới dạng nhũ tương. Các nhũ tương thường là hệ không đồng nhất của một chất lỏng được phân tán ở dạng khác với giọt thường có đường kính vượt quá 0,1μm (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 199; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, Tập 1, trang 245; Block trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 2, p. 335; Higuchi *et al.*, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1985, p. 301). Các nhũ tương thường là hệ hai pha bao gồm hai pha lỏng không thể trộn lẫn được trộn và được phân tán kỹ với nhau. Nói chung, các nhũ tương có thể thuộc loại nước-trong-dầu (w/o) hoặc dầu-trong-nước (o/w). Khi pha nước được chia đều vào và được phân tán như các giọt ngắn vào pha khối dầu, thì chế phẩm thu được được gọi là nhũ tương nước-trong-dầu (w/o). Theo cách khác, khi pha dầu được chia đều vào và được phân tán như các giọt ngắn vào pha khối nước, thì chế phẩm thu được được gọi là nhũ tương dầu-trong-nước (o/w). Các nhũ tương có thể chứa các thành phần bổ sung ngoài các pha được phân tán, và thuốc hoạt tính mà có thể có mặt dưới dạng dung dịch trong pha nước, pha dầu hoặc mình nó dưới dạng một pha riêng biệt. Tá dược như chất nhũ hóa, chất ổn định, thuốc nhuộm, và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong các nhũ tương nếu cần. Các nhũ tương dược còn có thể là đa 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 chế phẩm phức tạp như vậy thường đem lại một số lợi thế nhất định mà các nhũ tương hai pha đơn giản không có. Đa nhũ tương trong đó các giọt dầu đơn lẻ của nhũ tương o/w kèm theo các giọt nước

nhỏ tạo thành nhũ tương w/o/w. Tương tự hệ giọt dầu kèm theo trong các hạt cầu chứa nước được ổn định trong pha dầu liên tục tạo thành nhũ tương o/w/o.

Các nhũ tương được đặc trưng bởi tính ổn định nhiệt động thấp hoặc không có tính ổn định nhiệt động. Thông thường, pha được phân tán hoặc không liên tục của nhũ tương được phân tán tốt vào bên ngoài hoặc pha liên tục và được giữ ở dạng này thông qua các phương tiện là chất nhũ hóa hoặc độ nhớt của chế phẩm. Một trong các pha của nhũ tương có thể là bán rắn hoặc rắn, như trường hợp của thuốc mỡ và kem kiểu nhũ tương. Cách khác để làm ổn định các nhũ tương kéo theo việc sử dụng chất nhũ hóa mà có thể được kết hợp vào trong một trong các pha của nhũ tương. Chất nhũ hóa có thể được phân loại một cách rộng rãi thành bốn mục: các chất hoạt tính bề mặt tổng hợp, chất nhũ hóa có trong tự nhiên, bazơ hấp thụ, và các chất rắn được phân tán đồng đều (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 199).

Các chất hoạt tính bề mặt tổng hợp, còn gọi là các tác nhân hoạt tính bề mặt, được thấy là có khả năng áp dụng rộng rãi trong điều chế 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, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 285; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, 1988, tập 1, trang 199). Các chất hoạt tính bề mặt thường là lưỡng phần và bao gồm phần ưa nước và phần kỵ nước. Tỷ lệ giữa bản chất ưa nước với kỵ nước của chất hoạt tính bề mặt được gọi là cân bằng ưa nước/ưa ẩm (HLB) và là công cụ có giá trị trong phân loại và lựa chọn các chất hoạt tính bề mặt để điều chế các chế phẩm. Các chất hoạt tính bề mặt có thể được phân loại vào các nhóm 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, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 285).

Chất nhũ hóa có trong tự nhiên được sử dụng trong chế phẩm nhũ tương bao gồm lanolin, sáp ong, phosphatit, lexithin và keo. Bazơ hấp thụ có các tính chất ưa nước sao cho chúng có thể hút nước để tạo ra các nhũ tương w/o mà vẫn giữ được tính đồng nhất bán rắn của chúng, như lanolin khan và petrolatum ưa nước. Các chất rắn được chia đều cũng được sử dụng như các chất nhũ hóa tốt đặc biệt là khi kết hợp với các chất hoạt tính bề mặt và trong chế phẩm nhớt. Các chất này bao gồm các chất rắn vô cơ phân cực, như hydroxit kim loại nặng, đất sét không phồng như bentonit, atapulgit, hectorit, cao lanh, montmorilonit, chất keo nhôm silicat và chất keo magie nhôm silicat, các chất màu và các chất rắn không phân cực như cacbon hoặc glyxeryl tristearat.

Nhiều loại vật liệu không nhũ hóa cũng bao gồm trong chế phẩm nhũ tương và đóng góp vào các tính chất của các nhũ tương. Các chất này bao gồm chất béo, dầu, sáp, axit béo, rượu béo, este béo, chất giữ ẩm, chất keo ưa nước, các chất bảo quản và chất chống oxy hóa (Block, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 335; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 199).

Chất keo ưa nước hoặc keo hydro bao gồm gôm có trong tự nhiên và polyme tổng hợp như polysacarit (ví dụ, acaxia, aga, axit alginic, carageenan, gôm guar, gôm karaya, và tragacanh), dẫn xuất xenluloza (ví dụ, carboxymetylxenluloza và carboxypropylxenluloza), và polyme tổng hợp (ví dụ, carbome, xenluloza ete, và carboxyvinyl polyme). Các chất này phân tán hoặc trương nở trong nước để tạo ra các dung dịch keo làm ổn định các nhũ tương bằng cách tạo ra các màng phân cách khỏe xung quanh các giọt pha phân tán và bằng cách làm tăng độ nhớt của pha bên ngoài.

Do các nhũ tương thường chứa một số thành phần như hydrat cacbon, protein,

sterol và phosphatit mà có thể sẵn sàng hỗ trợ sự tăng trưởng của các vi sinh vật, các chế phẩm này thường kết hợp các chất bảo quản. Các chất bảo quản thông dụng có trong các chế phẩm nhũ tương bao gồm metyl paraben, propyl paraben, các muối amoni bậc bốn, benzalkoni clorua, este của axit p-hydroxybenzoic, và axit boric. Chất chống oxy hóa cũng thường được thêm vào chế phẩm nhũ tương nhằm ngăn chặn sự hư hỏng của chế phẩm đó. Chất chống oxy hóa được sử dụng có thể là chất chống muội gốc tự do như tocopherol, alkyl galat, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, hoặc các tác nhân khử như axit ascorbic và natri metabisulfua, và chất chống oxy hóa hiệp đồng như axit xitric, axit tartric, và lexithin.

Việc dùng chế phẩm nhũ tương qua đường ngoài da, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa và phương pháp 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, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 199). Các chế phẩm nhũ tương để phân phối qua đường miệng đã được sử dụng rất rộng rãi bởi sự đơn giản của chế phẩm, cũng như hiệu quả theo góc độ hấp thụ và sinh khả dụng (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 245; Idson, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 199). Thuốc nhuận tràng gốc dầu khoáng, các vitamin tan trong dầu và chế phẩm dinh dưỡng nhiều chất béo là một trong các vật liệu mà đã thường được sử dụng qua đường miệng dưới dạng các nhũ tương dầu trong nước.

ii. Các vi nhũ tương

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm của các ARNi và axit nucleic được phối trộn dưới dạng các vi nhũ tương. Vi nhũ tương có thể được định nghĩa là hệ thống

gồm nước, dầu và lưỡng phần mà là một dung dịch lỏng đẳng hướng quang và ổn định nhiệt động (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 245). Thường thì các vi nhũ tương là các hệ thống được điều chế bằng cách đầu tiên phân tán dầu trong dung dịch chất hoạt tính 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 tạo ra hệ thống trong suốt. Do đó, các vi nhũ tương cũng được mô tả dưới dạng các dạng phân tán rõ ràng về mặt đẳng hướng, ổn định về mặt nhiệt động của hai chất lỏng không thể trộn lẫn mà được làm ổn định bởi các màng phân cách của các phân tử có hoạt tính bề mặt (Leung and 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 việc kết hợp ba đến năm thành phần mà bao gồm dầu, nước, chất hoạt tính bề mặt, đồng chất hoạt tính bề mặt và chất điện giải. Việc vi nhũ tương là loại nước-trong-dầu (w/o) hay dầu-trong-nước (o/w) là phụ thuộc vào các tính chất của dầu và chất hoạt tính bề mặt được sử dụng và vào cấu trúc và hình dạng gói của các đầu cực và các đuôi hydrocacbon của các phân tử chất hoạt tính bề mặt (Schott, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1985, p. 271).

Các phương pháp tiếp cận hiện tượng sử dụng sơ đồ pha đã được nghiên cứu rộng rãi và thu được kiến thức toàn diện, với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, về cách để tạo ra các vi nhũ tương (xem ví dụ, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y, tập 1, trang 245; Block, trong Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Tái bản), 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 chế phẩm chứa các giọt ổn định nhiệt động mà được tạo ra một cách tự phát.

Các chất hoạt tính bề mặt được sử dụng trong điều chế các vi nhũ tương bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất hoạt tính bề mặt ion, các chất hoạt tính bề mặt không ion, Brij 96, polyoxyetylen oleyl ete, polyglyxerol axit béo este, tetraglyxerol monolaurat (ML310), tetraglyxerol monooleat (MO310), hexaglyxerol monooleat (PO310), hexaglyxerol pentaoleat (PO500), decaglyxerol monocaprat (MCA750), decaglyxerol monooleat (MO750), decaglyxerol sequioleat (SO750), decaglyxerol decaoleat (DAO750), một mình hoặc kết hợp với các đồng chất hoạt tính bề mặt. Đồng chất hoạt tính bề mặt, thường là rượu mạch ngắn như etanol, 1-propanol, và 1-butanol, có tác dụng làm tăng tính chảy lỏng mặt phân cách bằng việc thâm nhập vào màng chất hoạt tính bề mặt và kết quả là tạo ra màng rối loạn nhờ khoảng trống tạo ra giữa các phân tử chất hoạt tính bề mặt. Tuy nhiên, các vi nhũ tương có thể được điều chế mà không sử dụng các đồng chất hoạt tính bề mặt và các hệ vi nhũ tương tự nhũ tương hóa không chứa rượu được biết đến trong lĩnh vực. Pha nước có thể thường là, nhưng không giới hạn ở, nước, dung dịch có nước của thuốc, glyxerol, PEG300, PEG400, polyglyxerol, propylen glycol, và dẫn xuất của etylen glycol. Pha dầu có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vật liệu như Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, este của axit béo, (C8-C12) mono, di, và tri-glyxerit chuỗi trung bình, este của axit béo glyxeryl được polyglycol hóa, rượu béo, glyxerit được polyglycol hóa, C8-C10 glyxerit bão hòa được polyglycol hóa, dầu thực vật và dầu silicon.

Các vi nhũ tương đặc biệt được ưa thích từ quan điểm hòa tan thuốc và tăng sự hấp thụ của thuốc. Các vi nhũ tương gốc lipit (cả o/w và w/o) đã được đề xuất để tăng tính sinh khả dụng đường uống của thuốc, bao gồm peptit (xem ví dụ, Patent Mỹ số 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*, 1993, 13, 205). Các vi nhũ tương đem lại các lợi thế về việc cải thiện độ hòa tan thuốc, bảo vệ

thuốc khỏi quá trình thủy phân do enzym, có khả năng làm tăng sự hấp thụ thuốc do sự thay đổi về tính chảy lỏng và tính thấm qua màng mà chất hoạt tính bề mặt gây ra, dễ điều chế, dễ sử dụng qua đường miệng hơn là liều dùng dạng rắn, cải thiện hoạt lực lâm sàng, và giảm độ độc (xem ví dụ, Patent 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 thì các vi nhũ tương có thể hình thành một cách tự phát khi các thành phần của chúng được đưa lại nhau ở nhiệt độ môi trường. Điều này có thể đặc biệt có lợi khi bào chế thuốc không bền nhiệt, peptit hoặc ARNi. Các vi nhũ tương cũng có hiệu quả trong phân phối qua da các thành phần hoạt tính trong cả hai ứng dụng là mỹ phẩm và dược phẩm. Kỳ vọng là chế phẩm vi nhũ tương và chế phẩm theo sáng chế sẽ tạo điều kiện cho việc tăng sự hấp thụ toàn thân của các ARNi và axit nucleic từ dải dạ dày-ruột, cũng như cải thiện sự hấp thu tế bào khu vực của các ARNi và axit nucleic.

Các vi nhũ tương theo sáng chế còn có thể chứa các thành phần bổ sung và các chất phụ gia như sorbitan monostearat (Grill 3), Labrasol, và chất tăng cường thẩm thấu để cải thiện tính chất của chế phẩm và để tăng cường sự hấp thụ của các ARNi và axit nucleic theo sáng chế. Chất tăng cường thẩm thấu được sử dụng trong các vi nhũ tương theo sáng chế có thể được phân loại là thuộc một trong năm mục lớn--các chất hoạt tính bề mặt, axit béo, các muối mật, các chất chelat hóa, và các chất bất hoạt bề mặt không chelat hóa (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Mỗi nhóm này đã được đề cập ở trên.

iii. Vi hạt

Tác nhân ARNi theo sáng chế có thể được kết hợp vào hạt, ví dụ, vi hạt. Vi hạt có thể được tạo ra bằng cách phun sấy, nhưng có thể cũng được tạo ra bởi phương pháp khác bao gồm làm khô lạnh, bốc hơi, sấy tầng chất lỏng, sấy chân không, hoặc kết hợp 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

khác nhau để tác động đến hiệu quả phân phối của axit nucleic, đặc biệt là các ARNi, đến 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 thuốc tan trong lipit hoặc thuốc ưa ẩm là có thể vượt qua màng tế bào. Đã có các phát hiện rằng ngay cả các thuốc không ưa ẩm cũng có thể vượt qua màng tế bào nếu màng cần vượt qua đó được xử lý với chất tăng cường thẩm thấu. Ngoài việc hỗ trợ lan truyền các thuốc không ưa ẩm vượt qua màng tế bào, các chất tăng cường thẩm thấu cũng tăng cường độ thẩm thấu của các thuốc ưa ẩm.

Chất tăng cường thẩm thấu có thể được phân loại là thuộc một trong năm mục lớn, cụ thể là, các chất hoạt tính bề mặt, axit béo, các muối mật, các chất chelat hóa, và các chất bất hoạt 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, p.92). Mỗi nhóm nêu trên của các chất tăng cường thẩm thấu này được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Chất hoạt tính bề mặt (hoặc "tác nhân hoạt tính bề mặt") là các thực thể hóa học mà, khi tan trong dung dịch có nước, làm giảm sự căng bề mặt của dung dịch hoặc sức căng mặt phân cách giữa dung dịch có nước và một chất lỏng khác, với kết quả là sự hấp thụ của ARNi thông qua màng nhầy được tăng cường. Ngoài các 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, p.92); và các nhũ tương hóa perflo, như FC-43. Takahashi *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Nhiều loại axit béo và dẫn xuất của chúng hoạt động như các chất tăng cường thẩm thấu bao gồm, ví dụ, axit oleic, axit lauric, axit capric (axit n-decanoic), axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit linoleic, axit linolenic, dicaprat, tricaprat, monoolein (1-monooleoyl-rac-glyxerol), dilaurin, axit caprylic, axit arachidonic, glyxerol 1-monocaprat, 1-dodexylazaxycloheptan-2-on, axylcarnitin, axylcholin, C_{1-20} alkyl este của chúng (ví dụ, metyl, isopropyl và t-butyl), và mono- và di-glyxerit của

chúng (cụ thể 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, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol*, 1992, 44, 651-654).

Vai trò sinh lý học của mật bao gồm tạo điều kiện thuận lợi cho sự phân tán và hấp thụ của các lipit và các vitamin hòa 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, pp. 934-935). Nhiều loại muối mật tự nhiên, và dẫn xuất tổng hợp của chúng, hoạt động như chất tăng cường thẩm thấu. Do đó thuật ngữ "các muối mật" bao gồm bất kỳ các thành phần có trong tự nhiên của mật cũng như bất kỳ các chất dẫn xuất tổng hợp của chúng. Các muối mật thích hợp bao gồm, ví dụ, axit cholic (hoặc muối natri, natri cholat dược dụng của nó), axit dehydrocholic (natri dehydrocholat), axit deoxycholic (natri deoxycholat), axit glucholic (natri glucholat), glycholic (natri glycocholat), axit glycodeoxycholic (natri glycodeoxycholat), axit taurocholic (natri taurocholat), axit taurodeoxycholic (natri taurodeoxycholat), axit chenodeoxycholic (natri chenodeoxycholat), axit ursodeoxycholic (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, trang 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 liên quan đến sáng chế, có thể được định nghĩa là hợp chất mà loại bỏ ion kim loại từ dung dịch bằng cách tạo thành các phức với

chúng, với kết quả là sự hấp thụ của các ARNi thông qua màng nhầy được tăng cường. Liên quan đến việc sử dụng chúng như chất tăng cường thẩm thấu trong sáng chế, các chất chelat hóa có thêm lợi thế này cũng nhằm làm chất ức chế ADNaza, do hầu hết ADN nucleaza đặc trưng cần ion kim loại hóa trị hai để xúc tác và do đó bị ức chế bởi các chất chelat hóa (Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339). Các chất chelat hóa thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở dinatri etylendiamintetraaxetat (EDTA), axit xitric, salixylat (ví dụ, natri salixylat, 5-metoxysalixylat và homovanilat), dẫn xuất N-axyl của colagen, dẫn xuất laureth-9 và N-amino axyl của beta-dixeton (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, trang 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, các hợp chất tăng cường thẩm thấu không chelat hóa bất hoạt bề mặt có thể được định nghĩa là các hợp chất thể hiện hoạt tính không rõ ràng như các chất chelat hóa hoặc như các chất hoạt tính bề mặt nhưng dù sao cũng vẫn tăng cường sự hấp thụ của các ARNi qua niêm mạc dinh dưỡng (xem ví dụ, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33). Chất tăng cường thẩm thấu thuộc nhóm này bao gồm, ví dụ, các urê mạch vòng không no, dẫn xuất 1-alkyl- và 1-alkenylazaxyclo-alkanon (Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, trang 92); và các tác nhân kháng viêm không phải steroit như natri diclofenac, indometaxin và phenylbutazon (Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol*, 1987, 39, 621-626).

Các tác nhân mà tăng sự hấp thu của các ARNi ở cấp độ tế bào cũng có thể được bổ sung vào dược phẩm và các chế phẩm khác theo sáng chế. Ví dụ, các lipit cation, như lipofectin (Junichi *et al.*, Patent Mỹ Số 5,705,188), dẫn xuất glyxerol cation, và các phân tử polycation, như polylysin (Lollo *et al.*, đơn PCT WO 97/30731), cũng được biết đến là tăng cường sự hấp thu tế bào của các dsARN. Các ví dụ của các chất phản ứng chuyển

nhiễm sẵn 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), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), chất phản ứng chuyển nhiễm X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland), chất phản ứng chuyển nhiễm DOTAP Liposomal (Grenzacherstrasse, Switzerland), DOSPER Liposomal (Grenzacherstrasse, Switzerland), hoặc Fugene (Grenzacherstrasse, Switzerland), chất phản ứng Transfectam® (Promega; Madison, WI), chất phản ứng chuyển nhiễm 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 chuyển nhiễm TransPass[a] D1 (New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; San Diego, CA, USA), chất phản ứng chuyển nhiễm PerFectin (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng chuyển nhiễm NeuroPORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng chuyển nhiễm GenePORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng chuyển nhiễm GenePORTER 2 (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng chuyển nhiễm xytofectin (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng chuyển nhiễm BaculoPORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), chất phản ứng chuyển nhiễm TroganPORTER™ (Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR (B-Bridge Intearntional; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR (B-Bridge Intearntional; Mountain View, CA, USA), hoặc HiFect™ (B-Bridge Intearntional, Mountain View, CA, USA), bên cạnh các chất khác.

Các chất khác có thể được sử dụng để tăng cường sự thẩm thấu của axit nucleic

được sử dụng, bao gồm glycol như etylen glycol và propylen glycol, pyrol như 2-pyrol, azon, và terpen như limonen và menton.

v. Chất mang

Một số dược phẩm theo sáng chế cũng kết hợp với hợp chất mang trong công thức. Như được sử dụng ở đây, "hợp chất mang" hoặc "chất mang" có thể là axit nucleic, hoặc chất tương tự mà trơ (cụ thể là, không có hoạt tính sinh học về bản chất) nhưng được công nhận là axit nucleic bởi các quá trình *in vivo* mà làm giảm tính sinh khả dụng của axit nucleic có hoạt tính sinh học bằng cách, ví dụ, làm thoái biến axit nucleic có hoạt tính sinh học hoặc thúc đẩy loại bỏ nó khỏi hệ tuần hoàn Việc dùng đồng thời axit nucleic và hợp chất mang, phổ biến là với lượng dư của chất mang, có thể dẫn đến việc giảm đáng kể lượng axit nucleic được thu hồi trong gan, thận hoặc phần chứa ngoài tuần hoàn, được cho là do sự cạnh tranh giữa các hợp chất mang và axit nucleic đối với thụ thể chung. Ví dụ, sự thu hồi một phần dsARN phosphothioat tại mô gan có thể bị giảm khi nó được sử dụng chung với axit polyinosinic, dextran sunfat, axit polyxytidic hoặc axit 4-axetamido-4'isothioxyano-stilben-2,2'-disulfonic (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, "chất mang dược" hoặc "tá dược" là dung môi dược dụng, tác nhân tạo huyền phù hoặc chất dẫn thuốc trơ về mặt dược lý khác để phân phối một hoặc nhiều axit nucleic vào động vật. Tá dược có thể ở dạng lỏng hoặc rắn và được lựa chọn, với cách sử dụng đã được lên kế hoạch trong đầu, để đáp ứng được phần lớn mong muốn, nhất quán, *v.v*, khi được kết hợp với axit nucleic và các thành phần khác của dược phẩm cho trước. Các chất mang dược điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tác nhân liên kết (ví dụ, tinh bột ngô được gelatin hóa trước, polyvinylpyrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, *v.v.*); các chất độn (ví dụ, lactoza và các đường khác, xenluloza vi tinh thể, pectin, gelatin, canxi sunfat, etyl xenluloza, polyacrylat hoặc canxi hydro phosphat, *v.v.*); các chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, silica, chất keo silicon dioxit, axit stearic, stearat kim loại, các dầu thực

vật được hydro hóa, tinh bột ngô, polyetylen glycol, natri benzoat, natri axetat, *v.v.*); chất phân rã (ví dụ, tinh bột, natri tinh bột glycolat, *v.v.*); và các tác nhân làm ẩm (ví dụ, natri lauryl sulphat, *v.v*).

Các tá dược hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng thích hợp với việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa mà không phản ứng độc với axit nucleic cũng có thể được sử dụng để bào chế các chế phẩm theo sáng chế. Các chất mang dược dụng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, dung dịch muối, rượu, polyetylen glycol, gelatin, lactoza, amylaza, magie stearat, bột talc, axit silixic, parafin nhớt, hydroxymetylxenluloza, polyvinylpyrolidon và các chất tương tự.

Chế phẩm để sử dụng axit nucleic cục bộ có thể bao gồm dung dịch chứa nước tiệt trùng hoặc không tiệt trùng, dung dịch không chứa nước trong các dung môi phổ biến như rượu, hoặc dung dịch của axit nucleic trong bazơ dầu lỏng hoặc rắn. Các dung dịch này cũng có thể chứa chất đệm, chất pha loãng và các chất phụ gia thích hợp khác. Các tá dược hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng thích hợp với việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa mà không phản ứng độc hại với axit nucleic có thể được sử dụng.

Các tá dược dược dụng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, dung dịch muối, rượu, polyetylen glycol, gelatin, lactoza, amyloza, magie stearat, bột talc, axit silixic, parafin nhớt, hydroxymetylxenluloza, polyvinylpyrolidon 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 thể chứa thêm các vật liệu hoạt dược tương thích bổ sung 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 vật liệu bổ sung hữu dụng trong việc phối trộn vật lý các dạng liều lượng khác nhau của chế phẩm theo sáng chế, như là thuốc nhuộm, các tác nhân tạo hương vị, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, các chất làm mờ, các chất làm đặc và chất

ổn định. Tuy nhiên, các vật liệu đó, khi được thêm vào, không nên can thiệp quá mức vào các hoạt tính sinh học của các thành phần chế phẩm theo sáng chế. Các chế phẩm này có thể được khử trùng và, nếu muốn, trộn với các tác nhân phụ trợ, ví dụ, chất bôi trơn, chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, muối để tác động đến áp suất thẩm lọc, chất đệm, phẩm màu, gia vị và/hoặc chất thơm và các chất tương tự mà không tương tác gây hại đến (các) axit nucleic trong chế phẩm này.

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 dextran. Huyền phù còn có thể chứa chất ổn định.

Theo một số phương án, các dược phẩm được mô tả theo sáng chế bao gồm (a) một hoặc nhiều hợp chất ARNi và (b) một hoặc nhiều tác nhân mà hoạt động bằng cơ chế không ARNi và hữu dụng trong việc điều trị rối loạn chảy máu. Ví dụ cho các tác nhân trên bao gồm nhưng không giới hạn ở tác nhân chống viêm, tác nhân chống nhiễm mỡ, tác nhân chống virut, và/hoặc tác nhân chống xơ hóa. Ngoài ra, các chất khác thường được sử dụng để bảo vệ gan, như silymarin, cũng có thể được sử dụng kết hợp với *ARNi* được mô tả ở đây. Các tác nhân khác hữu dụng để điều trị các bệnh về gan bao gồm chất ức chế telbivudin, entecavir, và proteaza như telaprevir và các chất khác được bộc lộ trong, ví dụ, Tung *et al.*, Các công bố đơn Mỹ số 2005/0148548, 2004/0167116, và 2003/0144217; và trong Hale *et al.*, Công bố đơn Mỹ số 2004/0127488.

Độ độc và hiệu quả điều trị của các hợp chất trên có thể được xác định bởi các thủ tục dược tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thử nghiệm, ví dụ, để xác định LD50 (liều gây chết đối với 50% quần thể) và ED50 (liều có hiệu quả chữa bệnh đối với 50% quần thể). Tỷ lệ liều lượng giữa độ độc và hiệu quả 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 ưu tiên.

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 khoảng liều lượng sử dụng cho con người. Liều lượng của các chế phẩm được mô tả ở đây trong sáng chế thường nằm trong khoảng nồng độ

tuần hoàn mà bao gồm ED50 ít độc hoặc không có độc. Liều lượng này có thể thay đổi trong phạm vi này phụ thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng và đường sử dụng chúng. Đối với bất kỳ hợp chất nào được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế, liều cho tác dụng chữa bệnh có thể được ước tính ngay từ đầu với các thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Liều có thể được xây dựng ở các mô hình 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, đạt được nồng độ polypeptit giảm) mà bao gồm IC_{50} (tức là, nồng độ của hợp chất thử nghiệm mà đạt được sự ức chế nửa cực đại các triệu chứng) như được xác định trong nuôi cấy tế bào. Các thông tin trên có thể được 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 chúng, như mô tả ở trên, các ARNi mô tả theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các tác nhân đã biết khác hiệu quả trong việc điều trị các quá trình gây bệnh do bệnh quá tải sắt và mà có thể được điều trị bằng cách ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6. Trong bất kỳ trường hợp nào, bác sĩ điều trị có thể điều chỉnh lượng và thời gian sử dụng ARNi dựa trên các kết quả quan sát được nhờ sử dụng các phương pháp xác định độ hiệu nghiệm chuẩn được biết đến trong lĩnh vực hoặc được mô tả trong tài liệu này.

V. Các phương pháp ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6

Sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 (matriptaza-2) ở tế bào. Phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi sợi đôi, với lượng có hiệu quả để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào, nhờ đó ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào.

Việc cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi sợi đôi có thể được thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo*. Việc cho tế bào tiếp xúc *in vivo* với tác nhân ARNi bao gồm cho tế bào hoặc nhóm tế bào ở đối tượng, ví dụ, đối tượng người, tiếp xúc với tác nhân ARNi. Tổ hợp của phương pháp tiếp xúc *in vitro* và *in vivo* là cũng có thể có. Sự tiếp xúc có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp, như bàn đến ở trên. Hơn nữa, việc cho tế bào tiếp xúc có thể

được hoàn thành thông qua phối tử nhắm đích, bao gồm bất kỳ phối tử nào được mô tả ở đây hoặc được biết đến trong lĩnh vực. Theo các phương án được ưu tiên, phối tử nhắm đích là gốc hydrat cacbon, ví dụ, phối tử $GalNAc_3$, hoặc bất kỳ phối tử nào khác định hướng tác nhân ARNi đến vị trí mong muốn, ví dụ, gan của đối tượng.

Thuật ngữ "ức chế", như được sử dụng ở đây, được sử dụng hoán đổi với "làm giảm", "làm câm", "giảm điều hòa" và các thuật ngữ tương tự khác, và bao gồm mức độ ức chế bất kỳ.

Cụm từ "ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6" được hiểu là chỉ việc ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bất kỳ (như, ví dụ, gen TMPRSS6 của chuột nhắt, gen TMPRSS6 của chuột cống, gen TMPRSS6 của khỉ, hoặc gen TMPRSS6 của người) cũng như các biến thể hoặc đột biến của gen TMPRSS6. Do đó, gen TMPRSS6 có thể là gen TMPRSS6 kiểu dại, gen TMPRSS6 đột biến, hoặc gen TMPRSS6 chuyển gen trong ngữ cảnh tế bào, nhóm tế bào hoặc sinh vật được thao tác di truyền.

"Ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6" bao gồm mức độ ức chế bất kỳ gen TMPRSS6, ví dụ, ít nhất kìm hãm một phần sự biểu hiện của gen TMPRSS6. Sự biểu hiện của gen TMPRSS6 có thể được đánh giá dựa trên mức độ, hoặc sự thay đổi mức độ, của biến số bất kỳ có liên quan đến sự biểu hiện của gen TMPRSS6, ví dụ, mức mARN TMPRSS6, mức protein TMPRSS6, hoặc mức lipit. Mức này có thể được đánh giá trong một tế bào riêng biệt hoặc trong một nhóm tế bào, bao gồm, ví dụ, mẫu được lấy từ đối tượng.

Sự ức chế có thể được đánh giá bởi sự giảm mức tương đối hoặc tuyệt đối của một hoặc nhiều biến số mà có liên quan đến sự biểu hiện của TMPRSS6 so với mức đối chứng. Mức đối chứng có thể là bất kỳ loại nào của mức đối chứng được sử dụng trong lĩnh vực, ví dụ, mức nền trước khi dùng thuốc, hoặc mức được xác định từ đối tượng, tế bào, hoặc mẫu tương tự chưa được xử lý hoặc được xử lý bằng đối chứng (như, ví dụ đối chứng chỉ có chất đệm hoặc đối chứng tác nhân bất hoạt.

Theo một số phương án của phương pháp theo sáng chế, sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bị ức chế ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 15%, ít nhất

khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 35%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 45%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 55%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%. ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99%.

Sự ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 có thể được biểu thị bằng cách làm giảm lượng mARN được biểu hiện bởi tế bào hoặc nhóm tế bào thứ nhất (các tế bào này có thể có mặt, ví dụ, trong mẫu lấy từ đối tượng) trong đó gen TMPRSS6 này được phiên mã và đã được xử lý (ví dụ, bằng cách cho tế bào hoặc các tế bào này tiếp xúc với tác nhân ARNi theo sáng chế, hoặc bằng cách dùng tác nhân ARNi theo sáng chế cho đối tượng mà các tế bào này có mặt trong đó) sao cho sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bị ức chế, như so với tế bào hoặc nhóm tế bào thứ hai gần như giống hệt tế bào hoặc nhóm tế bào thứ nhất nhưng không được xử lý như vậy ((các) tế bào đối chứng). Theo các phương án được ưu tiên, sự ức chế được đánh giá thông qua mức độ biểu hiện của mARN trong các tế bào được xử lý dưới dạng phần trăm của mức mARN trong các tế bào đối chứng, sử dụng công thức sau:

$$\frac{\text{(mARN trong tế bào đối chứng)} - \text{(mARN trong tế bào được điều trị)}}{\text{(mARN trong tế bào đối chứng)}} \cdot 100\%$$

Theo cách khác, việc ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 có thể được đánh giá theo sự giảm thông số liên quan về mặt chức năng với sự biểu hiện gen TMPRSS6, ví dụ, sự biểu hiện protein TMPRSS6, sự biểu hiện gen hoặc protein hepxidin, hoặc mức sắt trong mô hoặc huyết thanh. Việc làm câm gen TMPRSS6 có thể được xác định ở tế bào bất kỳ biểu hiện TMPRSS6, về cấu tạo hoặc bằng cách thiết kế bộ gen, và bằng thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Gan là vị trí chính biểu hiện TMPRSS6. Các vị trí biểu hiện đáng kể khác là thận và dạ con.

Việc ức chế sự biểu hiện của protein TMPRSS6 có thể được biểu thị bằng sự giảm mức protein TMPRSS6 được biểu hiện bằng tế bào hoặc nhóm tế bào (ví dụ, mức protein

được biểu hiện trong mẫu được lấy từ đối tượng). Như đã giải thích ở trên cho việc đánh giá sự ức chế biểu hiện mARN, tương tự, sự ức chế mức độ biểu hiện của protein trong tế bào hoặc nhóm tế bào đã được điều trị có thể được thể hiện một cách tương tự dưới dạng phần trăm của mức protein trong tế bào hoặc nhóm tế bào đối chứng.

Tế bào hoặc nhóm tế bào đối chứng mà có thể được sử dụng để đánh giá mức ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bao gồm tế bào hoặc nhóm tế bào chưa được cho tiếp xúc với tác nhân ARNi theo sáng chế. Ví dụ, tế bào hoặc nhóm tế bào đối chứng có thể được lấy từ từng đối tượng (ví dụ, đối tượng là người hoặc động vật) trước khi điều trị cho đối tượng bằng tác nhân ARNi.

Mức mARN TMPRSS6 mà được biểu hiện bởi tế bào hoặc nhóm tế bào có thể được xác định nhờ sử dụng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để đánh giá sự biểu hiện mARN. Theo một phương án, mức biểu hiện của TMPRSS6 trong mẫu được xác định bằng cách phát hiện polynucleotit được phiên mã, hoặc phần của nó, ví dụ, mARN của gen TMPRSS6. ARN có thể được tách từ các tế bào bằng cách sử dụng kỹ thuật tách ARN bao gồm, ví dụ, sử dụng phương pháp tách axit phenol/guanidin isotioxyanat (ARNzol B; Biogenesis), bộ kit điều chế ARN RNeasy (Qiagen) hoặc PAXgene (PreAnalytix, Thụy Sỹ). Các dạng thử nghiệm điển hình sử dụng phép lai axit ribonucleic bao gồm các thử nghiệm hạt nhân liên tục, RT-PCR, các thử nghiệm bảo vệ RNaza (Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 12:7035), thẩm tách Northern, lai hóa *in situ*, và phân tích vi mảng.

Theo một phương án, mức biểu hiện của TMPRSS6 được xác định nhờ sử dụng mẫu dò axit nucleic. Thuật ngữ "mẫu dò", như được sử dụng ở đây, chỉ phân tử bất kỳ mà có thể liên kết có chọn lọc với TMPRSS6 đặc hiệu. Mẫu dò có thể được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hoặc thu được từ các chế phẩm sinh học thích hợp. Các mẫu dò có thể được thiết kế đặc biệt để được đánh dấu. Các ví dụ của các phân tử có thể được sử dụng như mẫu dò, bao gồm nhưng không giới hạn ARN, ADN, protein, các kháng thể, và các phân tử hữu cơ.

mARN được phân lập có thể được sử dụng trong các thử nghiệm lai hoặc khuyếch

đại mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thẩm tách Southern hoặc Northern, phân tích phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) và mảng mẫu dò. Một phương pháp để xác định mức mARN bao gồm việc cho mARN phân lập được này tiếp xúc với phân tử axit nucleic (mẫu dò) mà có thể lai với mARN TMPRSS6. Theo một phương án, mARN được giữ cố định trên một mặt phẳng rắn và cho tiếp xúc với mẫu dò, ví dụ bằng cách chạy mARN được phân lập này trên agaroza gel và chuyển mARN từ gel đó tới màng, như nitroxenluloza. Theo một phương án khác, (các) mẫu dò được gắn cố định trên một mặt phẳng rắn và mARN được cho tiếp xúc với (các) mẫu dò đó, ví dụ, trong mảng chíp gen Affymetrix. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng biến đổi thích hợp phương pháp phát hiện mARN đã biết để sử dụng trong việc xác định mức mARN TMPRSS6.

Phương pháp khác để xác định mức biểu hiện của TMPRSS6 trong mẫu bao gồm quy trình khuếch đại axit nucleic và/hoặc enzym phiên mã ngược (để tạo ra cADN) của mARN ví dụ trong mẫu này, ví dụ, bằng RT-PCR (phương án thử nghiệm nêu trong Mullis, 1987, Patent Mỹ Số 4,683,202), phản ứng chuỗi ligaza (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), sao chép trình tự tự duy trì (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), hệ khuếch đại bản phiên mã (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-Beta Replicaza (Lizardi *et al.*. (1988) *Bio/Technology* 6:1197), sao chép kiểu vòng tròn lăn (Lizardi et al., Patent Mỹ Số 5,854,033) hoặc bất kỳ phương pháp khuếch đại axit nucleic nào, sau đó đến quy trình phát hiện các phân tử bị khuếch đại bằng cách sử dụng kỹ thuật được biết đến rộng rãi đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các sơ đồ phát hiện này đặc biệt hữu dụng cho việc phát hiện các phân tử axit nucleic nếu các phân tử đó xuất hiện với số lượng rất ít. Theo các khía cạnh cụ thể của sáng chế, mức biểu hiện của TMPRSS6 được xác định bằng RT-PCR sinh huỳnh quang định lượng (tức là, Hệ TaqMan™).

Các mức biểu hiện của mARN TMPRSS6 có thể được theo dõi nhờ sử dụng phép thẩm tách màng (như được sử dụng trong phân tích lai như thẩm tách Northern, thẩm tách Southern, thẩm tách điểm, và dạng tương tự), hoặc vi giếng, ống mẫu, gel, hạt hoặc

sợi (hoặc giá thể rắn bất kỳ chứa axit nucleic bám vào). Xem Patent Mỹ Số 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 và 5,445,934, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Việc xác định mức biểu hiện của TMPRSS6 có thể còn bao gồm việc sử dụng các mẫu dò axit nucleic trong dung dịch.

Theo các phương án được ưu tiên, mức độ biểu hiện của mARN được đánh giá bằng cách sử dụng thí nghiệm ADN nhánh hoặc bằng kỹ thuật PCR thời gian thực (qPCR). Việc sử dụng các phương pháp này được mô tả và lấy ví dụ trong các Ví dụ ở đây.

Mức biểu hiện protein TMPRSS6 có thể được xác định nhờ sử dụng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để đo mức protein. Các phương pháp đó bao gồm, ví dụ, điện di, điện di mao mạch, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lớp mỏng (TLC), sắc ký siêu khuếch tán, các phản ứng precipitin chất lỏng hoặc gel, hấp thụ quang phổ, thử nghiệm đo màu, thử nghiệm đo quang phổ, đếm tế bào theo dòng, khuyếch tán miễn dịch (đơn hoặc đôi), phản ứng miễn dịch điện di, thẩm tách Western, miễn dịch phóng xạ (RIA), thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA), thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, thử nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang, và dạng tương tự.

Thuật ngữ "mẫu" như được sử dụng ở đây đề cập đến tập hợp các dịch thể, tế bào hoặc mô tương tự nhau được phân lập khỏi đối tượng cũng như các dịch thể, tế bào hoặc mô hiện ở trên đối tượng. Ví dụ cho dịch thể sinh học bao gồm máu, huyết thanh và nước ối, huyết tương, bạch huyết, nước tiểu, dịch não tủy, nước bọt, tuyến lệ, và dạng tương tự. Mẫu mô có thể bao gồm mẫu từ các mẫu mô, bộ phận hoặc các vùng được chọn. Ví dụ, các mẫu có thể được lấy từ các bộ phận cụ thể, một phần của các bộ phận đó, hoặc dịch thể hoặc tế bào của các bộ phận đó. Theo một số phương án nhất định, các mẫu có thể được lấy từ gan (ví dụ, toàn bộ gan hoặc một số đoạn của gan hoặc một số loại tế bào trong gan, như, ví dụ, tế bào gan). Theo các phương án được ưu tiên, "mẫu lấy từ đối tượng" chỉ máu hoặc huyết tương được rút ra từ đối tượng. Theo các phương án khác, "mẫu lấy từ đối tượng" chỉ mô gan được lấy từ đối tượng.

Theo một số phương án của phương pháp theo sáng chế, tác nhân ARNi được sử

dụng cho đối tượng sao cho tác nhân ARNi này được phân phối đến vị trí cụ thể trong đối tượng. Mức ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 có thể được đánh giá nhờ sử dụng các phép đo mức hoặc thay đổi về mức mARN TMPRSS6 hoặc protein TMPRSS6 trong mẫu thu được từ dịch thể hoặc mô từ vị trí cụ thể trong đối tượng. Theo các phương án ưu tiên, vị trí này là gan. Vị trí này cũng có thể là tiểu khu hoặc nhóm phụ các tế bào từ vị trí bất kỳ trong số các vị trí đã được nhắc đến ở trên. Vị trí này cũng có thể bao gồm các tế bào biểu hiện loại thụ thể cụ thể.

VI. Các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn liên quan đến TMPRSS6

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có thể được điều biến bởi sự biểu hiện gen TMPRSS6. Ví dụ, chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị rối loạn bất kỳ có liên quan đến bệnh quá tải sắt, ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh (ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β hoặc bệnh tan máu bẩm sinh α), bệnh nhiễm sắc tố sắt mô nguyên phát, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô thứ phát, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô thanh thiếu niên nghiêm trọng, bệnh porphyrin sinh hồng cầu, bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu, bệnh thiếu máu do tan máu, bệnh thiếu máu loạn sinh hồng cầu, hoặc bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm. Theo một phương án, ARNi TMPRSS6 được sử dụng để điều trị bệnh hemoglobin. Các ARNi TMPRSS6 theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các mức sắt tăng cao do các tình trạng bệnh lý khác, như chứng nghiện rượu mạn tính.

Ở bệnh tan máu bẩm sinh, tủy xương tổng hợp không đủ số lượng chuỗi hemoglobin; điều này dẫn đến việc làm giảm sự sản xuất các tế bào hồng cầu và gây ra bệnh thiếu máu. Chuỗi α hoặc β có thể bị ảnh hưởng, nhưng bệnh tan máu bẩm sinh β phổ biến hơn. Trẻ sơ sinh khỏe mạnh vì cơ thể chúng vẫn sản xuất HbF, mà không có chuỗi β; trong suốt vài tháng đầu đời, tủy xương chuyển sang sản xuất HbA, và các triệu chứng bắt đầu.

Bệnh tan máu bẩm sinh β là do đột biết với alen không biểu hiện (β°) hoặc ít biểu hiện (β+) của gen HBB, bệnh tan máu bẩm sinh β có mức độ trầm trọng thay đổi tùy thuộc vào kiểu gen, và bao gồm bệnh tan máu bẩm sinh β thể nhẹ (β/ β° hoặc β/ β+),

bệnh tan máu bẩm sinh β thể vừa (β°/β+), và bệnh tan máu bẩm sinh thể β nặng (β° /β° hoặc β"7 β+).

Bệnh tan máu bẩm sinh thể vừa (TI) thường biểu thị sự tan huyết nhỏ, trong khi bệnh tan máu bẩm sinh β thể nặng (TM) thường đi kèm với sự tan huyết nhiều mà gây ra, ví dụ, bệnh thiếu máu và bệnh lách to; và sự tạo hồng cầu không hiệu quả cao, mà gây ra sự tấn công vào tủy xương (thay đổi khung xương, xương xốp), tăng tổng hợp sinh hồng cầu, gan to-lách to, tiêu yếu tố tạo huyết (thiếu máu hồng cầu khổng lồ), và axit uric cao trong máu. Các ARNi theo sáng chế, ví dụ, ARNi TMPRSS6, là thích hợp hơn để điều trị bệnh quá tải sắt mà thường đi kèm với bệnh tan máu bẩm sinh giống TI hơn (ví dụ, để điều trị các cá thể có kiểu gen β°/β+, β/ β° hoặc β/ β+).

Triệu chứng của bệnh tan máu bẩm sinh β còn bao gồm, ví dụ, biến chứng do liệu pháp, ví dụ, bệnh quá tải sắt, mà gây ra bệnh nội tiết, bệnh xơ gan và bệnh xơ hóa tim. Việc dùng tác nhân ARNi mà hướng đích TMPRSS6 có thể có hiệu quả để điều trị một hoặc nhiều triệu chứng trong số các triệu chứng này.

Bệnh tan máu bẩm sinh α do đột biến với alen không biểu hiện (a°) hoặc ít biểu hiện (a+) của các gen HBA1 hoặc HBA2, hoặc bệnh tan máu bẩm sinh có độ trầm trọng thay đổi tùy thuộc vào kiểu gen, và bao gồm bệnh tan máu bẩm sinh thể nhẹ (-α/αα), bệnh thai phù do Hb Bart và Hydrops (a° /a°), bệnh tan máu bẩm sinh α thể nhẹ (— /αα), (-α/-α), và bệnh HbH (-/-a). Các chuỗi α-globin bậc thấp được tạo ra, dẫn đến sự thừa chuỗi β ở người lớn và thừa chuỗi γ ở trẻ sơ sinh. Các chuỗi β thừa này tạo ra các tetrame không ổn định (gọi là Hemoglobin H hoặc HbH của 4 chuỗi beta), mà có các đường cong phân ly oxy bất thường. Việc dùng tác nhân ARNi mà hướng đíchTMPRSS6 có thể có hiệu quả để điều trị bệnh quá tải sắt ở đối tượng mắc bệnh tan máu bẩm sinh α.

Triệu chứng của bệnh nhiễm sắc tố sắt mô bao gồm, ví dụ, đau bất thường, đau khớp, mệt mỏi, thiếu năng lượng, yếu ớt, sẫm da (thường gọi là "làm nâu da"), và rụng lông tóc. Việc dùng tác nhân ARNi mà hướng đíchTMPRSS6 có thể có hiệu quả để điều trị một hoặc nhiều triệu chứng này.

Các triệu chứng khác có liên quan đến bệnh quá tải sắt bao gồm tăng nguy cơ bệnh về gan (bệnh xơ gan, ung thư gan), đau tim hoặc suy tim, bệnh tiểu đường, bệnh viêm xương khớp, bệnh xốp xương, hội chứng chuyển hóa, bệnh nhược giáp, bệnh suy tuyến sinh dục, và trong một số trường hợp là chết trẻ. Sự mất kiểm soát sắt dẫn đến quá tải có thể còn đẩy nhanh các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson khởi phát sớm, bệnh Huntington, bệnh động kinh và bệnh đa xơ cứng. Việc dùng tác nhân ARNi mà hướng đíchTMPRSS6, ví dụ, ARNi mô tả trong các Bảng 1 hoặc 2 có thể điều trị một hoặc nhiều triệu chứng này, hoặc ngăn ngừa sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn mà bị trầm trọng thêm do sự tăng các mức sắt.

Phương pháp theo sáng chế còn liên quan đến việc sử dụng tác nhân ARNi hoặc dược phẩm của chúng, ví dụ, để điều trị rối loạn có liên quan đến bệnh quá tải sắt, kết hợp với các dược phẩm và/hoặc các phương pháp chữa bệnh khác, ví dụ, với các dược phẩm và/hoặc các phương pháp điều trị đã biết, như, ví dụ, các dược phẩm và phương pháp mà đang được dùng để điều trị các rối loạn này. Ví dụ, theo một số phương án, tác nhân ARNi hướng đích TMPRSS6 được dùng kết hợp với, ví dụ, các chất tạo chelat sắt (ví dụ, desferoxamin), axit folic, truyền máu, trích máu tĩnh mạch, các tác nhân kiểm soát vết loét, tác nhân làm tăng các mức hemoglobin trong bào thai (ví dụ, hydroxyure), các tác nhân kiểm soát lây nhiễm (ví dụ, kháng sinh và kháng virut), tác nhân điều trị tình trạng huyết khối, hoặc cấy ghép tế bào mầm hoặc tủy xương. Cấy ghép tế bào mầm có thể sử dụng tế bào mầm từ cuống rốn, như từ họ hàng, ví dụ, anh chị em. Các chất tạo chelat sắt ví dụ bao gồm desferoxamin, Deferasirox (Exjade), deferipron, vitamin E, dầu mầm lúa mì, tocophersolan, và indicaxanthin.

Tác nhân ARNi và chất trị liệu bổ sung có thể được dùng trong cùng chế phẩm, ví dụ, ngoài đường tiêu hóa, hoặc chất trị liệu bổ sung này có thể được dùng dưới dạng một phần của chế phẩm riêng rẽ hoặc bởi một phương pháp khác được mô tả ở đây. Việc dùng tác nhân ARNi và chất trị liệu bổ sung có thể là đồng thời, hoặc ở các thời điểm khác nhau và theo thứ tự bất kỳ.

Việc dùng tác nhân ARNi theo sáng chế có thể làm giảm mức sắt, làm giảm lượng

feritin, và/hoặc làm giảm mức bão hòa transferin. Ví dụ, việc dùng dsARN có thể hạ thấp các mức sắt trong huyết thanh và/hoặc hạ thấp các mức feritin trong huyết thanh. Mức bão hòa transferin có thể được hạ thấp 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, hoặc nhiều hơn. Theo một phương án khác, các mức bão hòa transferin vẫn hạ thấp trong 7 ngày, 10 ngày, 20 ngày, 30 ngày, hoặc lâu hơn sau khi dùng.

Các mức bão hòa transferin có thể được hạ thấp xuống dưới 50%, dưới 45%, dưới 40%, dưới 35%, dưới 35%, dưới 30%, dưới 25%, dưới 20%, dưới 15%, hoặc thấp hơn. Theo một phương án khác, các mức bão hòa transferin thấp hơn này được duy trì trong 7 ngày, 10 ngày, 20 ngày, 30 ngày, hoặc lâu hơn sau khi dùng. Mức bão hòa transferin là số đo của lượng cắt liên kết với transferin trong huyết thanh, và tương đương với tỉ lệ sắt trong huyết thanh và tổng dung lượng liên kết sắt.

Các mức sắt trong huyết thanh có thể được hạ thấp 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc nhiều hơn. Theo một phương án khác, các mức sắt trong huyết thanh vẫn hạ thấp trong 7 ngày, 10 ngày, 20 ngày, 30 ngày, hoặc nhiều hơn sau khi dùng.

Việc dùng tác nhân ARNi theo sáng chế tốt hơn là dẫn đến hạ thấp các mức sắt trong máu, và cụ thể hơn là trong huyết thanh, hoặc trong một hoặc nhiều mô của động vật có vú. Theo một số phương án, các mức sắt được giảm ít nhất 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc hơn, khi so với các mức trước khi xử lý.

Thuật ngữ "hạ thấp" trong ngữ cảnh này nghĩa là sự giảm có ý nghĩ về mặt thống kê ở mức đó. Độ giảm này có thể là, ví dụ, ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40% hoặc nhiều hơn, và tốt hơn là được giảm đến mức chấp nhận được như trong khoảng bình thường cho đối tượng không có rối loạn này.

Việc dùng tác nhân ARNi theo sáng chế có thể làm tăng các mức hepxidin trong huyết thanh, và/hoặc làm tăng sự biểu hiện gen hepxidin. Ví dụ, việc dùng dsARN có thể làm tăng hepxidin trong huyết thanh ít nhất khoảng 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, hoặc nhiều hơn. Theo một ví dụ khác, việc dùng dsARN có thể làm

tăng các mức hepxidin mARN ít nhất khoảng 1,5 lần, 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, hoặc cao hơn.

Hiệu quả 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 trị, mức độ chỉ thị bệnh hoặc thông số có thể đo khác bất kỳ 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 hiểu biết trong lĩnh vực để theo dõi hiệu quả của việc điều trị hoặc ngăn ngừa bằng việc đo thông số bất kỳ trong số các thông số đó, hoặc tổ hợp các thông số bất kỳ. Ví dụ, các mức độ bão hòa transferin hoặc feritin trong huyết thanh có thể được theo dõi về hiệu quả của phác đồ điều trị đã cho.

Các kiểm định mức sắt thường được thực hiện trên mẫu máu của bệnh nhân. Kiểm định mức sắt đo lượng sắt trong huyết thanh của máu mà được mang bởi các protein transferin. Kiểm định TIBC (Tổng dung lượng liên kết sắt) đo lượng sắt mà máu mang nếu transferin này được bão hòa hoàn toàn. Do transferin được sản xuất bởi gan, TIBC có thể được sử dụng để theo dõi chức năng và thành phần dinh dưỡng của gan. Kiểm định transferin là phép đo trực tiếp các mức transferin (còn gọi là siderophilin) trong máu. Mức transferin bão hòa có thể được tính bằng cách chia mức sắt trong huyết thanh cho TIBC. Kiểm định feritin đo mức protein trong máu mà lưu trữ sắt để cơ thể sử dụng sau này.

Các phép điều trị ARNi được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị cho các cá thể bị đau đớn do rối loạn liên quan đến TMPRSS6, ví dụ, các mức sắt tăng cao, như có thể được chỉ thị bởi mức sắt trong huyết thanh ví dụ, số đo mức sắt lớn hơn 350 µg/dL, lớn hơn 500 µg/dL, lớn hơn 1000 µg/dL, hoặc nhiều hơn. Theo một phương án, các mức sắt tăng cao trong huyết thanh, ví dụ, lớn hơn 15, 20, 25, hoặc 30 mg/g trọng lượng khô.

Các phép điều trị ARNi được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị cho các cá thể có các mức sắt tăng cao, như có thể được chỉ thị bởi các mức feritin tăng cao trong huyết thanh, ví dụ, các mức feritin đo được lớn hơn 300 µg/L, lớn hơn 500

µg/L, lớn hơn 1000 µg/L, lớn hơn 1500 µg/L, lớn hơn 2000 µg/L, lớn hơn 2500 µg/L, hoặc 3000 µg/L, hoặc nhiều hơn.

Các phép điều trị ARNi được mô tả ở đây còn có thể được sử dụng để điều trị cho các cá thể có các mức sắt tăng cao, như có thể được chỉ thị bởi các mức transferin tăng cao trong huyết thanh, ví dụ, các mức transferin đo được lớn hơn 400 mg/dL, lớn hơn 500 mg/L, lớn hơn 1000 mg/dL, hoặc nhiều hơn.

Các phép điều trị ARNi được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị cho các cá thể có các mức sắt tăng cao vừa phải, như có thể được chỉ thị bởi mức bão hòa transferin tăng vừa phải, ví dụ, các mức bão hòa là 40%, 45%, hoặc 50% hoặc nhiều hơn. Ngoài ra, phép điều trị được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa mức sắt tăng cao ở các cá thể chỉ có sự tăng nhỏ ở độ bão hòa transferin. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng theo dõi các mức bão hòa transferin ở các đối tượng nhận phép điều trị bằng iARN như được mô tả ở đây và thử nghiệm để làm giảm mức bão hòa transferin ít nhất 5% hoặc 10%.

Các phép điều trị ARNi được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị cho các cá thể có các mức sắt tăng cao, như có thể được chỉ thị bởi giá trị TIBC lớn hơn 400 µg/dL, lớn hơn 500 µg/dL, hoặc lớn hơn 1000 µg/dL, hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, các cá thể cần điều trị bằng tác nhân ARNi theo sáng chế có các mức hematocrit giảm, các mức hemoglobin giảm, chiều rộng phân bố tế bào hồng cầu tăng, số lượng hồng cầu lưới tăng, số lượng tế bào hồng cầu trưởng thành giảm, khả năng liên kết sắt không bão hòa tăng, sự tạo hồng cầu không hiệu quả giảm, sự tạo huyết ngoài tủy giảm, và/hoặc các mức biểu hiện HAMP1 giảm.

Bệnh nhân có thể được theo dõi thêm bằng thử nghiệm mức đường huyết (glucoza) hoặc mức fetoprotein, bằng cách siêu âm tim (ví dụ, để khảo sát chức năng tim), điện tâm đồ (ECG) (ví dụ, để xem hoạt tính điện của tim), các kiểm định hình ảnh (như quét CT, MRI và siêu âm), và kiểm định chức năng gan. Nhuộm sắt dư hoặc các nồng độ sắt có thể được đo trên mẫu sinh thiết gan, hoặc để xác định mức độ tổn thương

gan, ví dụ, giai đoạn của bệnh gan.

Tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa bệnh là rõ rệt khi có sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê trong một hoặc nhiều thông số về tình trạng bệnh, hoặc bởi việc không thể làm xấu đi hoặc phát triển các triệu chứng tại đó chúng không được lường trước. Ví dụ, sự thay đổi tốt là ít nhất 10% ở thông số đo được của bệnh, và tốt hơn là ít nhất 20%, 30%, 40%, 50% hoặc hơn có thể là chỉ định cho việc điều trị hiệu quả. Sự hiệu quả của thuốc ARNi đã nêu hoặc chế phẩm của thuốc đó còn có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình động vật thử nghiệm đối với bệnh đã nêu như được biết đến trong lĩnh vực. Khi sử dụng mô hình động vật thử nghiệm, hiệu quả điều trị được chứng minh khi có sự giảm có ý nghĩa thống kê trong chỉ thị hoặc triệu chứng được quan sát thấy.

Theo cách khác, hiệu quả này có thể được đo bằng sự giảm độ trầm trọng của bệnh như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực chẩn đoán dựa trên thang điểm độ trầm trọng của bệnh chấp nhận được về mặt lâm sàng.

Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" bao gồm người hoặc động vật không phải người, tốt hơn là động vật có xương sống, và tốt hơn là động vật có vú. Đối tượng này có thể bao gồm sinh vật chuyển gen. Tốt nhất là, đối tượng là người, như người mắc hoặc được dự đoán là sẽ phát triển rối loạn liên quan đến TMPRSS6.

Theo một số phương án của phương pháp theo sáng chế, sự biểu hiện của TMPRSS6 được làm giảm trong một khoảng thời gian kéo dài, ví dụ, ít nhất một tuần, hai tuần, ba tuần, hoặc bốn tuần hoặc lâu hơn. Ví dụ, trong một số trường hợp, sự biểu hiện của gen TMPRSS6 được kìm hãm ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, hoặc 100% bằng cách dùng tác nhân ARNi được mô tả ở đây. Theo một số phương án, gen TMPRSS6 được kìm hãm ít nhất khoảng 60%, 70%, hoặc 80% bằng cách dùng tác nhân ARNi. Theo một số phương án, gen TMPRSS6 được kìm hãm ít nhất khoảng 85%, 90%, hoặc 95% bằng cách dùng oligonucleotit sợi đôi. Theo một phương án khác, gen TMPRSS6 vẫn bị kìm hãm trong 7 ngày, 10 ngày, 20 ngày, 30 ngày, hoặc nhiều hơn sau khi dùng.

Các tác nhân ARNi theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng nhờ sử dụng cách dùng bất kỳ được biết trong lĩnh vực này, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong lòng mạch, trong cuống phổi, trong màng phổi, trong màng bụng, trong động mạch, bạch huyết, não tủy và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án ưu tiên, các tác nhân được dùng dưới da.

Theo một số phương án, việc dùng này là bằng cách tiêm dự trữ. Việc tiêm dự trữ có thể giải phóng tác nhân ARNi theo cách đồng nhất qua một thời gian kéo dài. Do đó, việc tiêm dự trữ này có thể làm giảm tần suất dùng liều cần để thu được hiệu quả mong muốn, ví dụ, sự ức chế TMPRSS6 mong muốn, hoặc tác dụng chữa bệnh hoặc phòng bệnh. Việc tiêm dự trữ cũng có thể cung cấp các nồng độ huyết thanh nhất quán cao. Việc tiêm dữ trữ có thể bao gồm tiêm dưới da hoặc tiêm trong cơ. Theo các phương án được ưu tiên, tiêm dự trữ là tiêm dưới da.

Theo một số phương án, việc dùng này là qua bơm. Bơm có thể là bơm bên ngoài hoặc bơm được cấy vào nhờ phẫu thuật. Theo một số phương án nhất định, bơm là loại bơm thẩm thấu được cấy dưới da. Theo các phương án khác, bơm là loại bơm truyền dịch. Bơm truyền dịch có thể được sử dụng để truyền trong tĩnh mạch, dưới da, động mạch hoặc ngoài màng cứng. Theo các phương án được ưu tiên, bơm là loại bơm truyền dịch dưới da. Theo các phương án khác, bơm này là bơm được cấy vào nhờ phẫu thuật mà phân phối tác nhân ARNi vào gan.

Các chế độ dùng khác bao gồm dùng ngoài màng cứng, trong não, trong não thất, qua mũi, trong động mạch, trong tim, truyền trong xương, nội tủy mạc, và trong dịch kính, và phổi. Các chế độ sử dụng có thể được chọn dựa trên việc mong muốn điều trị khu trú hay toàn thân và dựa trên vùng cần được điều trị. Đường dùng và vị trí dùng có thể được chọn để tăng cường nhắm đích.

Phương pháp này bao gồm việc dùng tác nhân ARNi, ví dụ, liều đủ để làm giảm các mức mARN TMPRSS6 trong ít nhất 5, tốt hơn là 7, 10, 14, 21, 25, 30 hoặc 40 ngày; và tùy ý, việc dùng liều đơn thứ hai dsARN, trong đó liều đơn thứ hai này được dùng ít nhất 5, tốt hơn là 7, 10, 14, 21, 25, 30 hoặc 40 ngày sau khi liều đơn thứ nhất được dùng,

nhờ đó ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 ở đối tượng.

Theo một phương án, các liều lượng tác nhân ARNi theo sáng chế được dùng không nhiều hơn một lần mỗi bốn tuần, không nhiều hơn một lần mỗi ba tuần, không nhiều hơn một lần mỗi hai tuần, hoặc không nhiều hơn một lần mỗi tuần. Theo một phương án khác, việc dùng có thể được duy trì trong một, hai, ba hoặc sáu tháng, hoặc một năm hoặc lâu hơn. Theo một phương án khác, các liều lượng tác nhân ARNi theo sáng chế được dùng một tuần một lần trong ba tuần.

Nhìn chung, tác nhân ARNi không hoạt hóa hệ miễn dịch, ví dụ, nó không làm tăng các mức xytokin, như các mức TNF-alpha hoặc IFN-alpha. Ví dụ, khi được đo bởi thử nghiệm, như thử nghiệm PBMC *in vitro*, như được mô tả ở đây, sự tăng các mức TNF-alpha hoặc IFN-alpha, là nhỏ hơn 30%, 20%, hoặc 10% tế bào đối chứng được điều trị bằng dsARN đối chứng, như dsARN không hướng đích TMPRSS6.

Ví dụ, đối tượng có thể được dùng lượng chữa bệnh của tác nhân ARNi, như 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, hoặc 3 mg/kg dsARN. Tác nhân ARNi có thể được dùng bằng cách truyền trong tĩnh mạch trong một khoảng thời gian, như trong thời gian 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, hoặc 25 phút. Lặp lại việc dùng, ví dụ, một cách đều đặn, như mỗi hai tuần (tức là, hàng hai tuần) trong một tháng, hai tháng, ba tháng, bốn tháng hoặc lâu hơn. Sau phác đồ điều trị ban đầu, các đợt điều trị có thể được dùng với tần suất ít hơn. Ví dụ, sau khi dùng mỗi hai tuần trong ba tháng, có thể lặp lại việc dùng một lần một tháng, trong sáu tháng hoặc một năm hoặc lâu hơn. Việc dùng tác nhân ARNi có thể làm giảm các mức TMPRSS6, ví dụ, ở tế bào, mô, máu, nước tiểu hoặc khoang khác của bệnh nhân ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80 % hoặc ít nhất 90% hoặc hơn.

Trước khi dùng liều đầy đủ của tác nhânARNi, bệnh nhân có thể được dùng liều nhỏ hơn, như liều dẫn đến phản ứng truyền nhỏ hơn 5%, và được theo dõi về tác dụng không mong muốn, như phản ứng dị ứng, hoặc về các mức lipit hoặc huyết áp tăng cao. Trong một ví dụ khác, bệnh nhân có thể được theo dõi về các tác động kích thích miễn

dịch không mong muốn, như gia tăng mức độ xytokin (ví dụ, TNF-alpha hoặc INF-alpha).

Nhiều rối loạn có liên quan đến các mức sắt tăng cao là bệnh di truyền. Do đó, bệnh nhân cần dùng ARNi TMPRSS6 có thể được nhận biết bằng cách xem tiền sử gia đình. Người chăm sóc sức khỏe, như bác sỹ, y tá và thành viên gia đình có thể xem tiền sử gia đình trước khi kê đơn hoặc cho dùng dsARN TMPRSS6. Kiểm tra ADN cũng có thể được thực hiện trên người bệnh để nhận dạng đột biến ở gen TMPRSS6, trước khi dùng dsARN TMPRSS6 cho người bệnh. Ví dụ, việc chẩn đoán bệnh nhiễm sắc tố sắt mô di truyền có thể được xác nhận bằng cách nhận dạng hai đột biến gen HFE (Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô) là C282Y và H63D, theo GenBank số tiếp cận CAB07442.1 (GI: 1890180, ghi nhận ngày 23/10/2008).

Hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa là rõ rệt khi có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở một hoặc nhiều thông số của tình trạng bệnh, hoặc bởi việc không thể làm xấu đi hoặc phát triển các triệu chứng tại đó chúng không được lường trước. Ví dụ, sự thay đổi tốt là ít nhất 10% ở thông số đo được của bệnh, và tốt hơn là ít nhất 20%, 30%, 40%, 50% hoặc hơn có thể là chỉ định cho việc điều trị hiệu quả. Hiệu quả đối với tác nhân ARNi cho trước theo sáng chế hoặc chế phẩm của tác nhân ARNi đó có thể còn được đánh giá nhờ sử dụng các mô hình động vật thử nghiệm đối với bệnh cho trước như được biết trong lĩnh vực này. 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 chỉ thị hoặc triệu chứng được quan sát thấy.

Theo một phương án, tác nhân ARNi được dùng ở liều giữa khoảng 0,25 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg, ví dụ, giữa khoảng 0,25 mg/kg đến khoảng 0,5 mg/kg, giữa khoảng 0,25 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg, giữa khoảng 0,25 mg/kg đến khoảng 5 mg/kg, giữa khoảng 0,25 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, giữa khoảng 1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, giữa khoảng 5 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg, giữa khoảng 10 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, giữa khoảng 15 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg, giữa khoảng 20 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg, giữa khoảng 25 mg/kg đến khoảng 35 mg/kg, hoặc giữa khoảng 40

mg/kg đến khoảng 50 mg/kg.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng ở liều lượng khoảng 0,25 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 1 mg/kg, khoảng 2 mg/kg, khoảng 3 mg/kg, khoảng 4 mg/kg, khoảng 5 mg/kg, khoảng 6 mg/kg, khoảng 7 mg/kg, khoảng 8 mg/kg, khoảng 9 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 11 mg/kg, khoảng 12 mg/kg, khoảng 13 mg/kg, khoảng 14 mg/kg, khoảng 15 mg/kg, khoảng 16 mg/kg, khoảng 17 mg/kg, khoảng 18 mg/kg, khoảng 19 mg/kg, khoảng 20 mg/kg, khoảng 21 mg/kg, khoảng 22 mg/kg, khoảng 23 mg/kg, khoảng 24 mg/kg, khoảng 25 mg/kg, khoảng 26 mg/kg, khoảng 27 mg/kg, khoảng 28 mg/kg, khoảng 29 mg/kg, 30 mg/kg, khoảng 31 mg/kg, khoảng 32 mg/kg, khoảng 33 mg/kg, khoảng 34 mg/kg, khoảng 35 mg/kg, khoảng 36 mg/kg, khoảng 37 mg/kg, khoảng 38 mg/kg, khoảng 39 mg/kg, khoảng 40 mg/kg, khoảng 41 mg/kg, khoảng 42 mg/kg, khoảng 43 mg/kg, khoảng 44 mg/kg, khoảng 45 mg/kg, khoảng 46 mg/kg, khoảng 47 mg/kg, khoảng 48 mg/kg, khoảng 49 mg/kg hoặc khoảng 50 mg/kg.

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 cho dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của ARNi, 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 khoảng 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 trị số giữa các giá trị được nêu ra cũng là một phần của sáng chế.

Ví dụ, dsARN có thể được dùng ở liều lượng 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 trị số giữa các giá trị được nói đến này cũng được hiểu là một phần của sáng chế.

Theo một số phương án theo sáng chế, ví dụ, nếu tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm một hoặc nhiều cải biến (ví dụ, các mô típ của ba cải biến giống nhau trên ba nucleotit liên tiếp, bao gồm một mô típ như vậy ở hoặc gần vị trí phân cắt của chất), sáu liên kết phosphothioat, và phối tử, thì chất như vậy được dùng ở liều lượng khoảng 0,01 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,01 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 0,05 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,02 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,02 mg/kg đến khoảng 0,05 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,03 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,06

mg/kg, khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,05 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,04 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg, khoảng 0,04 mg/kg đến khoảng 0,06 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,4 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,3 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,2 mg/kg, khoảng 0,05 đến khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,09 mg/kg, khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,08 mg/kg, hoặc khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,07 mg/kg. Các giá trị và khoảng trị số giữa các giá trị được nói đến trên đây cũng được hiểu là một phần của sáng chế, ví dụ,, tác nhân ARNi có thể được dùng cho đối tượng ở liều lượng khoảng 0,015 mg/kg đến khoảng 0,45 mg/mg.

Ví dụ, tác nhân ARNi, ví dụ, tác nhân ARNi trong dược phẩm, có thể được dùng ở liều lượng 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. Các giá trị giữa các giá trị được nói đến trên đây cũng được hiểu là một phần của sáng chế.

Liều lượng của tác nhân ARNi mà được dùng cho đối tượng có thể được biến đổi để cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích của liều cụ thể, ví dụ, để đạt được mức kìm hãm gen TMPRSS6 mong muốn (như được đánh giá, ví dụ, dựa trên sự kìm hãm mARN TMPRSS6, sự biểu hiện protein TMPRSS6, hoặc sự giảm các mức lipit) hoặc tác dụng chữa bệnh hoặc phòng bệnh mong muốn, trong khi đồng thời tránh được các tác dụng

phụ không mong muốn.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng trong hai hoặc nhiều liều. Nếu muốn tạo thuận lợi cho việc truyền lặp lại hoặc thường xuyên, thì việc cấy thiết bị phân phối, ví dụ, bơm, ống dẫn bán vĩnh viễn (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong bể lớn hoặc trong nang), hoặc bể chứa có thể được khuyên dùng. Theo một số phương án, số lượng hoặc lượng của các liều tiếp theo phụ thuộc vào việc đạt được hiệu quả mong muốn, ví dụ, sự kìm hãm gen TMPRSS6, hoặc việc đạt được hiệu quả chữa bệnh hoặc phòng bệnh, ví dụ, làm giảm mức quá tải sắt. Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng theo lịch trình. Ví dụ, tác nhân ARNi có thể được dùng một lần một tuần, hai lần một tuần, ba lần một tuần, bốn lần một tuần hoặc năm lần một tuần. Theo một số phương án, lịch trình này bao gồm các lần dùng cách đều, ví dụ, hàng giờ, mỗi bốn giờ, mỗi sáu giờ, mỗi tám giờ, mỗi mười hai giờ, hàng ngày, mỗi 2 ngày, mỗi 3 ngày, mỗi 4 ngày, mỗi 5 ngày, hàng tuần, hàng hai tuần hoặc hàng tháng. Theo các phương án khác, lịch trình này bao gồm các lần dùng gần nhau tiếp theo là khoảng thời gian lâu hơn trong đó chất này không được dùng. Ví dụ, lịch trình này có thể bao gồm nhóm liều ban đầu mà được dùng trong khoảng thời gian tương đối ngắn (ví dụ, khoảng mỗi 6 giờ, khoảng mỗi 12 giờ, khoảng mỗi 24 giờ, khoảng mỗi 48 giờ, hoặc khoảng mỗi 72 giờ) tiếp theo là khoảng thời gian lâu hơn (ví dụ, khoảng 1 tuần, khoảng 2 tuần, khoảng 3 tuần, khoảng 4 tuần, khoảng 5 tuần, khoảng 6 tuần, khoảng 7 tuần, hoặc khoảng 8 tuần) trong thời gian đó tác nhân ARNi không được dùng. Theo một phương án, tác nhân ARNi ban đầu được dùng mỗi giờ và sau đó được dùng ở khoảng cách lâu hơn (ví dụ, hàng ngày, hàng tuần, hai tuần, hoặc hàng tháng). Theo một phương án khác, tác nhân ARNi ban đầu được dùng hàng ngày và sau đó được dùng ở khoảng cách lâu hơn (ví dụ, hàng tuần, hai tuần, hoặc hàng tháng). Theo một số phương án, khoảng cách lâu hơn này tăng lên theo thời gian hoặc được xác định dựa trên việc đạt được tác dụng mong muốn. Theo một phương án cụ thể, tác nhân ARNi được dùng một lần một ngày trong suốt tuần đầu tiên, tiếp theo là liều hàng tuần bắt đầu từ ngày dùng thứ tám. Theo một phương án cụ thể khác, tác nhân ARNi được dùng cách ngày trong suốt tuần đầu

tiên tiếp theo là liều hàng tuần bắt đầu từ ngày dùng thứ tám.

Theo một số phương án, tác nhân ARNi được dùng theo chế độ dùng liều mà bao gồm "pha tải" gồm các lần dùng gần nhau mà sau đó có thể "pha duy trì", trong đó tác nhân ARNi được dùng ở khoảng cách lâu hơn. Theo một phương án, pha tải bao gồm năm lần dùng hàng ngày tác nhân ARNi trong suốt tuần đầu tiên. Theo một phương án khác, pha duy trì bao gồm một hoặc hai lần dùng hàng tuần tác nhân ARNi. Theo một phương án nữa, pha duy trì này kéo dài 5 tuần.

Lịch trình bất kỳ trong số các lịch trình này có thể tùy ý được lặp lại trong một hoặc nhiều lần nhắc lại. Số lượng các lần nhắc lại có thể phụ thuộc vào việc đạt được kết quả mong muốn, ví dụ, sự kìm hãm gen TMPRSS6, và/hoặc việc đạt được hiệu quả chữa bệnh hoặc phòng bệnh, ví dụ, làm giảm mức sắt hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh tan máu bẩm sinh, ví dụ, bệnh tan máu bẩm sinh β, hoặc bệnh quá tải sắt.

Theo một khía cạnh khác, các dấu hiệu của sáng chế, phương pháp hướng dẫn người sử dụng cuối, ví dụ, điều dưỡng viên hoặc đối tượng, về cách dùng tác nhân ARNi được mô tả ở đây. Phương pháp này bao gồm, tùy ý, việc cung cấp cho người dùng cuối một hoặc nhiều liều tác nhân ARNi, và hướng dẫn người dùng cuối này dùng tác nhân ARNi theo chế độ được mô tả ở đây, nhờ đó hướng dẫn người dùng cuối.

VII. Bộ kit

Sáng chế còn đề cập đến bộ kit để sử dụng chất bất kỳ trong số các tác nhân ARNi và/hoặc thực hiện phương pháp bất kỳ trong các phương pháp theo sáng chế. Bộ kit này bao gồm một hoặc nhiều tác nhân ARNi và hướng dẫn sử dụng, ví dụ, hướng dẫn để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào bằng cách cho tế bào này tiếp xúc với (các) tác nhân ARNi với lượng có hiệu quả để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6. Bộ kit này có thể tùy ý còn bao gồm phương tiện để cho tế bào tiếp xúc với tác nhân ARNi (ví dụ, dụng cụ tiêm), hoặc phương tiện để đo sự ức chế TMPRSS6 (ví dụ, phương tiện để đo sự ức chế mARN TMPRSS6 hoặc protein TTR). Phương tiện để đo sự ức chế TMPRSS6 này có thể bao gồm phương tiện để lấy mẫu từ đối tượng, như, ví dụ, mẫu huyết tương.

Bộ kit theo sáng chế có thể tùy ý còn bao gồm phương tiện để dùng (các) tác nhân ARNi cho đối tượng hoặc phương tiện để xác định lượng có tác dụng chữa bệnh hoặc lượng có tác dụng phòng bệnh.

Trừ khi được định nghĩa khác đi, mọi thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong tài liệu này có nghĩa tương tự như cách hiểu chung thông thường của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Mặc dù các phương pháp và vật liệu giống hoặc tương tự với các phương pháp và vật liệu được mô tả ở tài liệu này có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm siARN và các phương pháp đặc trưng theo sáng chế, các phương pháp và vật liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Tất cả các công bố đơn, đơn sáng chế, patent và các tài liệu tham khảo khác được nhắc đến ở đây được đưa vào đây bằng cách tham chiếu toàn bộ. Trong trường hợp xung đột, thì bản mô tả này, bao gồm cả các định nghĩa, sẽ kiểm soát. Ngoài ra, các nguyên liệu, phương pháp, và ví dụ chỉ dùng để minh họa và không phải để hạn chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Vật liệu và phương pháp

Các vật liệu và phương pháp sau được sử dụng trong các Ví dụ này.

Tổng hợp cADN nhờ sử dụng bộ Kit phiên mã ngược cADN năng suất cao ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)

Hỗn hợp trộn sẵn chứa 2µl đệm 10X, 0,8µl dNTP 25X, 2µl mồi ngẫu nhiên, 1µl Enzym phiên mã ngược, 1µl chất ức chế RNaza và 3,2µl H_2O cho mỗi phản ứng được bổ sung vào 10µl ARN tổng. cADN được tạo ra nhờ sử dụng máy tạo chu kỳ nhiệt Bio-Rad C-1000 hoặc S-1000 (Hercules, CA) qua các bước sau: 10 phút 25°C, 120 phút 37°C, 5 giây 85°C, giữ nguyên 4°C.

Nuôi cấy tế bào và chuyển nhiễm

Các tế bào Hep3B (ATCC, Manassas, VA) được nuôi đến gần hợp lưu ở nhiệt độ 37°C trong bầu khí quyển CO_2 5% trong EMEM (ATCC) được bổ sung FBS 10%, streptomyxin, và glutamin (ATCC) trước khi được lấy ra khỏi đĩa bằng quá trình trypsin

hóa. Tiến hành chuyển nhiễm bằng cách bổ sung 14,8µl Opti-MEM cộng với 0,2µl Lipofectamin RNAiMax đối với mỗi giếng (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) vào 5µl sợi kép siARN đối với mỗi giếng vào đĩa 96 giếng và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Tiếp theo, 80µl môi trường sinh trưởng hoàn chỉnh không có kháng sinh chứa ~2 $x10^4$ tế bào Hep3B sau đó được bổ sung vào hỗn hợp siARN này. Ủ các tế bào trong thời gian 24 giờ trước khi tinh sạch ARN. Thực hiện các thử nghiệm liều đơn ở nồng độ sợi kép cuối là 10nM và 0,1nM.

Tách ARN tổng nhờ sử dụng bộ kit tách mARN DYNABEADS (Invitrogen, part #: 610-12)

Thu nhận và ly giải các tế bào trong 150µl chất đệm ly giải/liên kết sau đó trộn trong 5 phút ở 850 vòng/phút nhờ sử dụng máy lắc bàn (tốc độ trộn là như nhau trong suốt quá trình này). Hỗn hợp mười microlit hạt từ tính và 80µl chất đệm ly giải/liên kết được bổ sung vào đĩa đáy tròn và trộn trong 1 phút. Các hạt từ tính được bắt giữ nhờ sử dụng đế từ và phần nổi được loại bỏ mà không làm xáo trộn các hạt này. Sau khi loại bỏ phần nổi, các tế bào ly giải này được bổ sung vào các hạt còn lại và trộn trong 5 phút. Sau khi loại bỏ phần nổi, các hạt từ tính được rửa 2 lần bằng 150µl chất đệm rửa A và trộn trong 1 phút. Các hạt được bắt giữ lại và loại bỏ phần nổi. Sau đó rửa các hạt bằng 150µl chất đệm rửa B, bắt giữ và loại bỏ phần nổi. Tiếp theo rửa các hạt bằng 150µl chất đệm rửa giải, bắt giữ và loại bỏ phần nổi. Để khô các hạt trong 2 phút. Sau khi khô, 50µl chất đệm rửa giải được bổ sung và trộn trong 5 phút ở nhiệt độ 75°C. Bắt giữ các hạt trên nam châm trong 5 phút, và 50µl phần nổi chứa ARN tinh sạch được loại bỏ và bổ sung vào đĩa 96 giếng mới.

PCR thời gian thực

Hai µl cADN được bổ sung vào hỗn hợp trộn sẵn chứa 0,5µl mẫu dò GAPDH TaqMan của người (Applied Biosystems Cat #4326317E), 0,5µl mẫu dò TMPRSS6 TaqMan của người (Applied Biosystems cat # Hs00542184_m1) và 5µl hỗn hợp trộn sẵn mẫu dò Lightcycler 480 (Roche Cat #04887301001) đối với mỗi giếng trong đĩa 384 giếng (Roche cat # 04887301001). Thực hiện PCR thời gian thực trong hệ PCR thời gian

thực Roche LC480 (Roche) nhờ sử dụng thử nghiệm ΔΔCt(RQ). Mỗi sợi kép được kiểm tra trong hai lần chuyển nhiễm độc lập và mỗi lần chuyển nhiễm được thử nghiệm trong hai mẫu lặp, trừ khi có lưu ý khác.

Để tính toán sự thay đổi tương đối, dữ liệu thời gian thực được được phân tích bằng phương pháp ΔΔCt và được chuẩn hóa đến thử nghiệm được thực hiện bằng các tế bào được chuyển nhiễm với AD-1955 10 nM hoặc các tế bào được chuyển nhiễm giả.

Các trình tự của sợi mã hóa và đối mã AD-1955 là: sợi mã hóa: 5'-cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT-3' (SEQ ID NO: 15); và sợi đối mã: 5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3' (SEQ ID NO: 16).

Bảng B: Chữ viết tắt của các đơn phân nucleotit sử dụng trong biểu diễn trình tự axit nucleic

Chữ viết tắt	(Các) Nucleotit
A	Adenosin-3'-phosphat
Ab	beta-L-adenosin-3`-phosphat
Af	2'-floadenosin-3'-phosphat
Afs	2'-floadenosin-3'-phosphothioat
As	adenosin-3'-phosphothioat
C	xytidin-3'-phosphat
Cb	beta-L-xytidin-3'-phosphat
Cf	2'-floxytidin-3'-phosphat
Cfs	2'-floxytidin-3'-phosphothioat
Cs	xytidin-3'-phosphothioat
G	guanosin-3'-phosphat
Gb	beta-L-guanosin-3`-phosphat
Gbs	beta-L-guanosin-3`-phosphothioat
Gf	2'-floguanosin-3'-phosphat
Gfs	2'-floguanosin-3'-phosphothioat
Gs	guanosin-3'-phosphothioat

Chữ viết tắt	(Các) Nucleotit
T	5'-metyluridin-3'-phosphat
Tf	2'-flo-5-metyluridin-3'-phosphat
Tfs	2'-flo-5-metyluridin-3'-phosphothioat
Ts	5-metyluridin-3'-phosphothioat
U	Uridin-3'-phosphat
Uf	2'-flouridin-3'-phosphat
Ufs	2'-flouridin -3'-phosphothioat
Us	uridin -3'-phosphothioat
N	nucleotit bất kỳ (G, A, C, T hoặc U)
a	2'-O-metyladenosin-3'-phosphat
as	2'-O-metyladenosin-3'- phosphothioat
c	2'-O-metylxytidin-3'-phosphat
cs	2'-O-metylxytidin-3'- phosphothioat
g	2'-O-metylguanosin-3'-phosphat
gs	2'-O-metylguanosin-3'- phosphothioat
t	2'-O-metyl-5-metyluridin-3'-phosphat
ts	2'-O-metyl-5-metyluridin-3'-phosphothioat
u	2'-O-metyluridin-3'-phosphat
us	2'-O-metyluridin-3'-phosphothioat
dT	2'-deoxythymidin
dTs	2`-deoxythymidin-3`-phosphothioat
dU	2`-deoxyuridin
s	liên kết phosphothioat
L96	N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoyl)]-4-hydroxyprolinol Hyp-(GalNAc-alkyl)3
(Aeo)	2'-O-metoxyetyladenosin-3'-phosphat
(Aeos)	2'-O-metoxyetyladenosin-3'-phosphothioat
(Geo)	2'-O-metoxyetylguanosin-3'-phosphat
(Geos)	2'-O-metoxyetylguanosin-3'- phosphothioat
(Teo)	2'-O-metoxyetyl-5-metyluridin-3'-phosphat
(Teos)	2'-O-metoxyetyl-5-metyluridin-3'- phosphothioat
(m5Ceo)	2'-O-metoxyetyl-5-metylxytidin-3'-phosphat
(m5Ceos)	2'-O-metoxyetyl-5-metylxytidin-3'- phosphothioat
(A3m)	3`-O-metyladenosin-2`-phosphat
(A3mx)	3'-O-metyl-xylofuranosyladenosin-2'-phosphat
(G3m)	3`-O-metylguanosin-2`-phosphat
(G3mx)	3'-O-metyl-xylofuranosylguanosin-2'-phosphat
(C3m)	3`-O-metylxytidin-2`-phosphat
(C3mx)	3'-O-metyl-xylofuranosylxytidin-2'-phosphat
(U3m)	3`-O-metyluridin-2`-phosphat

Chữ viết tắt	(Các) Nucleotit
(U3mx)	3'-O-metylxylouridin-2'-phosphat
(Chd)	2'-O-hexadexyl-xytidin-3'-phosphat
(pshe)	Hydroxyetylphosphothioat
(Uhd)	2'-O-hexadexyl-uridin-3'-phosphat
(Tgn)	Đồng phân S của axit thymidin-glycol nucleic (GNA)
(Cgn)	Axit nucleic xytidin- glycol (GNA)
(Chd)	2'-O-hexadexyl-xytidin-3'-phosphat
(Ggn)	2'-O-hexadexyl-xytidin-3'-phosphat
(Agn)	Axit nucleic adenosin-glycol (GNA)
P	5'-phosphat
(m5Cam)	2`-O-(N-metylaxetamit)-5-metylxytidin-3`-phosphat
(m5Cams)	2`-O-(N-metylaxetamit)-5-metylxytidin-3`-phosphothioat
(Tam)	2`-O-(N-metylaxetamit)thymidin-3`-phosphat
(Tams)	2`-O-(N-metylaxetamit)thymidin-3`-phosphothioat
(Aam)	2`-O-(N-metylaxetamit)adenosin-3`-phosphat
(Aams)	2`-O-(N-metylaxetamit)adenosin-3`-phosphothioat
(Gam)	2`-O-(N-metylaxetamit)guanosin-3`-phosphat
(Gams)	2`-O-(N-metylaxetamit)guanosin-3`-phosphothioat
Y44	2-hydroxymetyl-tetrahydrofuran-5-phosphat

Ví dụ 1. Thiết kế, tính đặc hiệu và dự đoán hiệu lực của oligonucleotit

Bản phiên mã

Việc thiết kế siARN được tiến hành để nhận dạng các siARN hướng đích các bản phiên mã TMPRSS6 của người, khỉ nâu (Macaca mulatta), chuột nhắt, và chuột cống được chú thích trong cơ sở dữ liệu gen NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). Thiết kế sử dụng các bản phiên mã từ bộ sưu tập NCBI RefSeq: Người -NM_153609.2; Khỉ nâu - XM_001085203.2 và XM_001085319.1; Chuột nhắt - NM_027902.2; Chuột cống -NM_001130556.1. Do sự đa dạng cao ở trình tự của động vật linh trưởng/gặm nhấm, sợi kép siARN được thiết kế theo các mẻ tách biệt, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các mẻ chứa các sợi kép chỉ khớp với các bản phiên mã của người và khỉ nâu; chỉ các bản phiên mã của người, khỉ nấu và chuột nhắt; chỉ các bản phiên mã của người, khỉ nâu, chuột nhắt và chuột cống; và chỉ các bản phiên mã của chuột nhắt và chuột cống. Mọi siARN kép đều được thiết kế để có độ tương đồng 100% với các bản phiên mã của người đã liệt kê và các bản phiên mã của loài khác được xem xét trong mỗi mẻ thiết kế (ở trên).

Tính đặc hiệu của tất cả 19mer có thể có được dự đoán từ mỗi trình tự. Sau đó ứng viên 19mer mà thiếu các đoạn lặp dài hơn 7 nucleotit được chọn. 1259 ứng viên siARN người/khỉ nâu, 91 người/khỉ nâu/chuột nhắt, 37 người/khỉ nâu/chuột nhắt/chuột cống, và 810 chuột nhắt/chuột cống này được sử dụng trong các tìm kiếm toàn diện dựa trên các hệ phiên mã thích hợp (được xác định là tập hợp các bản ghi NM_ và XM_ trong các tập hợp NCBI Refseq của người, khỉ nâu, chuột nhắt, hoặc chuột cống) nhờ sử dụng thuật toán "dò khóa" vắt kiệt được thực hiện theo chữ viết python 'BruteForce.py'. Chữ viết này sau đó phân tích các bản canh thẳng bản phiên mã-oligo để tạo ra điểm số dựa trên vị trí và số lượng lỗi bắt cặp giữa các siARN và bất kỳ bản phiên mã có tiềm năng "ngoài-đích". Điểm số ngoài đích được lấy trọng số để nhấn mạnh các khác biệt ở vùng 'hạt giống' của các siARN, ở các vị trí 2-9 từ đầu 5' của phân tử này. Mỗi cặp oligo-bản phiên mã từ tìm kiếm dò khóa được cho điểm số bắt cặp lỗi bằng cách cộng tổng các điểm số bắt cặp lỗi; bắt cặp lỗi tại vị trí 2-9 được tính là 2,8, bắt cặp lỗi tại các vị trí phân cắt 10-11 được tính là 1,2, và bắt cặp lỗi tại khu vực 12-19 được tính là 1,0. Dự báo ngoài đích bổ sung được thực hiện bằng cách so sánh tần số heptame và octome thu được từ 3 hexame riêng biệt từ hạt giống của mỗi oligo. Các hexame từ các vị trí 2-7 so với đầu 5' được sử dụng để tạo 2 heptame và một octome. Heptame1 được tạo ra bằng cách bổ sung A ở đầu 3' vào hexame; heptame2 được tạo ra bằng cách bổ sung A ở đầu 5' vào hexame; octome được tạo ra bằng cách bổ sung A vào cả đầu 5' và 3' của hexame. Tần số của octome và heptame ở UTRome ở đầu 3' của người, khỉ nâu, chuột nhắt, hoặc chuột cống (được xác định là trình tự con của hệ phiên mã từ cơ sở dữ liệu Refseq của NCBI trong đó đầu của vùng mã hóa, 'CDS', được xác định rõ) được tính trước. Tần số octome được chuẩn hóa đến tần số heptame nhờ sử dụng giá trị trung bình từ khoảng các tần số octome. Sau đó 'mirSeedScore' được tính bằng cách tính tổng của ((3 X số octome chuẩn hóa) + (2 X số heptame2) + (1 X số heptame1)).

Cả hai sợi siARN đều được phân vào loại đặc hiệu theo điểm số tính toán được: điểm số trên 3 đủ tiêu chuẩn là đặc hiệu cao, bằng 3 là đặc hiệu và giữa 2,2 với 2,8 là đặc hiệu vừa phải. siARN được phân loại theo tính đặc hiệu của sợi đối mã. Các sợi kép từ các tập hợp người/khỉ nâu và chuột nhắt/chuột cống mà oligo đối mã của chúng thiếu

GC ở vị trí thứ nhất, thiếu G ở cả vị trí 13 và 14, và có 3 hoặc nhiều U hoặc A hơn ở vùng hạt giống (đặc trưng của các sợi kép có hiệu lực được dự đoán cao) sau đó được lựa chọn. Tương tự, các sợi kép từ các tập hợp người/khỉ nâu/chuột nhắt và người/khỉ nâu/chuột nhắt/chuột cống mà có 3 hoặc nhiều U hoặc A hơn ở vùng hạt giống được lựa chọn.

Các sợi kép được liên hợp với GalNAc ứng viên, lần lượt dài 21 và 23 nucleotit trên các sợi mã hóa và sợi đối mã, được thiết kế bằng cách kéo dài 4 nucleotit bổ sung đối mã dài 19mer theo hướng 3' (bảo toàn tính bổ sung hoàn hảo với bản phiên mã đích). Sợi mã hóa được xác định là bổ sung ngược với 21 nucleotit đầu tiên của sợi đối mã 23mer. Các sợi kép được lựa chọn mà duy trì sự trùng khớp hoàn hảo với tất cả các loại bản phiên mã được chọn trên toàn bộ 23 nucleotit.

Chọn lọc trình tự siARN

Tổng cộng 39 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 39 oligo siARN đối mã 21/23mer có nguồn gốc người/khỉ nâu, 6 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 6 oligo siARN đối mã 21/23mer có nguồn gốc người/khỉ nâu/chuột nhắt, 3 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 3 oligo siARN đối mã 21/23mer có nguồn gốc người/khỉ nâu/chuột nhắt/chuột cống, và 16 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 16 oligo siARN đối mã 21/23mer có nguồn gốc chuột nhắt/chuột cống được tổng hợp và tạo thành các sợi kép được liên hợp với GalNAc.

Các trình tự của sợi mã hóa và sợi đối mã của các sợi kép cải biến được thể hiện trên Bảng 1, và các trình tự của sợi mã hóa và sợi đối mã của các sợi kép không được cải biến được thể hiện trên Bảng 2.

Bảng 1. Các trình tự TMPRSS6 cải biến

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Trình tự sợi đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:
AD-58686.1	A-119159.1	UfsgsGfcCfuGfgAfGfAfgGfuGfuCfcUfuCfL96	17	A-119160.1	usUfsgAfaGfgAfcAfccuCfuCfcAfgGfcsCfsa	65
AD-58687.1	A-119175.1	GfsgsGfgUfgCfuAfCfUfcUfgGfuAfuUfuCfL96	18	A-119176.1	asGfsgAfaAfuAfcCfagaGfuAfgCfaCfcsCfsc	66
AD-58688.1	A-119191.1	CfsasAfcGfgCfcUfGfGfaUfgAfgAfgAfaAfL96	19	A-119192.1	asGfsuUfuCfuCfuCfaucCfaGfgCfcGfusUfsg	67
AD-58689.1	A-119207.1	AfsusCfgCfcAfcUfUfCfuCfcCfaGfgAfuCfL96	20	A-119208.1	asAfsgAfuCfcUfgGfgagAfaGfuGfgCfgsAfsu	68
AD-58690.1	A-119223.1	GfsgsUfgGfcAfgGfAfGfgUfgGfcAfuCfuUfL96	21	A-119224.1	asCfsaAfgAfuGfcCfaccUfcCfuGfcCfasCfsc	69
AD-58692.1	A-119161.1	GfsasCfcGfaCfuGfGfCfcAfuGfuAfuGfaCfL96	22	A-119162.1	asCfsgUfcAfuAfcAfuggCfcAfgUfcGfgsUfsc	70
AD-58693.1	A-119177.1	GfsgsUfgUfgCfgGfGfUfgCfaCfuAfuGfgCfL96	23	A-119178.1	asAfsgCfcAfuAfgUfgcaCfcCfgCfaCfasCfsc	71
AD-58694.1	A-119193.1	GfsgsCfcUfgGfaUfGfAfgAfgAfaAfcUfgCfL96	24	A-119194.1	asCfsgCfaGfuUfuCfucuCfaUfcCfaGfgsCfsc	72
AD-58695.1	A-119209.1	CfsusCfuGfgUfaUfUfUfcCfuAfgGfgUfaCfL96	25	A-119210.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsAfsg	73
AD-58696.1	A-119225.1	GfscsCfcCfuGfgUfCfUfaAfcUfuGfgGfaUfL96	26	A-119226.1	asGfsaUfcCfcAfaGfuuaGfaCfcAfgGfgsGfsc	74
AD-58698.1	A-119163.1	GfsasGfgCfaGfaAfGfUfaUfgAfuUfuGfcCfL96	27	A-119164.1	asCfsgGfcAfaAfuCfauaCfuUfcUfgCfcsUfsc	75
AD-58699.1	A-119179.1	AfsasGfcCfaGfuGfUfGfaAfaGfaCfaUfaGfL96	28	A-119180.1	asGfscUfaUfgUfcUfuucAfcAfcUfgGfcsUfsu	76
AD-58700.1	A-119195.1	GfscsCfgGfgAfcCfGfAfcUfgGfcCfaUfgUfL96	29	A-119196.1	asUfsaCfaUfgGfcCfaguCfgGfuCfcCfgsGfsc	77
AD-58701.1	A-119211.1	CfsusCfcAfgGfuUfCfGfgGfgUfcGfaCfaCfL96	30	A-119212.1	asUfsgUfgUfcGfaCfcccGfaAfcCfuGfgsAfsg	78
AD-58702.1	A-119227.1	AfsgsCfcCfcUfgGfUfCfuAfaCfuUfgGfgAfL96	31	A-119228.1	gsAfsuCfcCfaAfgUfuagAfcCfaGfgGfgsCfsu	79
AD-58704.1	A-119165.1	UfscsGfcCfaCfuUfCfUfcCfcAfgGfaUfcUfL96	32	A-119166.1	usAfsaGfaUfcCfuGfggaGfaAfgUfgGfcsGfsa	80
AD-58705.1	A-119181.1	AfscsUfcUfgGfuAfUfUfuCfcUfaGfgGfuAfL96	33	A-119182.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfasGfsu	81

51353

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Trình tự sợi đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:
AD-58706.1	A-119197.1	UfscsGfcUfgAfcCfGfCfuGfgGfuGfaUfaAfL96	34	A-119198.1	usGfsuUfaUfcAfcCfcagCfgGfuCfaGfcsGfsa	82
AD-58707.1	A-119213.1	GfscsCfcCfaAfcGfGfCfcUfgGfaUfgAfgAfL96	35	A-119214.1	usCfsuCfuCfaUfcCfaggCfcGfuUfgGfgsGfsc	83
AD-58708.1	A-119229.1	GfscsCfaAfgCfaGfGfGfgGfaCfaAfgUfaUfL96	36	A-119230.1	gsAfsaUfaCfuUfgUfcccCfcUfgCfuUfgsGfsc	84
AD-58710.1	A-119167.1	UfscsCfcCfuAfcAfGfGfgCfcGfaGfuAfcGfL96	37	A-119168.1	usUfscGfuAfcUfcGfgccCfuGfuAfgGfgsGfsa	85
AD-58711.1	A-119183.1	CfsusGfgGfuUfgUfUfAfcCfgCfuAfcAfgCfL96	38	A-119184.1	usAfsgCfuGfuAfgCfgguAfaCfaAfcCfcsAfsg	86
AD-58712.1	A-119199.1	CfsusGfgCfcUfgGfAfGfaGfgUfgUfcCfuUfL96	39	A-119200.1	usGfsaAfgGfaCfaCfcucUfcCfaGfgCfcsAfsg	87
AD-58713.1	A-119215.1	GfsusGfcGfgGfuGfCfAfcUfaUfgGfcUfuGfL96	40	A-119216.1	usAfscAfaGfcCfaUfaguGfcAfcCfcGfcsAfsc	88
AD-58714.1	A-119231.1	UfsgsGfcAfgGfaGfGfUfgGfcAfuCfuUfgUfL96	41	A-119232.1	asGfsaCfaAfgAfuGfccaCfcUfcCfuGfcsCfsa	89
AD-58716.1	A-119169.1	CfscsCfuAfcAfgGfGfCfcGfaGfuAfcGfaAfL96	42	A-119170.1	asCfsuUfcGfuAfcUfcggCfcCfuGfuAfgsGfsg	90
AD-58717.1	A-119185.1	AfscsCfuGfcUfuCfUfUfcUfgGfuUfcAfuUfL96	43	A-119186.1	asGfsaAfuGfaAfcCfagaAfgAfaGfcAfgsGfsu	91
AD-58718.1	A-119201.1	UfsgsCfcUfgUfgAfUfGfgGfgUfcAfaGfgAfL96	44	A-119202.1	asGfsuCfcUfuGfaCfcccAfuCfaCfaGfgsCfsa	92
AD-58719.1	A-119217.1	CfsasGfcUfuCfgGfAfAfgCfcCfcUfgGfuCfL96	45	A-119218.1	usAfsgAfcCfaGfgGfgcuUfcCfgAfaGfcsUfsg	93
AD-58720.1	A-119233.1	CfscsCfcUfgGfuCfUfAfaCfuUfgGfgAfuCfL96	46	A-119234.1	csAfsgAfuCfcCfaAfguuAfgAfcCfaGfgsGfsg	94
AD-58721.1	A-119171.1	UfsgsCfuUfcUfuCfUfGfgUfuCfaUfuCfuCfL96	47	A-119172.1	usGfsgAfgAfaUfgAfaccAfgAfaGfaAfgsCfsa	95
AD-58722.1	A-119187.1	CfscsCfaAfcGfgCfCfUfgGfaUfgAfgAfgAfL96	48	A-119188.1	usUfsuCfuCfuCfaUfccaGfgCfcGfuUfgsGfsg	96
AD-58723.1	A-119203.1	AfsasGfgGfcCfuGfCfAfcAfgCfuAfcUfaCfL96	49	A-119204.1	usCfsgUfaGfuAfgCfuguGfcAfgGfcCfcsUfsu	97
AD-58724.1	A-119219.1	GfsusCfuAfaCfuUfGfGfgAfuCfuGfgGfaAfL96	50	A-119220.1	csAfsuUfcCfcAfgAfuccCfaAfgUfuAfgsAfsc	98
AD-58725.1	A-119235.1	AfsgsCfuUfcGfgAfAfGfcCfcCfuGfgUfcUfL96	51	A-119236.1	usUfsaGfaCfcAfgGfggcUfuCfcGfaAfgsCfsu	99

51353

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Trình tự sợi đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:
AD-58726.1	A-119173.1	CfscsAfgUfgUfgAfAfAfgAfcAfuAfgCfuGfL96	52	A-119174.1	usGfscAfgCfuAfuGfucuUfuCfaCfaCfusGfsg	100
AD-58727.1	A-119189.1	CfscsAfgGfuUfcGfGfGfgUfcGfaCfaCfaUfL96	53	A-119190.1	asGfsaUfgUfgUfcGfaccCfcGfaAfcCfusGfsg	101
AD-58728.1	A-119205.1	UfscsCfaCfgCfuGfGfGfuUfgUfuAfcCfgCfL96	54	A-119206.1	usAfsgCfgGfuAfaCfaacCfcAfgCfgUfgsGfsa	102
AD-58729.1	A-119221.1	UfsgsCfcAfaGfcAfGfGfgGfgAfcAfaGfuAfL96	55	A-119222.1	asAfsuAfcUfuGfuCfcccCfuGfcUfuGfgsCfsa	103
AD-58697.1	A-119241.1	AfsusCfcAfgAfaCfAfGfgAfgGfcUfgUfgUfL96	56	A-119242.1	csCfsaCfaCfaGfcCfuccUfgUfuCfuGfgsAfsu	104
AD-58703.1	A-119243.1	UfsusCfaCfcUfcCfCfAfgAfuCfuCfcCfuCfL96	57	A-119244.1	gsUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsAfsa	105
AD-58709.1	A-119245.1	CfscsUfcCfgAfgGfGfUfgAfgUfgGfcCfaUfL96	58	A-119246.1	csCfsaUfgGfcCfaCfucaCfcCfuCfgGfasGfsg	106
AD-58715.1	A-119247.1	UfscsCfaGfaAfcAfGfGfaGfgCfuGfuGfuGfL96	59	A-119248.1	gsCfscAfcAfcAfgCfcucCfuGfuUfcUfgsGfsa	107
AD-58730.1	A-119237.1	GfsusGfuCfcUfcCfGfAfgGfgUfgAfgUfgGfL96	60	A-119238.1	gsGfscCfaCfuCfaCfccuCfgGfaGfgAfcsAfsc	108
AD-58731.1	A-119249.1	UfsusCfgGfgGfuCfGfAfcAfcAfuCfuGfuGfL96	61	A-119250.1	csCfscAfcAfgAfuGfuguCfgAfcCfcCfgsAfsa	109
AD-58734.1	A-119251.1	UfscsGfgGfgUfcGfAfCfaCfaUfcUfgUfgGfL96	62	A-119252.1	csCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsGfsa	110
AD-58737.1	A-119253.1	UfsgsCfuUfcCfaGfGfAfgGfaCfaGfcAfuGfL96	63	A-119254.1	gsCfscAfuGfcUfgUfccuCfcUfgGfaAfgsCfsa	111
AD-59743.1	A-120243.1	UfscsUfgGfuAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAfL96	64	A-120244.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfasgsu	112

51353

Bảng 2. Các trình tự TMPRSS6 không cải biến

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Vị trí ở NM_153609.2	Trình tự sợi đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:	Vị trí ở NM_153609.2
AD-58686.1	A-119159.1	UGGCCUGGAGAGGUGUCCUUC	113	2041-2063	A-119160.1	UUGAAGGACACCUCUCCAGGCCA	161	2041-2063
AD-58687.1	A-119175.1	GGGGUGCUACUCUGGUAUUUC	114	319-341	A-119176.1	AGGAAAUACCAGAGUAGCACCCC	162	319-341
AD-58688.1	A-119191.1	CAACGGCCUGGAUGAGAGAAA	115	1557-1579	A-119192.1	AGUUUCUCUCAUCCAGGCCGUUG	163	1557-1579
AD-58689.1	A-119207.1	AUCGCCACUUCUCCCAGGAUC	116	401-423	A-119208.1	AAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGAU	164	401-423
AD-58690.1	A-119223.1	GGUGGCAGGAGGUGGCAUCUU	117	2665-2688	A-119224.1	ACAAGAUGCCACCUCCUGCCACC	165	2665-2688
AD-58692.1	A-119161.1	GACCGACUGGCCAUGUAUGAC	118	922-944	A-119162.1	ACGUCAUACAUGGCCAGUCGGUC	166	922-944
AD-58693.1	A-119177.1	GGUGUGCGGGUGCACUAUGGC	119	1444-1466	A-119178.1	AAGCCAUAGUGCACCCGCACACC	167	1444-1466
AD-58694.1	A-119193.1	GGCCUGGAUGAGAGAAACUGC	120	1561-1583	A-119194.1	ACGCAGUUUCUCUCAUCCAGGCC	168	1561-1583
AD-58695.1	A-119209.1	CUCUGGUAUUUCCUAGGGUAC	121	328-350	A-119210.1	UUGUACCCUAGGAAAUACCAGAG	169	328-350
AD-58696.1	A-119225.1	GCCCCUGGUCUAACUUGGGAU	122	2966-2989	A-119226.1	AGAUCCCAAGUUAGACCAGGGGC	170	2966-2989
AD-58698.1	A-119163.1	GAGGCAGAAGUAUGAUUUGCC	123	1281-1303	A-119164.1	ACGGCAAAUCAUACUUCUGCCUC	171	1281-1303
AD-58699.1	A-119179.1	AAGCCAGUGUGAAAGACAUAG	124	731-753	A-119180.1	AGCUAUGUCUUUCACACUGGCUU	172	731-753
AD-58700.1	A-119195.1	GCCGGGACCGACUGGCCAUGU	125	917-939	A-119196.1	AUACAUGGCCAGUCGGUCCCGGC	173	917-939
AD-58701.1	A-119211.1	CUCCAGGUUCGGGGUCGACAC	126	1894-1916	A-119212.1	AUGUGUCGACCCCGAACCUGGAG	174	1894-1916
AD-58702.1	A-119227.1	AGCCCCUGGUCUAACUUGGGA	127	2965-2988	A-119228.1	GAUCCCAAGUUAGACCAGGGGCU	175	2965-2988
AD-58704.1	A-119165.1	UCGCCACUUCUCCCAGGAUCU	128	402-424	A-119166.1	UAAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGA	176	402-424
AD-58705.1	A-119181.1	ACUCUGGUAUUUCCUAGGGUA	129	327-349	A-119182.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU	177	327-349

51353

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Vị trí ở NM_153609.2	Trình tự sợi đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:	Vị trí ở NM_153609.2
AD-58706.1	A-119197.1	UCGCUGACCGCUGGGUGAUAA	130	1934-1956	A-119198.1	UGUUAUCACCCAGCGGUCAGCGA	178	1934-1956
AD-58707.1	A-119213.1	GCCCCAACGGCCUGGAUGAGA	131	1553-1575	A-119214.1	UCUCUCAUCCAGGCCGUUGGGGC	179	1553-1575
AD-58708.1	A-119229.1	GCCAAGCAGGGGGACAAGUAU	132	2610-2633	A-119230.1	GAAUACUUGUCCCCCUGCUUGGC	180	2610-2633
AD-58710.1	A-119167.1	UCCCCUACAGGGCCGAGUACG	133	680-702	A-119168.1	UUCGUACUCGGCCCUGUAGGGGA	181	680-702
AD-58711.1	A-119183.1	CUGGGUUGUUACCGCUACAGC	134	769-791	A-119184.1	UAGCUGUAGCGGUAACAACCCAG	182	769-791
AD-58712.1	A-119199.1	CUGGCCUGGAGAGGUGUCCUU	135	2040-2062	A-119200.1	UGAAGGACACCUCUCCAGGCCAG	183	2040-2062
AD-58713.1	A-119215.1	GUGCGGGUGCACUAUGGCUUG	136	1447-1469	A-119216.1	UACAAGCCAUAGUGCACCCGCAC	184	1447-1469
AD-58714.1	A-119231.1	UGGCAGGAGGUGGCAUCUUGU	137	2667-2690	A-119232.1	AGACAAGAUGCCACCUCCUGCCA	185	2667-2690
AD-58716.1	A-119169.1	CCCUACAGGGCCGAGUACGAA	138	682-704	A-119170.1	ACUUCGUACUCGGCCCUGUAGGG	186	682-704
AD-58717.1	A-119185.1	ACCUGCUUCUUCUGGUUCAUU	139	559-581	A-119186.1	AGAAUGAACCAGAAGAAGCAGGU	187	559-581
AD-58718.1	A-119201.1	UGCCUGUGAUGGGGUCAAGGA	140	1530-1552	A-119202.1	AGUCCUUGACCCCAUCACAGGCA	188	1530-1552
AD-58719.1	A-119217.1	CAGCUUCGGAAGCCCCUGGUC	141	2955-2978	A-119218.1	UAGACCAGGGGCUUCCGAAGCUG	189	2955-2978
AD-58720.1	A-119233.1	CCCCUGGUCUAACUUGGGAUC	142	2967-2990	A-119234.1	CAGAUCCCAAGUUAGACCAGGGG	190	2967-2990
AD-58721.1	A-119171.1	UGCUUCUUCUGGUUCAUUCUC	143	562-584	A-119172.1	UGGAGAAUGAACCAGAAGAAGCA	191	562-584
AD-58722.1	A-119187.1	CCCAACGGCCUGGAUGAGAGA	144	1555-1577	A-119188.1	UUUCUCUCAUCCAGGCCGUUGGG	192	1555-1577
AD-58723.1	A-119203.1	AAGGGCCUGCACAGCUACUAC	145	1054-1076	A-119204.1	UCGUAGUAGCUGUGCAGGCCCUU	193	1054-1076
AD-58724.1	A-119219.1	GUCUAACUUGGGAUCUGGGAA	146	2973-2996	A-119220.1	CAUUCCCAGAUCCCAAGUUAGAC	194	2973-2996
AD-58725.1	A-119235.1	AGCUUCGGAAGCCCCUGGUCU	147	2956-2979	A-119236.1	UUAGACCAGGGGCUUCCGAAGCU	195	2956-2979

51353

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Vị trí ở NM_153609.2	Trình tự sợi đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:	Vị trí ở NM_153609.2
AD-58726.1	A-119173.1	CCAGUGUGAAAGACAUAGCUG	148	734-756	A-119174.1	UGCAGCUAUGUCUUUCACACUGG	196	734-756
AD-58727.1	A-119189.1	CCAGGUUCGGGGUCGACACAU	149	1896-1918	A-119190.1	AGAUGUGUCGACCCCGAACCUGG	197	1896-1918
AD-58728.1	A-119205.1	UCCACGCUGGGUUGUUACCGC	150	763-785	A-119206.1	UAGCGGUAACAACCCAGCGUGGA	198	763-785
AD-58729.1	A-119221.1	UGCCAAGCAGGGGGACAAGUA	151	2609-2632	A-119222.1	AAUACUUGUCCCCCUGCUUGGCA	199	2609-2632
AD-58697.1	A-119241.1	AUCCAGAACAGGAGGCUGUGU	152	1324-1346	A-119242.1	CCACACAGCCUCCUGUUCUGGAU	200	1324-1346
AD-58703.1	A-119243.1	UUCACCUCCCAGAUCUCCCUC	153	1414-1436	A-119244.1	GUGAGGGAGAUCUGGGAGGUGAA	201	1414-1436
AD-58709.1	A-119245.1	CCUCCGAGGGUGAGUGGCCAU	154	1862-1884	A-119246.1	CCAUGGCCACUCACCCUCGGAGG	202	1862-1884
AD-58715.1	A-119247.1	UCCAGAACAGGAGGCUGUGUG	155	1325-1347	A-119248.1	GCCACACAGCCUCCUGUUCUGGA	203	1325-1347
AD-58730.1	A-119237.1	GUGUCCUCCGAGGGUGAGUGG	156	1858-1880	A-119238.1	GGCCACUCACCCUCGGAGGACAC	204	1858-1880
AD-58731.1	A-119249.1	UUCGGGGUCGACACAUCUGUG	157	1901-1923	A-119250.1	CCCACAGAUGUGUCGACCCCGAA	205	1901-1923
AD-58734.1	A-119251.1	UCGGGGUCGACACAUCUGUGG	158	1902-1924	A-119252.1	CCCCACAGAUGUGUCGACCCCGA	206	1902-1924
AD-58737.1	A-119253.1	UGCUUCCAGGAGGACAGCAUG	159	1966-1988	A-119254.1	GCCAUGCUGUCCUCCUGGAAGCA	207	1966-1988
AD-59743.1	A-120243.1	UCUGGUAUUUCCUAGGGUACA	160		A-120244.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU	208	

51353

Ví dụ 2. Sàng lọc liều đơn *in vitro*

Các sợi kép siARN của TMPRSS6 được liên hợp và cải biến này còn được đánh giá về hiệu lực bởi các thử nghiệm chuyển nhiễm ở dòng tế bào Hep3B của người. Các siARN của TMPRSS6 được chuyển nhiễm ở hai liều lượng, 10nM và 0,1nM. Kết quả của các thử nghiệm này được thể hiện trên Bảng 3 và dữ liệu được thể hiện dưới dạng phân số của thông tin còn lại trong tế bào được chuyển nhiễm bằng các siARN hướng đích TMPRSS6, so với các tế bào được chuyển nhiễm bằng siARN đối chứng âm, AD-1955 ± độ lệch chuẩn (SD).

Bảng 3. Sàng lọc liều đơn TMPRSS6

Ký hiệu sợi kép	Trung bình 10nM	SD 10nM	Trung bình 0,1nM	SD 0,1nM
AD-58686.1	71,58	18,94	103,29	32,00
AD-58687.1	89,33	13,14	104,94	20,06
AD-58688.1	34,16	11,36	87,18	8,43
AD-58689.1	79,82	7,28	110,37	6,08
AD-58690.1	69,10	9,83	99,92	24,84
AD-58692.1	79,21	5,67	136,49	0,84
AD-58693.1	77,29	12,12	106,01	17,97
AD-58694.1	50,51	10,36	89,47	3,84
AD-58695.1	54,37	5,75	87,66	13,59
AD-58696.1	93,26	0,06	84,79	3,84
AD-58697.1	72,95	23,41	98,98	10,29
AD-58698.1	42,61	7,81	109,98	16,78
AD-58699.1	24,93	8,58	79,71	12,55
AD-58700.1	74,10	15,37	89,75	7,80
AD-58701.1	79,18	8,18	89,70	9,98
AD-58702.1	96,43	18,38	113,05	10,65
AD-58703.1	79,15	28,50	97,30	6,79
AD-58704.1	67,92	0,87	92,26	1,24
AD-58705.1	59,50	20,47	99,25	3,28
AD-58706.1	71,67	0,75	102,38	14,88
AD-58707.1	77,89	22,26	97,52	1,31
AD-58708.1	73,87	9,61	98,38	1,81
AD-58709.1	94,62	4,69	100,73	16,10
AD-58710.1	59,19	10,57	95,23	11,99
AD-58711.1	63,62	16,83	103,11	3,66
AD-58712.1	65,79	6,96	81,58	1,50

Ký hiệu sợi kép	Trung bình 10nM	SD 10nM	Trung bình 0,1nM	SD 0,1nM
AD-58713.1	84,14	26,41	101,56	5,60
AD-58714.1	64,73	6,06	102,37	1,63
AD-58715.1	91,05	18,67	101,08	11,00
AD-58716.1	70,07	13,02	97,20	2,98
AD-58717.1	11,27	6,91	66,56	4,32
AD-58718.1	62,10	18,62	89,01	15,30
AD-58719.1	72,94	18,26	91,58	9,97
AD-58720.1	60,51	14,43	90,92	5,68
AD-58721.1	17,72	7,70	56,72	2,57
AD-58722.1	51,65	11,33	81,44	0,50
AD-58723.1	53,27	21,60	94,25	16,20
AD-58724.1	58,03	49,89	77,11	4,63
AD-58725.1	54,58	40,10	76,12	1,59
AD-58726.1	10,33	9,88	42,75	7,97
AD-58727.1	62,80	26,45	83,23	13,10
AD-58728.1	49,36	36,27	83,30	1,74
AD-58729.1	43,83	61,99	73,54	19,33
AD-58730.1	59,60	41,85	76,12	1,03
AD-58731.1	85,29	24,78	128,06	32,14
AD-58734.1	85,71	10,74	101,75	6,11
AD-58737.1	79,87	10,59	114,89	7,46

Ví dụ 3. Sàng lọc liều đơn *in vivo* sử dụng AD-59743

Khả năng của AD-59743 trong việc kìm hãm sự biểu hiện của protein TMPRSS6 như được đánh giá bằng cách đo các mức mARN TMPRSS6 và Hepxidin ở gan của các con chuột nhắt C57BL/6 kiểu dại sau khi dùng AD-59743. Một liều duy nhất 1, 3 hoặc 10 mg/kg AD-59743 được dùng dưới da, và các con chuột nhắt được giết vào ngày 3 hoặc ngày 7. Các mức mARN TMPRSS6 và Hepxidin ở gan được đo bằng qPCR nhờ sử dụng các phương pháp mô tả ở trên. Nhóm đối chứng nhận các liều tiêm PBS.

Các mức mARN TMPRSS6 sau khi dùng AD-59743 được thể hiện trên Hình 1, và các mức mARN hepxidin sau khi dùng AD-59743 được thể hiện trên Hình 2. Các kết quả này chứng tỏ sự giảm phụ thuộc liều ở các mức bản phiên mã TMPRSS6 mà được duy trì đến ngày 7.

Ví dụ 4. Tác dụng *in vivo* của các tác nhân ARNi TMPRSS6 kết hợp với chất tạo chelat sắt

Mục đích của nghiên cứu này là để kiểm tra tác dụng của siARN đặc hiệu TMPRSS6 và các chất tạo chelat sắt được dùng đồng thời đến các mức sắt. Trong nghiên cứu này, các con chuột nhắt Th3/+ tan máu bẩm sinh và C57BL/6 kiểu dại 6 tuần tuổi (Douet *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2011), 178(2):774-83) được cho ăn các khẩu phần ít sắt chứa 3-5 ppm sắt. Các con chuột nhắt này được cho dùng trong tĩnh mạch chế phẩm AF-011-46273 chứa deferipron, chất tạo chelat sắt ở liều 250 mg/kg/ngày và tác nhân ARNi với cấu trúc sau: oligoSeq-mã hóa – uGGuAuuuccuAGGGuAcAdTsdT (SEQ ID NO: 209); oligoSeq-đối mã – UGuACCCuAGGAAAuACcAdTsdT (SEQ ID NO: 210). Chế phẩm này còn chứa MC-3/DSPC/Cholesterol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5. Các mô gan và lách được thu thập và nồng độ sắt không heme ở mô được xác định như được mô tả trước (xem, ví dụ, Schmidt *et al.* (2013) *Blood* 121(7):1200-8; Cook, JD, *et al.*. *Tissue iron stores*. In: Cook JD, editor. *Methods in Hematology*. Vol 1. New York, NY: Churchill Livingstone Press; 1980. p. 104-109).

Kết quả của các thử nghiệm này chứng minh tác dụng bổ trợ của AD-46273 và deferipron ở các con chuột nhắt Th3/+, với các mức sắt giảm so với các đối chứng âm.

Ví dụ 5. Thiết kế, tính đặc hiệu và dự đoán hiệu lực của oligonucleotit

Bản phiên mã

Việc thiết kế siARN được tiến hành để nhận dạng các siARN hướng đích các bản phiên mã TMPRSS6 của người, khỉ đuôi dài (*Macaca fascicularis*; từ đây gọi là "cyno"), chuột nhắt, và chuột cống được chú thích trong cơ sở dữ liệu Gen NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). Thiết kế sử dụng các bản phiên mã sau từ bộ sưu tập NCBI RefSeq: Người -NM_153609.2; Chuột nhắt - NM_027902.2; Chuột cống - NM_001130556.1. Đối với cyno, trình tự bản phiên mã thu được nhờ việc canh thẳng với TMPRSS6 của người có trình tự được lắp ghép từ hai trình tự bổ sung: "ENSP00000384964 [mARN] locus=chr10:82446450:82485403:-" và FR874253.1, lần

lượt có sẵn từ dự án bộ gen *M. fascicularis* và cơ sở dữ liệu nucleotit NCBI (http://macaque.genomics.org.cn/page/species/download.jsp

và http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/). Do sự đa dạng cao ở trình tự của động vật linh trưởng/gặm nhấm, sợi kép siARN được thiết kế theo các mẻ tách biệt, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các mẻ chứa các sợi kép chỉ khớp với các bản phiên mã của người và cyno; chỉ các bản phiên mã của chuột nhắt; chỉ các bản phiên mã của người, cyno, chuột nhắt và chuột cống. Hầu hết siARN kép đều được thiết kế để có độ tương đồng 100% ở các vùng chỉ định với bản phiên mã của người đã liệt kê và bản phiên mã của các loài khác được xem xét trong mỗi mẻ (ở trên). Trong một số trường hợp, các lỗi bắt cặp giữa sợi kép và đích mARN được cho phép ở vị trí đối mã thứ nhất (mã hóa cuối cùng) khi sợi đối mã:cặp bazơ bổ sung của mARN đích là cặp GC hoặc CG. Trong các trường hợp này, các sợi kép được thiết kế có các cặp UA hoặc AU ở cặp đối mã đầu tiên:mã hóa cuối cùng. Do đó các sợi kép này duy trì tính bổ sung nhưng bắt cặp lỗi với đích (U:C, U:G, A:C, hoặc A:G).

Tính đặc hiệu của tất cả 19mer có thể có được dự đoán từ mỗi trình tự. Sau đó ứng viên 19mer mà thiếu các đoạn lặp dài hơn 7 nucleotit được chọn. 1128 ứng viên siARN người/cyno, 69 người/cyno/chuột nhắt, 23 người/cyno/chuột nhắt/chuột cống được sử dụng trong các tìm kiếm toàn diện dựa trên các hệ phiên mã thích hợp (được xác định là tập hợp các bản ghi NM_ và XM_ trong các tập hợp NCBI Refseq của người, chuột nhắt, hoặc chuột cống, và tập hợp hệ phiên mã của cyno ở nucleotit NCBI) nhờ sử dụng thuật toán "dò khóa" vắt kiệt được thực hiện theo chữ viết python 'BruteForce.py'. Chữ viết này sau đó phân tích các bản canh thẳng bản phiên mã-oligo để tạo ra điểm số dựa trên vị trí và số lượng các lỗi bắt cặp giữa các siARN và bất kỳ bản phiên mã có tiềm năng "ngoài-đích". Điểm số ngoài đích được lấy trọng số để nhấn mạnh các khác biệt ở vùng 'hạt giống' của các siARN, ở các vị trí 2-9 từ đầu 5' của phân tử này. Mỗi cặp oligo-bản phiên mã từ tìm kiếm dò khóa được cho điểm số bắt cặp lỗi bằng cách cộng tổng các điểm số bắt cặp lỗi riêng lẻ; bắt cặp lỗi tại vị trí 2-9 được tính là 2,8, bắt cặp lỗi tại các vị trí phân tách 10-11 được tính là 1,2, và bắt cặp lỗi tại vùng 12-19 được

tính là 1,0. Dự đoán ngoài đích khác được thực hiện bằng cách so sánh tần số heptame và octome có nguồn gốc từ 3 hexame riêng biệt từ hạt giống của mỗi oligo. Các hexame từ các vị trí 2-7 so với đầu 5' được sử dụng để tạo 2 heptame và một octome. Heptame1 được tạo ra bằng cách bổ sung A ở đầu 3' vào hexame; heptame2 được tạo ra bằng cách bổ sung A ở đầu 5' vào hexame; octome được tạo ra bằng cách bổ sung A vào cả đầu 5' và 3' của hexame. Tần số octome và heptame ở UTRome ở đầu 3' của người, cyno, chuột nhắt, hoặc chuột cống (được xác định là trình tự con của hệ phiên mã từ cơ sở dữ liệu Refseq của NCBI trong đó đầu của vùng mã hóa, 'CDS', được xác định rõ) được tính trước. Tần số octome được chuẩn hóa đến tần số heptame nhờ sử dụng giá trị trung bình từ khoảng các tần số octome. Sau đó 'mirSeedScore' được tính bằng cách tính tổng của ((3 X số octome chuẩn hóa) + (2 X số heptame2) + (1 X số heptame1)).

Cả hai sợi siARN đều được phân vào loại đặc hiệu theo điểm số tính toán được: điểm số trên 3 đủ tiêu chuẩn là đặc hiệu cao, bằng 3 là đặc hiệu và giữa 2 với 2,8 là đặc hiệu vừa phải. Tác giả sáng chế phân loại theo tính đặc hiệu của sợi đối mã. Sau đó lựa chọn các sợi kép đặc hiệu vừa phải (hoặc cao hơn) mà các oligo đối mã của chúng có các đặc tính của sợi kép với hiệu lực được dự đoán cao, bao gồm lượng UA tối đa ở vùng hạt giống và hàm lượng GC toàn bộ thấp.

Đối với các sợi kép liên hợp với GalNaC, các oligo mã hóa 21mer và đối mã 23mer được thiết kế bằng cách kéo dài sợi đối mã 19mer (mô tả bên trên) đến 23 nucleotit của trình tự bổ sung đích. Tất cả các bản phiên mã của các loài có trong mẻ thiết kế được kiểm tra tính bổ sung. Đối với mỗi sợi kép, sợi mã hóa 12mer được định rõ là bổ thể ngược của 21 nucleotit đầu tiên của sợi đối mã.

Chọn lọc trình tự siARN

Tổng 5 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 5 oligo siARN đối mã 21/23mer từ người, 32 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 32 oligo siARN đối mã 21/23mer người/cyno, 4 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 4 oligo siARN đối mã 21/23mer từ người/cyno/chuột nhắt, 8 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 8 oligo siARN đối mã 21/23mer từ người/cyno/chuột nhắt/chuột nhắt, 19 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 19

oligo siARN đối mã 21/23mer từ người/cyno/chuột nhắt, 2 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 2 oligo siARN đối mã 21/23mer từ người/chuột nhắt, và 1 oligo siARN mã hóa 21/23mer và 1 oligo siARN đối mã 21/23mer từ người/chuột nhắt/chuột cống được tổng hợp và tạo thành các sợi kép được liên hợp với GalNAc.

Các trình tự của sợi mã hóa và sợi đối mã của các sợi kép không được cải biến được thể hiện trên Bảng 4, và các trình tự của sợi mã hóa và sợi đối mã của các sợi kép cải biến được thể hiện trên Bảng 5.

Bảng 4. Các trình tự TMPRSS6 không được cải biến

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Ký hiệu trình tự đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:	Vị trí ở NM_153609.2
AD-60944.1	A-122732.1	GGUGCUACUCUGGUAUUUCCU	211	A-122733.1	AGGAAAUACCAGAGUAGCACCCC	280	318
AD-59743.1	A-120243.1	UCUGGUAUUUCCUAGGGUACA	212	A-120244.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU	281	326
AD-60940.1	A-122745.1	CUGGUAUUUCCUAGGGUACAA	213	A-122746.1	UUGUACCCUAGGAAAUACCAGAG	282	327
AD-61002.2	A-122838.1	UGGUAUUUCCUAGGGUACAAA	214	A-122839.1	UUUGUACCCUAGGAAAUACCAGA	283	328
AD-61000.1	A-122852.1	GGUAUUUCCUAGGGUACAAGA	215	A-122853.1	UCUUGUACCCUAGGAAAUACCAG	284	329
AD-46273.1	A-96908.1	UGGUAUUUCCUAGGGUACA	216	A-96909.1	UGUACCCUAGGAAAUACCA	285	330
AD-61003.1	A-122854.1	GUAUUUCCUAGGGUACAAGGA	217	A-122855.1	UCCUUGUACCCUAGGAAAUACCA	286	330
AD-60994.1	A-122848.1	AUUUCCUAGGGUACAAGGCGA	218	A-122849.1	UCGCCUUGUACCCUAGGAAAUAC	287	332
AD-60990.1	A-122830.1	UUUCCUAGGGUACAAGGCGGA	219	A-122831.1	UCCGCCUUGUACCCUAGGAAAUA	288	333
AD-60956.1	A-122736.1	CGCCACUUCUCCCAGGAUCUU	220	A-122737.1	AAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGAU	289	400
AD-60981.1	A-122757.1	GCCACUUCUCCCAGGAUCUUA	221	A-122758.1	UAAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGA	290	401
AD-60953.1	A-122775.1	CUGCUUCUUCUGGUUCAUUCU	222	A-122776.1	AGAAUGAACCAGAAGAAGCAGGU	291	558
AD-60977.1	A-122783.1	CUUCUUCUGGUUCAUUCUCCA	223	A-122784.1	UGGAGAAUGAACCAGAAGAAGCA	292	561
AD-60964.1	A-119169.2	CCCUACAGGGCCGAGUACGAA	224	A-122764.1	UUCGUACUCGGCCCUGUAGGGGA	293	679
AD-60947.1	A-122773.1	CUACAGGGCCGAGUACGAAGU	225	A-122774.1	ACUUCGUACUCGGCCCUGUAGGG	294	681
AD-60957.1	A-122751.1	GCCAGUGUGAAAGACAUAGCU	226	A-122752.1	AGCUAUGUCUUUCACACUGGCUU	295	730
AD-60960.1	A-122792.1	AGUGUGAAAGACAUAGCUGCA	227	A-122793.1	UGCAGCUAUGUCUUUCACACUGG	296	733
AD-60972.1	A-122796.1	CACGCUGGGUUGUUACCGCUA	228	A-122797.1	UAGCGGUAACAACCCAGCGUGGA	297	762
AD-60970.1	A-122765.1	GGGUUGUUACCGCUACAGCUA	229	A-122766.1	UAGCUGUAGCGGUAACAACCCAG	298	768
AD-60963.1	A-122753.1	CGGGACCGACUGGCCAUGUAU	230	A-122754.1	AUACAUGGCCAGUCGGUCCCGGC	299	916
AD-60968.1	A-122739.1	CCGACUGGCCAUGUAUGACGU	231	A-122740.1	ACGUCAUACAUGGCCAGUCGGUC	300	921
AD-60942.1	A-122786.1	GGGCCUGCACAGCUACUACGA	232	A-122787.1	UCGUAGUAGCUGUGCAGGCCCUU	301	1053
AD-60951.1	A-122749.1	GGCAGAAGUAUGAUUUGCCGU	233	A-122750.1	ACGGCAAAUCAUACUUCUGCCUC	302	1280
AD-60984.1	A-122800.1	CCAGAACAGGAGGCUGUGUGG	234	A-122801.1	CCACACAGCCUCCUGUUCUGGAU	303	1323
AD-60955.1	A-122806.1	CAGAACAGGAGGCUGUGUGGC	235	A-122807.1	GCCACACAGCCUCCUGUUCUGGA	304	1324
AD-60943.1	A-122802.1	CACCUCCCAGAUCUCCCUCAC	236	A-122803.1	GUGAGGGAGAUCUGGGAGGUGAA	305	1413

51353

AD-61001.1	A-122823.1	CACCUCCCAGAUCUCCCUCAA	237	A-122824.1	UUGAGGGAGAUCUGGGAGGUGAA	306	1413
AD-60974.1	A-122741.1	UGUGCGGGUGCACUAUGGCUU	238	A-122742.1	AAGCCAUAGUGCACCCGCACACC	307	1443
AD-60982.1	A-122769.1	GCGGGUGCACUAUGGCUUGUA	239	A-122770.1	UACAAGCCAUAGUGCACCCGCAC	308	1446
AD-60996.1	A-122834.1	CCCCUGCCCUGGAGAGUUCCU	240	A-122835.1	AGGAACUCUCCAGGGCAGGGGUC	309	1479
AD-60997.1	A-122850.1	CCCUGCCCUGGAGAGUUCCUA	241	A-122851.1	UAGGAACUCUCCAGGGCAGGGGU	310	1480
AD-61006.1	A-122856.1	CCUGCCCUGGAGAGUUCCUCU	242	A-122857.1	AGAGGAACUCUCCAGGGCAGGGG	311	1481
AD-60988.1	A-122844.1	CUGCCCUGGAGAGUUCCUCUA	243	A-122845.1	UAGAGGAACUCUCCAGGGCAGGG	312	1482
AD-60959.1	A-122777.1	CCUGUGAUGGGGUCAAGGACU	244	A-122778.1	AGUCCUUGACCCCAUCACAGGCA	313	1529
AD-60999.1	A-122836.1	GGACUGCCCCAACGGCCUGGA	245	A-122837.1	UCCAGGCCGUUGGGGCAGUCCUU	314	1545
AD-60991.1	A-122846.1	ACUGCCCCAACGGCCUGGAUA	246	A-122847.1	UAUCCAGGCCGUUGGGGCAGUCC	315	1547
AD-60993.1	A-122832.1	CUGCCCCAACGGCCUGGAUGA	247	A-122833.1	UCAUCCAGGCCGUUGGGGCAGUC	316	1548
AD-61005.1	A-122840.1	UGCCCCAACGGCCUGGAUGAA	248	A-122841.1	UUCAUCCAGGCCGUUGGGGCAGU	317	1549
AD-60987.1	A-119213.2	GCCCCAACGGCCUGGAUGAGA	249	A-122829.1	UCUCAUCCAGGCCGUUGGGGCAG	318	1550
AD-60986.1	A-122842.1	CCCCAACGGCCUGGAUGAGAA	250	A-122843.1	UUCUCAUCCAGGCCGUUGGGGCA	319	1551
AD-60952.1	A-119187.2	CCCAACGGCCUGGAUGAGAGA	251	A-122761.1	UCUCUCAUCCAGGCCGUUGGGGC	320	1552
AD-60983.1	A-119191.2	CAACGGCCUGGAUGAGAGAAA	252	A-122785.1	UUUCUCUCAUCCAGGCCGUUGGG	321	1554
AD-60950.1	A-122734.1	ACGGCCUGGAUGAGAGAAACU	253	A-122735.1	AGUUUCUCUCAUCCAGGCCGUUG	322	1556
AD-60980.1	A-122743.1	CCUGGAUGAGAGAAACUGCGU	254	A-122744.1	ACGCAGUUUCUCUCAUCCAGGCC	323	1560
AD-60998.1	A-122821.1	CACUGUGACUGUGGCCUCCAA	255	A-122822.1	UUGGAGGCCACAGUCACAGUGCU	324	1804
AD-60961.1	A-122808.1	GUCCUCCGAGGGUGAGUGGCC	256	A-122809.1	GGCCACUCACCCUCGGAGGACAC	325	1857
AD-61004.1	A-122825.1	CUCCGAGGGUGAGUGGCCAUA	257	A-122826.1	UAUGGCCACUCACCCUCGGAGGA	326	1860
AD-60949.1	A-122804.1	UCCGAGGGUGAGUGGCCAUGG	258	A-122805.1	CCAUGGCCACUCACCCUCGGAGG	327	1861
AD-60969.1	A-119189.2	CCAGGUUCGGGGUCGACACAU	259	A-122755.1	AUGUGUCGACCCCGAACCUGGAG	328	1893
AD-60966.1	A-122794.1	AGGUUCGGGGUCGACACAUCU	260	A-122795.1	AGAUGUGUCGACCCCGAACCUGG	329	1895
AD-60967.1	A-122810.1	CGGGGUCGACACAUCUGUGGG	261	A-122811.1	CCCACAGAUGUGUCGACCCCGAA	330	1900
AD-60989.1	A-122816.1	CGGGGUCGACACAUCUGUGGA	262	A-122817.1	UCCACAGAUGUGUCGACCCCGAA	331	1900
AD-60973.1	A-122812.1	GGGGUCGACACAUCUGUGGGG	263	A-122813.1	CCCCACAGAUGUGUCGACCCCGA	332	1901
AD-60992.1	A-122818.1	GGGGUCGACACAUCUGUGGGA	264	A-122819.1	UCCCACAGAUGUGUCGACCCCGA	333	1901
AD-60985.1	A-122827.1	GGGUCGACACAUCUGUGGGGA	265	A-122828.1	UCCCCACAGAUGUGUCGACCCCG	334	1902
AD-60946.1	A-122759.1	GCUGACCGCUGGGUGAUAACA	266	A-122760.1	UGUUAUCACCCAGCGGUCAGCGA	335	1933

51353

AD-60979.1	A-122814.1	CUUCCAGGAGGACAGCAUGGC	267	A-122815.1	GCCAUGCUGUCCUCCUGGAAGCA	336	1965
AD-60976.1	A-122767.1	GGCCUGGAGAGGUGUCCUUCA	268	A-122768.1	UGAAGGACACCUCUCCAGGCCAG	337	2039
AD-60939.1	A-122730.1	GCCUGGAGAGGUGUCCUUCAA	269	A-122731.1	UUGAAGGACACCUCUCCAGGCCA	338	2040
AD-60978.1	A-122798.1	CCAAGCAGGGGGACAAGUAUU	270	A-122799.1	AAUACUUGUCCCCCUGCUUGGCA	339	2608
AD-60958.1	A-122762.1	CAAGCAGGGGGACAAGUAUUC	271	A-122763.1	GAAUACUUGUCCCCCUGCUUGGC	340	2609
AD-60962.1	A-119231.2	UGGCAGGAGGUGGCAUCUUGU	272	A-122738.1	ACAAGAUGCCACCUCCUGCCACC	341	2664
AD-60941.1	A-122771.1	GCAGGAGGUGGCAUCUUGUCU	273	A-122772.1	AGACAAGAUGCCACCUCCUGCCA	342	2666
AD-60965.1	A-122779.1	GCUUCGGAAGCCCCUGGUCUA	274	A-122780.1	UAGACCAGGGGCUUCCGAAGCUG	343	2954
AD-60954.1	A-122790.1	CUUCGGAAGCCCCUGGUCUAA	275	A-122791.1	UUAGACCAGGGGCUUCCGAAGCU	344	2955
AD-60975.1	A-119233.2	CCCCUGGUCUAACUUGGGAUC	276	A-122756.1	GAUCCCAAGUUAGACCAGGGGCU	345	2964
AD-60945.1	A-122747.1	CCCUGGUCUAACUUGGGAUCU	277	A-122748.1	AGAUCCCAAGUUAGACCAGGGGC	346	2965
AD-60971.1	A-122781.1	CCUGGUCUAACUUGGGAUCUG	278	A-122782.1	CAGAUCCCAAGUUAGACCAGGGG	347	2966
AD-60948.1	A-122788.1	CUAACUUGGGAUCUGGGAAUG	279	A-122789.1	CAUUCCCAGAUCCCAAGUUAGAC	348	2972

51353

Bảng 5. Các trình tự TMPRSS6 cải biến

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Ký hiệu trình tự đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:
AD-46273.1	A-96908.1	uGGuAuuuccuAGGGuAcAdTsdT	349	A-96909.1	UGuACCCuAGGAAAuACcAdTsdT	418
AD-59743.1	A-120243.1	UfscsUfgGfuAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAfL96	350	A-120244.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfasgsu	419
AD-60939.1	A-122730.1	GfscsCfuGfgAfgAfGfGfuGfuCfcUfuCfaAfL96	351	A-122731.1	usUfsgAfaGfgAfcAfccuCfuCfcAfgGfcscsa	420
AD-60940.1	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	352	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	421
AD-60941.1	A-122771.1	GfscsAfgGfaGfgUfGfGfcAfuCfuUfgUfcUfL96	353	A-122772.1	asGfsaCfaAfgAfuGfccaCfcUfcCfuGfcscsa	422
AD-60942.1	A-122786.1	GfsgsGfcCfuGfcAfCfAfgCfuAfcUfaCfgAfL96	354	A-122787.1	usCfsgUfaGfuAfgCfuguGfcAfgGfcCfcsusu	423
AD-60943.1	A-122802.1	CfsasCfcUfcCfcAfGfAfuCfuCfcCfuCfaCfL96	355	A-122803.1	gsUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsasa	424
AD-60944.1	A-122732.1	GfsgsUfgCfuAfcUfCfUfgGfuAfuUfuCfcUfL96	356	A-122733.1	asGfsgAfaAfuAfcCfagaGfuAfgCfaCfcscsc	425
AD-60945.1	A-122747.1	CfscsCfuGfgUfcUfAfAfcUfuGfgGfaUfcUfL96	357	A-122748.1	asGfsaUfcCfcAfaGfuuaGfaCfcAfgGfgsgsc	426
AD-60946.1	A-122759.1	GfscsUfgAfcCfgCfUfGfgGfuGfaUfaAfcAfL96	358	A-122760.1	usGfsuUfaUfcAfcCfcagCfgGfuCfaGfcsgsa	427
AD-60947.1	A-122773.1	CfsusAfcAfgGfgCfCfGfaGfuAfcGfaAfgUfL96	359	A-122774.1	asCfsuUfcGfuAfcUfcggCfcCfuGfuAfgsgsg	428
AD-60948.1	A-122788.1	CfsusAfaCfuUfgGfGfAfuCfuGfgGfaAfuGfL96	360	A-122789.1	csAfsuUfcCfcAfgAfuccCfaAfgUfuAfgsasc	429
AD-60949.1	A-122804.1	UfscsCfgAfgGfgUfGfAfgUfgGfcCfaUfgGfL96	361	A-122805.1	csCfsaUfgGfcCfaCfucaCfcCfuCfgGfasgsg	430
AD-60950.1	A-122734.1	AfscsGfgCfcUfgGfAfUfgAfgAfgAfaAfcUfL96	362	A-122735.1	asGfsuUfuCfuCfuCfaucCfaGfgCfcGfususg	431
AD-60951.1	A-122749.1	GfsgsCfaGfaAfgUfAfUfgAfuUfuGfcCfgUfL96	363	A-122750.1	asCfsgGfcAfaAfuCfauaCfuUfcUfgCfcsusc	432
AD-60952.1	A-119187.2	CfscsCfaAfcGfgCfCfUfgGfaUfgAfgAfgAfL96	364	A-122761.1	usCfsuCfuCfaUfcCfaggCfcGfuUfgGfgsgsc	433
AD-60953.1	A-122775.1	CfsusGfcUfuCfuUfCfUfgGfuUfcAfuUfcUfL96	365	A-122776.1	asGfsaAfuGfaAfcCfagaAfgAfaGfcAfgsgsu	434
AD-60954.1	A-122790.1	CfsusUfcGfgAfaGfCfCfcCfuGfgUfcUfaAfL96	366	A-122791.1	usUfsaGfaCfcAfgGfggcUfuCfcGfaAfgscsu	435
AD-60955.1	A-122806.1	CfsasGfaAfcAfgGfAfGfgCfuGfuGfuGfgCfL96	367	A-122807.1	gsCfscAfcAfcAfgCfcucCfuGfuUfcUfgsgsa	436
AD-60956.1	A-122736.1	CfsgsCfcAfcUfuCfUfCfcCfaGfgAfuCfuUfL96	368	A-122737.1	asAfsgAfuCfcUfgGfgagAfaGfuGfgCfgsasu	437
AD-60957.1	A-122751.1	GfscsCfaGfuGfuGfAfAfaGfaCfaUfaGfcUfL96	369	A-122752.1	asGfscUfaUfgUfcUfuucAfcAfcUfgGfcsusu	438
AD-60958.1	A-122762.1	CfsasAfgCfaGfgGfGfGfaCfaAfgUfaUfuCfL96	370	A-122763.1	gsAfsaUfaCfuUfgUfcccCfcUfgCfuUfgsgsc	439
AD-60959.1	A-122777.1	CfscsUfgUfgAfuGfGfGfgUfcAfaGfgAfcUfL96	371	A-122778.1	asGfsuCfcUfuGfaCfcccAfuCfaCfaGfgscsa	440
AD-60960.1	A-122792.1	AfsgsUfgUfgAfaAfGfAfcAfuAfgCfuGfcAfL96	372	A-122793.1	usGfscAfgCfuAfuGfucuUfuCfaCfaCfusgsg	441
AD-60961.1	A-122808.1	GfsusCfcUfcCfgAfGfGfgUfgAfgUfgGfcCfL96	373	A-122809.1	gsGfscCfaCfuCfaCfccuCfgGfaGfgAfcsasc	442

51353

177/696

AD-60962.1	A-119231.2	UfsgsGfcAfgGfaGfGfUfgGfcAfuCfuUfgUfL96	374	A-122738.1	asCfsaAfgAfuGfcCfaccUfcCfuGfcCfascsc	443
AD-60963.1	A-122753.1	CfsgsGfgAfcCfgAfCfUfgGfcCfaUfgUfaUfL96	375	A-122754.1	asUfsaCfaUfgGfcCfaguCfgGfuCfcCfgsgsc	444
AD-60964.1	A-119169.2	CfscsCfuAfcAfgGfGfCfcGfaGfuAfcGfaAfL96	376	A-122764.1	usUfscGfuAfcUfcGfgccCfuGfuAfgGfgsgsa	445
AD-60965.1	A-122779.1	GfscsUfuCfgGfaAfGfCfcCfcUfgGfuCfuAfL96	377	A-122780.1	usAfsgAfcCfaGfgGfgcuUfcCfgAfaGfcsusg	446
AD-60966.1	A-122794.1	AfsgsGfuUfcGfgGfGfUfcGfaCfaCfaUfcUfL96	378	A-122795.1	asGfsaUfgUfgUfcGfaccCfcGfaAfcCfusgsg	447
AD-60967.1	A-122810.1	CfsgsGfgGfuCfgAfCfAfcAfuCfuGfuGfgGfL96	379	A-122811.1	csCfscAfcAfgAfuGfuguCfgAfcCfcCfgsasa	448
AD-60968.1	A-122739.1	CfscsGfaCfuGfgCfCfAfuGfuAfuGfaCfgUfL96	380	A-122740.1	asCfsgUfcAfuAfcAfuggCfcAfgUfcGfgsusc	449
AD-60969.1	A-119189.2	CfscsAfgGfuUfcGfGfGfgUfcGfaCfaCfaUfL96	381	A-122755.1	asUfsgUfgUfcGfaCfcccGfaAfcCfuGfgsasg	450
AD-60970.1	A-122765.1	GfsgsGfuUfgUfuAfCfCfgCfuAfcAfgCfuAfL96	382	A-122766.1	usAfsgCfuGfuAfgCfgguAfaCfaAfcCfcsasg	451
AD-60971.1	A-122781.1	CfscsUfgGfuCfuAfAfCfuUfgGfgAfuCfuGfL96	383	A-122782.1	csAfsgAfuCfcCfaAfguuAfgAfcCfaGfgsgsg	452
AD-60972.1	A-122796.1	CfsasCfgCfuGfgGfUfUfgUfuAfcCfgCfuAfL96	384	A-122797.1	usAfsgCfgGfuAfaCfaacCfcAfgCfgUfgsgsa	453
AD-60973.1	A-122812.1	GfsgsGfgUfcGfaCfAfCfaUfcUfgUfgGfgGfL96	385	A-122813.1	csCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsgsa	454
AD-60974.1	A-122741.1	UfsgsUfgCfgGfgUfGfCfaCfuAfuGfgCfuUfL96	386	A-122742.1	asAfsgCfcAfuAfgUfgcaCfcCfgCfaCfascsc	455
AD-60975.1	A-119233.2	CfscsCfcUfgGfuCfUfAfaCfuUfgGfgAfuCfL96	387	A-122756.1	gsAfsuCfcCfaAfgUfuagAfcCfaGfgGfgscsu	456
AD-60976.1	A-122767.1	GfsgsCfcUfgGfaGfAfGfgUfgUfcCfuUfcAfL96	388	A-122768.1	usGfsaAfgGfaCfaCfcucUfcCfaGfgCfcsasg	457
AD-60977.1	A-122783.1	CfsusUfcUfuCfuGfGfUfuCfaUfuCfuCfcAfL96	389	A-122784.1	usGfsgAfgAfaUfgAfaccAfgAfaGfaAfgscsa	458
AD-60978.1	A-122798.1	CfscsAfaGfcAfgGfGfGfgAfcAfaGfuAfuUfL96	390	A-122799.1	asAfsuAfcUfuGfuCfcccCfuGfcUfuGfgscsa	459
AD-60979.1	A-122814.1	CfsusUfcCfaGfgAfGfGfaCfaGfcAfuGfgCfL96	391	A-122815.1	gsCfscAfuGfcUfgUfccuCfcUfgGfaAfgscsa	460
AD-60980.1	A-122743.1	CfscsUfgGfaUfgAfGfAfgAfaAfcUfgCfgUfL96	392	A-122744.1	asCfsgCfaGfuUfuCfucuCfaUfcCfaGfgscsc	461
AD-60981.1	A-122757.1	GfscsCfaCfuUfcUfCfCfcAfgGfaUfcUfuAfL96	393	A-122758.1	usAfsaGfaUfcCfuGfggaGfaAfgUfgGfcsgsa	462
AD-60982.1	A-122769.1	GfscsGfgGfuGfcAfCfUfaUfgGfcUfuGfuAfL96	394	A-122770.1	usAfscAfaGfcCfaUfaguGfcAfcCfcGfcsasc	463
AD-60983.1	A-119191.2	CfsasAfcGfgCfcUfGfGfaUfgAfgAfgAfaAfL96	395	A-122785.1	usUfsuCfuCfuCfaUfccaGfgCfcGfuUfgsgsg	464
AD-60984.1	A-122800.1	CfscsAfgAfaCfaGfGfAfgGfcUfgUfgUfgGfL96	396	A-122801.1	csCfsaCfaCfaGfcCfuccUfgUfuCfuGfgsasu	465
AD-60985.1	A-122827.1	GfsgsGfuCfgAfcAfCfAfuCfuGfuGfgGfgAfL96	397	A-122828.1	usCfscCfcAfcAfgAfuguGfuCfgAfcCfcscsg	466
AD-60986.1	A-122842.1	CfscsCfcAfaCfgGfCfCfuGfgAfuGfaGfaAfL96	398	A-122843.1	usUfscUfcAfuCfcAfggcCfgUfuGfgGfgscsa	467
AD-60987.1	A-119213.2	GfscsCfcCfaAfcGfGfCfcUfgGfaUfgAfgAfL96	399	A-122829.1	usCfsuCfaUfcCfaGfgccGfuUfgGfgGfcsasg	468
AD-60988.1	A-122844.1	CfsusGfcCfcUfgGfAfGfaGfuUfcCfuCfuAfL96	400	A-122845.1	usAfsgAfgGfaAfcUfcucCfaGfgGfcAfgsgsg	469
AD-60989.1	A-122816.1	CfsgsGfgGfuCfgAfCfAfcAfuCfuGfuGfgAfL96	401	A-122817.1	usCfscAfcAfgAfuGfuguCfgAfcCfcCfgsasa	470
AD-60990.1	A-122830.1	UfsusUfcCfuAfgGfGfUfaCfaAfgGfcGfgAfL96	402	A-122831.1	usCfscGfcCfuUfgUfaccCfuAfgGfaAfasusa	471
AD-60991.1	A-122846.1	AfscsUfgCfcCfcAfAfCfgGfcCfuGfgAfuAfL96	403	A-122847.1	usAfsuCfcAfgGfcCfguuGfgGfgCfaGfuscsc	472

51353

AD-60992.1	A-122818.1	GfsgsGfgUfcGfaCfAfCfaUfcUfgUfgGfgAfL96	404	A-122819.1	usCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsgsa	473
AD-60993.1	A-122832.1	CfsusGfcCfcCfaAfCfGfgCfcUfgGfaUfgAfL96	405	A-122833.1	usCfsaUfcCfaGfgCfcguUfgGfgGfcAfgsusc	474
AD-60994.1	A-122848.1	AfsusUfuCfcUfaGfGfGfuAfcAfaGfgCfgAfL96	406	A-122849.1	usCfsgCfcUfuGfuAfcccUfaGfgAfaAfusasc	475
AD-60996.1	A-122834.1	CfscsCfcUfgCfcCfUfGfgAfgAfgUfuCfcUfL96	407	A-122835.1	asGfsgAfaCfuCfuCfcagGfgCfaGfgGfgsusc	476
AD-60997.1	A-122850.1	CfscsCfuGfcCfcUfGfGfaGfaGfuUfcCfuAfL96	408	A-122851.1	usAfsgGfaAfcUfcUfccaGfgGfcAfgGfgsgsu	477
AD-60998.1	A-122821.1	CfsasCfuGfuGfaCfUfGfuGfgCfcUfcCfaAfL96	409	A-122822.1	usUfsgGfaGfgCfcAfcagUfcAfcAfgUfgscsu	478
AD-60999.1	A-122836.1	GfsgsAfcUfgCfcCfCfAfaCfgGfcCfuGfgAfL96	410	A-122837.1	usCfscAfgGfcCfgUfuggGfgCfaGfuCfcsusu	479
AD-61000.1	A-122852.1	GfsgsUfaUfuUfcCfUfAfgGfgUfaCfaAfgAfL96	411	A-122853.1	usCfsuUfgUfaCfcCfuagGfaAfaUfaCfcsasg	480
AD-61001.1	A-122823.1	CfsasCfcUfcCfcAfGfAfuCfuCfcCfuCfaAfL96	412	A-122824.1	usUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsasa	481
AD-61002.1	A-122838.1	UfsgsGfuAfuUfuCfCfUfaGfgGfuAfcAfaAfL96	413	A-122839.1	usUfsuGfuAfcCfcUfaggAfaAfuAfcCfasgsa	482
AD-61003.1	A-122854.1	GfsusAfuUfuCfcUfAfGfgGfuAfcAfaGfgAfL96	414	A-122855.1	usCfscUfuGfuAfcCfcuaGfgAfaAfuAfcscsa	483
AD-61004.1	A-122825.1	CfsusCfcGfaGfgGfUfGfaGfuGfgCfcAfuAfL96	415	A-122826.1	usAfsuGfgCfcAfcUfcacCfcUfcGfgAfgsgsa	484
AD-61005.1	A-122840.1	UfsgsCfcCfcAfaCfGfGfcCfuGfgAfuGfaAfL96	416	A-122841.1	usUfscAfuCfcAfgGfccgUfuGfgGfgCfasgsu	485
AD-61006.1	A-122856.1	CfscsUfgCfcCfuGfGfAfgAfgUfuCfcUfcUfL96	417	A-122857.1	asGfsaGfgAfaCfuCfuccAfgGfgCfaGfgsgsg	486

51353

179/696

Ví dụ 6. Sàng lọc liều đơn *in vitro*

Nuôi cấy và chuyển nhiễm tế bào cho các nghiên cứu liều đơn và đáp ứng liều

Các tế bào Hep3B (ATCC, Manassas, VA) được nuôi đến gần hợp lưu ở nhiệt độ 37°C trong bầu khí quyển CO_2 5% trong DMEM (ATCC) được bổ sung FBS 10%, streptomyxin, và glutamin (ATCC) trước khi được lấy ra khỏi đĩa bằng quá trình trypsin hóa. Tiến hành chuyển nhiễm bằng cách bổ sung 14,8µl Opti-MEM cộng với 0,2µl Lipofectamin RNAiMax đối với mỗi giếng (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) vào 5µl sợi kép siARN đối với mỗi giếng vào đĩa 96 giếng và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. 80µl môi trường sinh trưởng hoàn chỉnh không có kháng sinh chứa ~2 $x10^4$ tế bào Hep3B sau đó được bổ sung vào hỗn hợp siARN này. Ủ các tế bào trong thời gian 24 giờ trước khi tinh sạch ARN. Các thử nghiệm được thực hiện ở nồng độ sợi kép cuối là 10nM và 0,1nM.

Tách ARN tổng nhờ sử dụng bộ Kit tách mARN DYNABEADS (Invitrogen, part #: 610-12)

Các tế bào được thu gom và ly giải trong 150µl chất đệm ly giải/liên kết, sau đó trộn trong 5 phút ở tốc độ 850 vòng/phút nhờ sử dụng máy trộn nhiệt Eppendorf (tốc độ trộn là như nhau trong suốt quá trình này). Mười microlit hạt từ tính và 80µl hỗn hợp đệm ly giải/liên kết được bổ sung vào đĩa đáy tròn và trộn trong 1 phút. Các hạt từ tính được bắt giữ nhờ sử dụng đế từ và phần nổi được loại bỏ mà không làm xáo trộn các hạt này. Sau khi loại bỏ phần nổi, các tế bào ly giải này được bổ sung vào các hạt còn lại và trộn trong 5 phút. Sau khi loại bỏ phần nổi, các hạt từ tính được rửa 2 lần bằng 150µl chất đệm rửa A và trộn trong 1 phút. Các hạt được bắt giữ lại và loại bỏ phần nổi. Sau đó rửa các hạt bằng 150µl chất đệm rửa B, bắt giữ và loại bỏ phần nổi. Tiếp theo rửa các hạt bằng 150µl chất đệm rửa giải, bắt giữ và loại bỏ phần nổi. Để khô các hạt trong 2 phút. Sau khi khô, 50µl chất đệm rửa giải được bổ sung và trộn trong 5 phút ở nhiệt độ 70°C. Bắt giữ các hạt trên nam châm trong 5 phút. Loại bỏ 40µl phần nổi và bổ sung vào một đĩa 96 giếng khác.

Tổng hợp cADN nhờ sử dụng bộ Kit phiên mã ngược cADN năng suất cao ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)

Hỗn hợp trộn sẵn chứa 2µl chất đệm 10X, 0,8µl 25X dNTP, 2µl mồi ngẫu nhiên, 1µl enzym phiên mã ngược, 1µl chất ức chế AARNza và 3,2µl H_2O cho mỗi phản ứng được bổ sung vào 10µl ARN tổng. cADN được tạo ra nhờ sử dụng máy tạo chu kỳ nhiệt Bio-Rad C-1000 hoặc S-1000 (Hercules, CA) qua các bước sau: 10 phút 25°C, 120 phút 37°C, 5 giây 85°C, giữ nguyên 4°C.

PCR thời gian thực

2µl cADN được bổ sung vào hỗn hợp trộn sẵn chứa 0,5µl mẫu dò GAPDH TaqMan (Applied Biosystems Cat #4326317E), 0,5µl mẫu dò TMPRSS6 TaqMan (Applied Biosystems cat # Hs00542184_m1) và 5µl hỗn hợp trộn sẵn của mẫu dò Lightcycler 480 (Roche Cat #04887301001) đối với mỗi giếng trong 50 đĩa 384 giếng (Roche cat # 04887301001). PCR thời gian thực được thực hiện trong hệ PCR thời gian thực Roche Lightcycler (Roche) nhờ sử dụng thử nghiệm ΔΔCt(RQ). Mỗi sợi kép được kiểm tra trong hai lần chuyển nhiễm độc lập và mỗi lần chuyển nhiễm được thử nghiệm trong hai mẫu lặp, trừ khi có lưu ý khác theo các bảng tóm tắt.

Để tính mức độ thay đổi tương ứng, dữ liệu thời gian thực được phân tích nhờ sử dụng phương pháp ΔΔCt và chuẩn hóa về các thử nghiệm được thực hiện với các tế bào được chuyển nhiễm bằng AD-1955 10nM, hoặc các tế bào chuyển nhiễm giả.

Dữ liệu được thể hiện dưới dạng phân số của thông tin TMPRSS6 còn lại trong tế bào được chuyển nhiễm bằng siARN hướng đích TMPRSS6, so với các tế bào chưa qua thí nghiệm. Tất cả các siARN đều được chuyển nhiễm ít nhất hai lần và phản ứng qPCR được thực hiện trong hai lần lặp. Dữ liệu được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6. Sàng lọc liều đơn TMPRSS6.

Ký hiệu sợi kép	Trung bình 10nM	Trung bình 0,1nM	SD 10nM	SD 0,1nM
AD-46273	76,5	112,1	14,3	18,6
AD-59743	61,4	108,2	8,7	4,4
AD-60939	38,0	85,7	19,3	25,2
AD-60940	24,2	22,6	10,1	9,7
AD-60941	48,5	84,7	11,7	29,7
AD-60942	102,9	111,2	4,3	44,8
AD-60943	86,2	96,5	2,3	28,8
AD-60944	24,6	78,5	1,1	36,5
AD-60945	65,8	140,9	0,5	59,2
AD-60946	50,3	105,9	4,1	31,2
AD-60947	79,1	147,2	12,3	51,2
AD-60948	81,0	113,9	0,6	32,7
AD-60949	111,3	96,2	8,2	28,1
AD-60950	53,8	93,2	7,6	42,3
AD-60951	74,1	121,6	6,4	56,2
AD-60952	47,6	118,3	8,1	52,4
AD-60953	22,0	56,7	8,3	18,0
AD-60954	23,3	55,8	5,3	31,7
AD-60955	110,8	117,5	1,6	38,7
AD-60956	15,8	29,6	1,7	10,2
AD-60957	22,3	58,3	1,5	6,1
AD-60958	106,4	136,0	24,1	61,7
AD-60959	79,6	123,3	0,6	49,9
AD-60960	17,4	49,4	8,6	10,2
AD-60961	107,7	129,0	6,6	50,5
AD-60962	90,2	113,3	8,0	67,2
AD-60963	117,4	138,1	2,6	16,8
AD-60964	80,7	123,2	24,2	18,9
AD-60965	30,1	80,2	9,0	20,8
AD-60966	54,1	133,6	4,6	44,0
AD-60967	122,2	147,4	11,7	42,0
AD-60968	86,9	142,0	39,9	49,7
AD-60969	106,2	116,3	16,6	39,1
AD-60970	54,6	112,6	7,3	11,8
AD-60971	50,5	118,8	6,9	47,0
AD-60972	55,6	94,2	6,5	3,4
AD-60973	126,1	133,6	8,0	36,8
AD-60974	82,6	115,0	8,7	43,7

AD-60975	88,2	114,3	13,6	43,9
AD-60976	46,3	71,0	11,6	30,2
AD-60977	13,5	26,4	3,4	9,2
AD-60978	72,7	92,9	6,4	31,7
AD-60979	103,8	97,0	13,7	29,2
AD-60980	28,4	58,0	12,3	21,1
AD-60981	56,0	80,6	18,3	4,5
AD-60982	102,4	137,4	15,2	16,4
AD-60983	60,8	87,1	10,1	20,3
AD-60984	53,6	116,7	1,2	47,8
AD-60985	72,6	99,2	0,7	21,7
AD-60986	90,1	96,4	6,6	29,5
AD-60987	83,1	90,7	1,6	13,7
AD-60988	69,4	102,3	2,4	55,4
AD-60989	112,4	105,7	0,6	14,7
AD-60990	90,4	93,4	6,2	4,1
AD-60991	97,6	95,6	15,5	23,4
AD-60992	104,0	131,4	6,9	33,7
AD-60993	118,6	129,2	10,5	30,1
AD-60994	25,9	57,2	6,8	0,3
AD-60996	77,3	94,2	7,8	12,6
AD-60997	60,1	80,9	18,8	7,5
AD-60998	32,6	61,4	5,7	24,6
AD-60999	133,6	110,9	39,7	15,4
AD-61000	55,8	117,6	14,2	24,9
AD-61001	57,9	85,2	8,1	42,0
AD-61002	15,4	31,4	1,5	10,1
AD-61003	82,3	98,1	4,0	11,8
AD-61004	106,4	97,7	38,5	18,8
AD-61005	138,0	141,2	65,7	20,0
AD-61006	31,7	70,9	7,8	6,6

Ví dụ 7. Tác dụng *in vivo* khi dùng liều đơn tác nhân ARNi TMPRSS6

Các con chuột nhắt C57BL/6 cái được dùng một liều tiêm dưới da AD-60940 ở liều 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg hoặc 3,0 mg/kg, hoặc chỉ PBS làm đối chứng. Ba con chuột được đánh giá cho mỗi liều về mARN TMPRSS6 ở gan, mARN hepxidin ở gan, hepxidin trong huyết thanh, tổng lượng sắt trong huyết thanh, và phần trăm bão hòa transferin ở các thời điểm khác nhau. Các con chuột nhận 1,0 mg/kg hoặc 3,0 mg/kg AD-60940 hoặc PBS được đánh giá ở ngày 0 (trước điều trị) và 7, 11, 14 và 21 ngày sau điều trị. Các con

chuột nhận 0,3 mg/kg AD-60940 được đánh giá ở ngày 0 (trước điều trị) và ở 7 và 11 ngày sau điều trị. Các mức mARN TMPRSS6 ở gan và mARN hepxidin ở gan được xác định bằng qPCR, chuẩn hóa về các mức mARN GAPDH và được biểu hiện so với các mức mARN ở các con chuột chỉ được dùng PBS. Hepxidin trong huyết thanh được đo bằng ELISA (Intrinsic Life Sciences). Tổng lượng sắt trong huyết thanh và phần trăm bão hòa transferin (% TfSat) được đo nhờ sử dụng máy phân tích hóa học huyết thanh Olympus AU400. Mỗi điểm dữ liệu thể hiện giá trị trung bình từ ba con chuột. Độ lệch chuẩn của giá trị trung bình này được biểu diễn bởi thanh sai số.

Việc dùng liều đơn AD-60940 dẫn đến sự kìm hãm mạnh mẽ và lâu dài mARN TMPRSS6 ở gan so với đối chứng. Nồng độ mARN TMPRSS6 được kìm hãm ở mức lớn hơn 90% trong thời gian lên đến ba tuần sau khi dùng liều 3,0 mg/kg (Hình 3A). Nhờ sự kìm hãm nồng độ mARN TMPRSS6 ở gan, các mức mARN hepxidin, tăng hai lần so với đối chứng (Hình 3B), và nồng độ hepxidin trong huyết thanh tăng hơn 2 lần so với đối chứng (Hình 3C). Ngoài ra, tổng lượng sắt trong huyết thanh (Hình 3D) giảm và phần trăm bão hòa transferin giảm ở mức lớn hơn 50% so với đối chứng (Hình 3E). Sự giảm tổng lượng sắt trong huyết thanh và phần trăm bão hòa transfering là bền trong thời gian lên đến ba tuần sau khi dùng AD-60940. Hình 3F chứng minh nồng độ mARN TMPRSS6 tương đối ở gan là hàm của liều AD-60940 ở ngày 11 sau khi dùng. Mỗi điểm dữ liệu thể hiện mức kìm hãm tối đa của nồng độ mARN TMPRSS6 quan sát được ở mỗi mức liều. Dữ liệu này khớp với phương trình Hill.

Mức độ AD-60940 điều biến Hepxidin và sự huy động sắt trong huyết thanh là gần như giống với mức quan sát được trong các nghiên cứu ở các con chuột nhắt *Hbb*$^{th3/+}$ trước đây (Schmidt et al, *Blood* (2013), 121(7), 1200-1208) và chỉ ra rằng AD-60940 là phép chữa bệnh bằng ARNi tiềm năng để tạo ra các tác dụng cải thiện bệnh ở bệnh tan máu bẩm sinh β.

Ví dụ 8. Hiệu quả *in vivo* khi dùng nhiều liều tác nhân ARNi TMPRSS6

Các con chuột nhắt C57BL/6 cái được cho tiêm dưới da AD-60940 ở liều 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg, hoặc chỉ PBS (làm đối chứng) một lần mỗi tuần trong ba tuần sau đó

giết vào 7 ngày sau liều cuối cùng (Hình 4A). Ba con chuột đối với mỗi liều được đánh giá về mARN TMPRSS6 ở gan, mARN hepxidin ở gan, và phần trăm bão hòa transferin. Các mức mARN TMPRSS6 ở gan và mARN hepxidin ở gan được xác định bằng qPCR, chuẩn hóa về các mức mARN GAPDH và được thể hiện so với các mức mARN ở các con chuột nhắt chỉ được dùng PBS. Phần trăm bão hòa transferin (% TfSat) được đo nhờ sử dụng máy phân tích hóa học huyết thanh Olympus AU400. Mỗi điểm dữ liệu thể hiện giá trị trung bình từ ba con chuột nhắt. Độ lệch chuẩn của giá trị trung bình này được biểu diễn bởi thanh sai số.

Việc dùng nhiều liều 1,0 mg/kg AD-60940 dẫn đến sự kìm hãm nhiều hơn 90% nồng độ mARN TMPRSS6 (Hình 4B). Nồng độ mARN hepxidin tăng hai lần và phần trăm bão hòa transferin giảm ở mức hơn 50% so với đối chứng (Hình 4B). Hình 4C chứng minh nồng độ mARN TMPRSS6 tương đối ở gan là hàm của liều AD-60940. Dữ liệu này khớp với phương trình Hill. Các dữ liệu này chỉ ra rằng ED80 nhiều liều là nhỏ hơn 1,0 mg/kg.

Nghiên cứu này chứng minh rằng AD-60940 biểu thị sự kìm hãm TMPRSS6 mạnh mẽ và lâu dài, dẫn đến sự cảm ứng hepxidin và sự hạn chế sắt toàn thân và chỉ ra rằng AD-60940 là phép chữa bệnh bằng ARNi tiềm năng để tạo ra tác dụng cải thiện bệnh ở bệnh tan máu bẩm sinh β.

Ví dụ 9. Mối quan hệ giữa các mức mARN TMPRSS6 ở gan và nồng độ hepxidin trong huyết thanh và phần trăm bão hòa transferin

Dữ liệu được tạo ra nhờ sử dụng AD-59743, AD-61002, AD-60940, và các tác nhân ARNi TMPRSS6 khác cũng được phân tích để đánh giá mối quan hệ giữa các mức mARN TMPRSS6 ở gan và các mức hepxidin trong huyết thanh và phần trăm bão hòa transferin. Nồng độ hepxidin trong huyết thanh chứng minh mối quan hệ phi tuyến tính với các mức mARN TMPRSS6 nhờ sử dụng phương trình Hill (Hình 5A). Phần trăm bão hòa transferin chứng minh mối quan hệ tuyến tính với các mức mARN TMPRSS6 khi khớp với phương trình hồi quy tuyến tính đơn (Hình 5B). Mối quan hệ tuyến tính giữa các mức mARN TMPRSS6 và phần trăm bão hòa transferin chỉ ra rằng sự hạn chế

sắt có thể được điều biến một cách chính xác và có thể dự đoán bằng AD-60940. Nồng độ hepxidin trong huyết thanh và các mức mARN hepxidin tương đối còn chứng minh mối quan hệ tuyến tính khi khớp với phương trình hồi quy tuyến tính đơn (Hình 5C). Trái lại, mối quan hệ giữa phần trăm bão hòa transferin và nồng độ hepxidin trong huyết thanh không tuyến tính và khớp với phương trình Hill (Hình 5D).

Ví dụ 10. Sàng lọc liều đơn *in vivo*

Các sợi kép siARN TMPRSS6 được chỉ ra trên Hình 6 được đánh giá về hiệu lực bởi khả năng kìm hãm các mức mARN TMPRSS6 ở gan của các con chuột nhắt C57BL/6 cái sau khi dùng sợi kép siARN này. Một liều dưới da là 3 mg/kg sợi kép siARN TMPRSS6 được dùng, và các con chuột được giết 7 ngày sau đó. Mức mARN TMPRSS6 ở gan được đo bằng qPCR nhờ sử dụng các phương pháp mô tả ở trên. Các con chuột nhắt ở nhóm đối chứng nhận liều tiêm PBS.

Các mức mARN TMPRSS6 sau khi dùng sợi kép siARN TMPRSS6 được thể hiện trên Hình 6. Các kết quả này chứng minh rằng việc dùng AD-60940, AD-59743 và AD-61002 dẫn đến sự kìm hãm đáng kể mARN TMPRSS6 ở gan trong đó AD60940 tạo ra độ câm gen lớn nhất. Cụ thể là, sợi kép siARN TMPRSS6 AD-60940 làm giảm mARN TMPRSS6 ở mức lớn hơn 80% so với đối chứng. Dữ liệu này còn chứng minh rằng việc điều trị bằng AD-59743, AD-60940, AD-61002, AD-60994, AD-60998 và AD-61001 dẫn đến sự giảm mức bản phiên mã TMPRSS6 mà duy trì đến ngày 7.

Ví dụ 11. Sàng lọc nhiều liều *in vivo*

Các sợi kép siARN TMPRSS6 được chỉ ra trên Hình 7 được đánh giá về hiệu lực bởi khả năng kìm hãm các mức mARN TMPRSS6 ở gan của các con chuột nhắt C57BL/6 kiểu dại sau khi dùng sợi kép siARN này. Liều dưới da 0,3 mg/kg hoặc 1,0 mg/kg của sợi kép siARN TMPRSS6 được dùng một tuần một lần trong ba tuần. Các con chuột được giết 7 ngày sau liều cuối cùng. Mức mARN TMPRSS6 ở gan được đo bằng qPCR nhờ sử dụng các phương pháp mô tả ở trên. Các con chuột nhắt ở nhóm đối chứng nhận liều tiêm PBS.

Các mức mARN TMPRSS6 sau khi dùng sợi kép siARN TMPRSS6 được thể

hiện trên Hình 7. Các kết quả này chứng minh rằng chế độ dùng liều 1,0 mg/kg của sợi kép siARN TMPRSS6 AD-60940 làm giảm mARN TMPRSS6 ở mức lớn hơn 80% so với đối chứng.

Ví dụ 12. Tối ưu hóa AD-60940

Dựa trên quan sát rằng việc dùng AD-60940 làm giảm lâu dài mARN TMPRSS6 ở mức lớn hơn 80% so với đối chứng, các siARN khác dựa trên trình tự gốc của AD-60940 có nhiều loại cải biến hóa học được đánh giá về hiệu lực trong các sàng lọc liều đơn ở nồng độ 10nM và 0,1nM bằng cách chuyển nhiễm ở các tế bào Hep3B. Các trình tự sợi mã hóa và sợi đối mã của các chất này được thể hiện trên Bảng 8 và các kết quả của sàng lọc này được thể hiện trên Bảng 9. Dữ liệu trong Bảng 9 được thể hiện dưới dạng thông tin phân số trung bình còn lại so với đối chứng.

Ngoài ra, tập hợp con của siARN mô tả trong các Bảng 4 và 5, ở trên, được cải biến để thay thế cải biến 2'F bằng cải biến 2'OMe ở đầu 5' của sợi mã hóa và để đưa 5'-phosphat lên sợi đối mã. Các tác nhân siARN này cũng được đánh giá về hiệu quả *in vitro* trong sàng lọc liều đơn ở 10nM và 0,1nM bằng cách chuyển nhiễm ở các tế bào Hep3B. Các trình tự sợi mã hóa và sợi đối mã của các chất này được thể hiện trên Bảng 10 và các kết quả của sàng lọc này được thể hiện trên Bảng 11. Dữ liệu trong Bảng 11 được thể hiện dưới dạng phân số của thông tin trung bình còn lại so với đối chứng.

Bảng 8. Các trình tự TMPRSS6 cải biến

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Ký hiệu trình tự đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:
AD-63214	A-126586.2	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	487	A-126587.2	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	544
AD-63240	A-122745.11	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	488	A-126607.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	545
AD-63209	A-126594.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	489	A-122746.13	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	546
AD-63208	A-122745.6	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	490	A-126587.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	547
AD-63202	A-126586.1	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	491	A-122746.6	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	548
AD-63216	A-122745.7	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	492	A-126603.1	usUfsgUfaCfccuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	549
AD-63219	A-126617.1	gsgsUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	493	A-126618.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcsasg	550
AD-63228	A-122745.9	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	494	A-126605.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	551
AD-63205	A-122745.13	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	495	A-126609.1	usUfsgUfaccCfuaggaAfaUfaccAfgsasg	552
AD-63241	A-126589.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	496	A-126611.3	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	553
AD-63243	A-126621.3	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	497	A-126624.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	554
AD-63203	A-126593.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	498	A-122746.12	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	555
AD-63223	A-122745.16	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	499	A-126612.1	usUfsguaCfccuaggaAfaUfaccagsasg	556
AD-63231	A-126621.1	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	500	A-126622.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	557
AD-63199	A-122745.12	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	501	A-126608.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	558
AD-63217	A-122745.15	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	502	A-126611.1	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	559
AD-63229	A-122745.17	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	503	A-126613.1	usUfsguaCfcCfUfaggaAfaUfaccagsasg	560
AD-63255	A-126621.5	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	504	A-126626.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	561
AD-63226	A-126589.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	505	A-122746.8	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	562
AD-63211	A-122745.14	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	506	A-126610.1	usUfsgUfacccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	563
AD-63273	A-126621.8	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	507	A-126629.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	564
AD-60940	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	508	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	565
AD-63249	A-126621.4	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	509	A-126625.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcAfgsasg	566

51353

AD-63256	A-122745.19	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	510	A-126634.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	567
AD-63280	A-126639.1	csusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	511	A-126587.3	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	568
AD-63237	A-126621.2	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	512	A-126623.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	569
AD-63285	A-126621.1	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	513	A-126631.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	570
AD-63215	A-126595.1	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	514	A-122746.14	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	571
AD-63222	A-122745.8	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	515	A-126604.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	572
AD-63232	A-126590.1	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	516	A-122746.9	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	573
AD-63218	A-126594.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	517	A-126611.7	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	574
AD-63261	A-126621.6	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	518	A-126627.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	575
AD-63267	A-126621.7	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	519	A-126628.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	576
AD-63234	A-122745.10	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	520	A-126606.1	usUfsguaCfccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	577
AD-63250	A-122745.18	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	521	A-126633.1	ususgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	578
AD-63212	A-126593.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	522	A-126611.6	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	579
AD-63210	A-126602.1	csusgguauuucdCuaggg(Tgn)acaaL96	523	A-122746.21	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	580
AD-63244	A-126621.11	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	524	A-126632.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	581
AD-63235	A-126588.2	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	525	A-126611.2	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	582
AD-63279	A-126621.9	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	526	A-126630.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	583
AD-63227	A-126597.1	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	527	A-122746.16	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	584
AD-63220	A-126588.1	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	528	A-122746.7	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	585
AD-63238	A-126591.1	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	529	A-122746.10	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	586
AD-63242	A-126598.2	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	530	A-126611.11	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	587
AD-63239	A-126599.1	csusgguauuucCfdTaggguacaaL96	531	A-122746.18	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	588
AD-63233	A-126598.1	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	532	A-122746.17	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	589
AD-63268	A-126636.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfcuAfgGfgUfaCfaAfL96	533	A-122746.22	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	590
AD-63221	A-126596.1	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	534	A-122746.15	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	591

51353

AD-63236	A-126597.2	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	535	A-126611.10	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	592
AD-63197	A-126592.1	csusgguauuucCfUfaggguacaaL96	536	A-122746.11	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	593
AD-63224	A-126595.2	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	537	A-126611.8	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	594
AD-63200	A-126590.2	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	538	A-126611.4	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	595
AD-63262	A-122745.20	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	539	A-126635.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaaaUfaCfcAfgsasg	596
AD-63204	A-126601.1	csusgguauuucdCuaggguacaaL96	540	A-122746.20	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	597
AD-63230	A-126596.2	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	541	A-126611.9	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	598
AD-63198	A-126600.1	csusgguauuucdCdTaggguacaaL96	542	A-122746.19	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	599
AD-63206	A-126591.2	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	543	A-126611.5	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	600

51353

Bảng 9. Sàng lọc liều đơn TMPRSS6

	10nM	0,1nM
Ký hiệu sợi kép	Trung bình	Trung bình
AD-63214	12,40	19,46
AD-63240	12,29	27,03
AD-63209	17,11	23,38
AD-63208	14,77	23,31
AD-63202	14,87	27,08
AD-63216	15,97	34,05
AD-63219	18,47	27,82
AD-63228	19,44	34,52
AD-63205	15,44	38,23
AD-63241	18,81	41,42
AD-63243	19,15	30,87
AD-63203	17,06	42,12
AD-63223	21,98	27,52
AD-63231	22,42	30,68
AD-63199	17,74	39,50
AD-63217	18,81	38,99
AD-63229	22,33	33,42
AD-63255	21,06	34,31
AD-63226	18,36	41,65
AD-63211	26,00	32,07
AD-63273	23,11	34,96
AD-60940	22,99	34,34
AD-63249	30,83	28,35
AD-63256	23,18	35,19
AD-63280	25,10	32,42
AD-63237	23,95	35,43
AD-63285	21,53	39,60
AD-63215	29,27	42,54
AD-63222	23,88	38,24
AD-63232	30,29	35,04
AD-63218	27,02	37,31
AD-63261	24,22	46,61
AD-63267	28,32	38,90
AD-63234	24,42	55,83
AD-63250	26,77	47,92
AD-63212	28,43	46,01
AD-63210	27,91	44,35

AD-63244	30,66	45,65
AD-63235	32,75	51,82
AD-63279	38,00	48,80
AD-63227	33,15	58,12
AD-63220	38,31	54,08
AD-63238	45,56	51,50
AD-63242	47,96	54,26
AD-63239	51,98	49,22
AD-63233	51,37	65,83
AD-63268	41,22	82,16
AD-63221	57,02	65,11
AD-63236	49,86	71,66
AD-63197	47,67	78,29
AD-63224	67,73	60,88
AD-63200	62,89	67,68
AD-63262	64,25	79,72
AD-63204	68,01	80,99
AD-63230	66,88	81,04
AD-63198	65,67	78,28
AD-63206	65,10	82,71

Bảng 10. Các trình tự TMPRSS6 cải biến

Ký hiệu sợi kép	Ký hiệu trình tự mã hóa	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Ký hiệu trình tự đối mã	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:
AD-63214	A-126586.2	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	601	A-126587.2	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	658
AD-63240	A-122745.11	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	602	A-126607.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	659
AD-63209	A-126594.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	603	A-122746.13	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	660
AD-63208	A-122745.6	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	604	A-126587.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	661
AD-63202	A-126586.1	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	605	A-122746.6	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	662
AD-63216	A-122745.7	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	606	A-126603.1	usUfsgUfaCfccuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	663
AD-63219	A-126617.1	gsgsUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	607	A-126618.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcsasg	664
AD-63228	A-122745.9	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	608	A-126605.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	665
AD-63205	A-122745.13	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	609	A-126609.1	usUfsgUfaccCfuaggaAfaUfaccAfgsasg	666
AD-63241	A-126589.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	610	A-126611.3	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	667
AD-63243	A-126621.3	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	611	A-126624.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	668
AD-63203	A-126593.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	612	A-122746.12	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	669
AD-63223	A-122745.16	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	613	A-126612.1	usUfsguaCfccuaggaAfaUfaccagsasg	670
AD-63231	A-126621.1	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	614	A-126622.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	671
AD-63199	A-122745.12	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	615	A-126608.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	672
AD-63217	A-122745.15	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	616	A-126611.1	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	673
AD-63229	A-122745.17	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	617	A-126613.1	usUfsguaCfcCfUfaggaAfaUfaccagsasg	674
AD-63255	A-126621.5	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	618	A-126626.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	675
AD-63226	A-126589.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	619	A-122746.8	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	676
AD-63211	A-122745.14	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	620	A-126610.1	usUfsgUfacccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	677
AD-63273	A-126621.8	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	621	A-126629.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	678
AD-60940	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	622	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	679
AD-63249	A-126621.4	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	623	A-126625.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcAfgsasg	680
AD-63256	A-122745.19	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	624	A-126634.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	681
AD-63280	A-126639.1	csusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	625	A-126587.3	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	682
AD-63237	A-126621.2	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	626	A-126623.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	683
AD-63285	A-126621.10	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	627	A-126631.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	684

51353

AD-63215	A-126595.1	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	628	A-122746.14	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	685
AD-63222	A-122745.8	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	629	A-126604.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	686
AD-63232	A-126590.1	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	630	A-122746.9	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	687
AD-63218	A-126594.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	631	A-126611.7	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	688
AD-63261	A-126621.6	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	632	A-126627.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	689
AD-63267	A-126621.7	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	633	A-126628.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	690
AD-63234	A-122745.10	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	634	A-126606.1	usUfsguaCfccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	691
AD-63250	A-122745.18	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	635	A-126633.1	ususgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	692
AD-63212	A-126593.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	636	A-126611.6	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	693
AD-63210	A-126602.1	csusgguauuucdCuaggg(Tgn)acaaL96	637	A-122746.21	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	694
AD-63244	A-126621.11	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	638	A-126632.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	695
AD-63235	A-126588.2	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	639	A-126611.2	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	696
AD-63279	A-126621.9	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	640	A-126630.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	697
AD-63227	A-126597.1	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	641	A-122746.16	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	698
AD-63220	A-126588.1	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	642	A-122746.7	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	699
AD-63238	A-126591.1	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	643	A-122746.10	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	700
AD-63242	A-126598.2	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	644	A-126611.11	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	701
AD-63239	A-126599.1	csusgguauuucCfdTaggguacaaL96	645	A-122746.18	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	702
AD-63233	A-126598.1	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	646	A-122746.17	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	703
AD-63268	A-126636.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfcuAfgGfgUfaCfaAfL96	647	A-122746.22	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	704
AD-63221	A-126596.1	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	648	A-122746.15	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	705
AD-63236	A-126597.2	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	649	A-126611.10	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	706
AD-63197	A-126592.1	csusgguauuucCfUfaggguacaaL96	650	A-122746.11	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	707
AD-63224	A-126595.2	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	651	A-126611.8	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	708
AD-63200	A-126590.2	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	652	A-126611.4	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	709
AD-63262	A-122745.20	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	653	A-126635.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaaaUfaCfcAfgsasg	710
AD-63204	A-126601.1	csusgguauuucdCuaggguacaaL96	654	A-122746.20	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	711
AD-63230	A-126596.2	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	655	A-126611.9	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	712
AD-63198	A-126600.1	csusgguauuucdCdTaggguacaaL96	656	A-122746.19	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	713
AD-63206	A-126591.2	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	657	A-126611.5	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	714

Bảng 11. Sàng lọc liều đơn TMPRSS6

	10nM		0,1nM	
Ký hiệu sợi kép	Trung bình	SD	Trung bình	SD
AD-60998	26,1	3,1	42,9	13,3
AD-60970	24,3	9,3	39,0	24,2
AD-61002	27,5	8,5	32,1	9,8
AD-60994	19,9	5,8	28,2	9,3
AD-60992	57,9	15,4	67,5	13,6
AD-61006	25,8	2,5	33,4	8,7
AD-59743	21,1	3,2	31,7	8,1
AD-60966	64,6	15,6	76,0	18,2
AD-60952	44,1	10,7	76,9	16,5
AD-61000	37,2	5,8	43,3	12,7
AD-60949	94,9	22,3	91,3	13,2
AD-60969	100,7	18,5	124,5	43,0
AD-60967	93,7	6,4	112,1	31,5
AD-60984	44,7	21,4	58,2	9,6
AD-60943	65,6	11,0	61,7	9,8
AD-61001	69,2	8,3	100,8	8,4
AD-60986	38,9	13,9	58,9	4,8
AD-60988	61,7	12,0	68,6	15,2
AD-60993	92,1	13,1	86,5	10,0
AD-60987	113,9	15,3	97,9	21,0
AD-60997	54,8	7,2	75,8	16,4
AD-60973	61,5	15,7	80,8	9,3
AD-61005	116,8	23,4	128,1	10,8
AD-60985	71,2	15,1	78,7	14,6
AD-61003	101,0	15,2	97,5	15,8
AD-60989	75,8	9,8	97,2	20,8
AD-60955	108,6	23,4	102,0	16,6
AD-60991	96,6	19,4	95,6	12,4
AD-61004	111,1	6,4	110,9	18,3
AD-60961	96,9	36,0	84,1	28,2
AD-60999	106,7	12,7	92,3	24,6
AD-60990	92,9	38,4	97,6	16,8
AD-60996	71,2	7,5	101,5	8,9

Ví dụ 13. Tối ưu hóa AD-60940

Các sợi kép hướng đích TMPRSS6 khác được sản xuất và sàng lọc *in vitro* về hiệu lực nhờ sử dụng các vật liệu và phương pháp dưới đây.

Thiết kế, tổng hợp, và sàng lọc *in vitro* các siARN khác

Thiết kế siARN

Các sợi kép TMPRSS6, dài 19 nucleotit đối với cả sợi mã hóa và sợi đối mã, được thiết kế nhờ sử dụng trình tự mARN TMPRSS6 của người nêu trong GenBank số tiếp cận NM_153609.3. Ba nghìn một trăm tám mươi sợi kép được nhận biết ban đầu là không chứa các đoạn lặp dài hơn 7 nucleotit, kéo dài gần như toàn bộ bản phiên mã 3209 nucleotit. Tất cả 3180 sợi kép sau đó được chấm điểm về hiệu lực dự đoán theo mô hình tuyến tín mà đánh giá cặp nucleotit ở mỗi vị trí sợi kép, và liều và dòng tế bào sử dụng để sàng lọc. Các sợi kép còn được so khớp dựa trên tất cả các bản phiên mã trong bảo tàng RefSeq của người nhờ sử dụng thuật toán dò khóa tùy chỉnh, và được chấm điểm đối với số lượng lỗi bắt cặp nhỏ nhất (mỗi sợi) với các bản phiên mã không phải là TMPRSS6. Các sợi kép cần tổng hợp và sàng lọc sau đó được lựa chọn từ 3180 trình tự, theo sơ đồ sau: Bắt đầu ở đầu 5' của bản phiên mã, sợi kép được lựa chọn trong "cửa sổ" của mỗi 10 ± 2 nucleotit mà có hiệu lực được dự đoán cao nhất, có ít nhất một lỗi bắt cặp trong cả hai sợi với tất cả các bản phiên mã không phải là TMPRSS6, và chưa được tổng hợp và sàng lọc dưới dạng một phần của các tập hợp sợi kép khác.

Nếu không có sợi kép nào được xác định trong cửa sổ rằng thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn, thì cửa sổ này được bỏ qua. Ba trăm lẻ ba sợi kép được lựa chọn theo tiêu chuẩn trên.

31 sợi kép nữa cũng được lựa chọn.

Danh sách chi tiết của 334 trình tự TMPRSS6 mã hóa và đối mã được thể hiện trên Bảng 12.

Nuôi cấy tế bào và chuyển nhiễm

Các tế bào Hep3B2.1-7 được lấy từ Bảo tàng giống chuẩn Mỹ (Rockville, Md, loại số HB-8064) và được nuôi cấy trong EMEM (ATCC #30-2003), được bổ sung vào huyết thanh bào thai bò 10% (FCS) (Biochrom AG, Berlin, Đức, loại số S0115) và Penixilin 100 U/ml, Streptomyxin 100 mg/ml (Biochrom AG, Berlin, Đức, loại Số

A2213), ở nhiệt độ 37°C trong bầu khí CO_2 5% trong tủ ủ được tạo ẩm (Heraeus HERAcell, Kendro Laboratory Products, Langenselbold, Đức).

Việc chuyển nhiễm dsARN được thực hiện trực tiếp sau khi cấy 15.000 tế bào/giếng trên đĩa 96 giếng và được tiến hành bằng Lipofectamin 2000 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Đức, loại số 11668-019) như được mô tả bởi nhà sản xuất. Thực hiện việc chuyển nhiễm trong bốn mẫu lặp và dsARN được chuyển nhiễm ở nồng độ 10 nM.

Các thử nghiệm ADN phân nhánh- QunatiGene 2.0 (Panomics cat #: QS0011)

Để đo mARN TMPRSS6 các tế bào được thu nhận 24 sau khi chuyển nhiễm và ly giải ở nhiệt độ 53°C theo quy trình được khuyến nghị bởi nhà sản xuất của bộ kit Quantigene II cho TMPRSS6 và bộ kit phát hiện Quantigene I cho bADN (Panomics, Fremont, Calif, Mỹ, lần lượt là số 15735 hoặc QG0004). Sau đó, 50 µl dịch ly giải được ủ với các bộ mẫu dò đặc hiệu cho TMPRSS6 của người và 10 µl dịch ly giải cho GAPDH của người và tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất cho QuantiGene. Đo độ phát quang hóa học trong Victor2-Light (Perkin Elmer, Wiesbaden, Đức) dưới đơn vị RLU (đơn vị sáng tương đối) và các giá trị thu được với bộ mẫu dò TMPRSS6 của người được chuẩn hóa về giá trị GAPDH tương ứng của người đối với mỗi giếng và sau đó liên hệ với trung bình của ba dsARN đối chứng không liên quan.

Hiệu lực *in vitro* của các hợp chất được thể hiện trên bảng 13.

Bảng 12. Các siARN của TMPRSS6 cải biến khác

Ký hiệu sợi kép	Trình tự sợi mã hóa	SEQ ID NO:	Ký hiệu trình tự mã hóa	Vị trí ở NM_153609.3	Trình tự sợi đối mã	SEQ ID NO:	Ký hiệu trình tự đối mã
AD-63290.1	UGAGCCAGACCCAGUCCAGdTdT	715	A-126858.1	3-21	CUGGACUGGGUCUGGCUCAdTdT	1049	A-126859.1
AD-63296.1	GACCCAGUCCAGCUCUGGUdTdT	716	A-126860.1	10-28	ACCAGAGCUGGACUGGGUCdTdT	1050	A-126861.1
AD-63302.1	CUCUGGUGCCUGCCCUCUGdTdT	717	A-126862.1	22-40	CAGAGGGCAGGCACCAGAGdTdT	1051	A-126863.1
AD-63308.1	GCCCUCUGGUGCGAGCUGAdTdT	718	A-126864.1	33-51	UCAGCUCGCACCAGAGGGCdTdT	1052	A-126865.1
AD-63314.1	GGUGCGAGCUGACCUGAGAdTdT	719	A-126866.1	40-58	UCUCAGGUCAGCUCGCACCdTdT	1053	A-126867.1
AD-63320.1	UGACCUGAGAUGCACUUCCdTdT	720	A-126868.1	49-67	GGAAGUGCAUCUCAGGUCAdTdT	1054	A-126869.1
AD-63326.1	UGCACUUCCCUCCUCUGUGdTdT	721	A-126870.1	59-77	CACAGAGGAGGGAAGUGCAdTdT	1055	A-126871.1
AD-63332.1	CUGUGAGCUGUCUCGGCACdTdT	722	A-126872.1	73-91	GUGCCGAGACAGCUCACAGdTdT	1056	A-126873.1
AD-63291.1	GUCUCGGCACCCACUUGCAdTdT	723	A-126874.1	82-100	UGCAAGUGGGUGCCGAGACdTdT	1057	A-126875.1
AD-63297.1	CCACUUGCAGUCACUGCCGdTdT	724	A-126876.1	92-110	CGGCAGUGACUGCAAGUGGdTdT	1058	A-126877.1
AD-63303.1	GUCACUGCCGCCUGAUGUUdTdT	725	A-126878.1	101-119	AACAUCAGGCGGCAGUGACdTdT	1059	A-126879.1
AD-63309.1	GCCUGAUGUUGUUACUCUUdTdT	726	A-126880.1	110-128	AAGAGUAACAACAUCAGGCdTdT	1060	A-126881.1
AD-63315.1	UUACUCUUCCACUCCAAAAdTdT	727	A-126882.1	121-139	UUUUGGAGUGGAAGAGUAAdTdT	1061	A-126883.1
AD-63321.1	ACUCCAAAAGGAUGCCCGUdTdT	728	A-126884.1	131-149	ACGGGCAUCCUUUUGGAGUdTdT	1062	A-126885.1
AD-63327.1	UGCCCGUGGCCGAGGCCCCdTdT	729	A-126886.1	143-161	GGGGCCUCGGCCACGGGCAdTdT	1063	A-126887.1
AD-63333.1	UGGCCGAGGCCCCCCAGGUdTdT	730	A-126888.1	149-167	ACCUGGGGGGCCUCGGCCAdTdT	1064	A-126889.1
AD-63292.1	CCAGGUGGCUGGCGGGCAGdTdT	731	A-126890.1	162-180	CUGCCCGCCAGCCACCUGGdTdT	1065	A-126891.1
AD-63298.1	GCGGGCAGGGGGACGGAGGdTdT	732	A-126892.1	173-191	CCUCCGUCCCCCUGCCCGCdTdT	1066	A-126893.1
AD-63304.1	GGACGGAGGUGAUGGCGAGdTdT	733	A-126894.1	183-201	CUCGCCAUCACCUCCGUCCdTdT	1067	A-126895.1
AD-63310.1	GUGAUGGCGAGGAAGCGGAdTdT	734	A-126896.1	191-209	UCCGCUUCCUCGCCAUCACdTdT	1068	A-126897.1
AD-63316.1	GAAGCGGAGCCGGAGGGGAdTdT	735	A-126898.1	202-220	UCCCCUCCGGCUCCGCUUCdTdT	1069	A-126899.1
AD-63322.1	GCCGGAGGGGAUGUUCAAGdTdT	736	A-126900.1	210-228	CUUGAACAUCCCCUCCGGCdTdT	1070	A-126901.1
AD-63328.1	UGUUCAAGGCCUGUGAGGAdTdT	737	A-126902.1	221-239	UCCUCACAGGCCUUGAACAdTdT	1071	A-126903.1
AD-63334.1	CUGUGAGGACUCCAAGAGAdTdT	738	A-126904.1	231-249	UCUCUUGGAGUCCUCACAGdTdT	1072	A-126905.1
AD-63293.1	ACUCCAAGAGAAAAGCCCGdTdT	739	A-126906.1	239-257	CGGGCUUUUCUCUUGGAGUdTdT	1073	A-126907.1
AD-63299.1	GCCCGGGGCUACCUCCGCCdTdT	740	A-126908.1	253-271	GGCGGAGGUAGCCCCGGGCdTdT	1074	A-126909.1

51353

AD-63305.1	ACCUCCGCCUGGUGCCCCUdTdT	741	A-126910.1	263-281	AGGGGCACCAGGCGGAGGUdTdT	1075	A-126911.1
AD-63311.1	GCCUGGUGCCCCUGUUUGUdTdT	742	A-126912.1	269-287	ACAAACAGGGGCACCAGGCdTdT	1076	A-126913.1
AD-63317.1	UGUUUGUGCUGCUGGCCCUdTdT	743	A-126914.1	281-299	AGGGCCAGCAGCACAAACAdTdT	1077	A-126915.1
AD-63323.1	UGCUGGCCCUGCUCGUGCUdTdT	744	A-126916.1	290-308	AGCACGAGCAGGGCCAGCAdTdT	1078	A-126917.1
AD-63329.1	GCUCGUGCUGGCUUCGGCGdTdT	745	A-126918.1	300-318	CGCCGAAGCCAGCACGAGCdTdT	1079	A-126919.1
AD-63335.1	UCGGCGGGGGUGCUACUCUdTdT	746	A-126920.1	313-331	AGAGUAGCACCCCCGCCGAdTdT	1080	A-126921.1
AD-63294.1	CGGCGGGGGUGCUACUCUGdTdT	747	A-126922.1	314-332	CAGAGUAGCACCCCCGCCGdTdT	1081	A-126923.1
AD-63300.1	GGCGGGGGUGCUACUCUGGdTdT	748	A-126924.1	315-333	CCAGAGUAGCACCCCCGCCdTdT	1082	A-126925.1
AD-63306.1	GCGGGGGUGCUACUCUGGUdTdT	749	A-126926.1	316-334	ACCAGAGUAGCACCCCCGCdTdT	1083	A-126927.1
AD-63312.1	CGGGGGUGCUACUCUGGUAdTdT	750	A-126928.1	317-335	UACCAGAGUAGCACCCCCGdTdT	1084	A-126929.1
AD-63318.1	GGGGGUGCUACUCUGGUAUdTdT	751	A-126930.1	318-336	AUACCAGAGUAGCACCCCCdTdT	1085	A-126931.1
AD-63324.1	GGGUGCUACUCUGGUAUUUdTdT	752	A-126932.1	320-338	AAAUACCAGAGUAGCACCCdTdT	1086	A-126933.1
AD-63330.1	GGUGCUACUCUGGUAUUUCdTdT	753	A-126934.1	321-339	GAAAUACCAGAGUAGCACCdTdT	1087	A-126935.1
AD-63336.1	GUGCUACUCUGGUAUUUCCdTdT	754	A-126936.1	322-340	GGAAAUACCAGAGUAGCACdTdT	1088	A-126937.1
AD-63295.1	GCUACUCUGGUAUUUCCUAdTdT	755	A-126938.1	324-342	UAGGAAAUACCAGAGUAGCdTdT	1089	A-126939.1
AD-63301.1	CUACUCUGGUAUUUCCUAGdTdT	756	A-126940.1	325-343	CUAGGAAAUACCAGAGUAGdTdT	1090	A-126941.1
AD-63307.1	UACUCUGGUAUUUCCUAGGdTdT	757	A-126942.1	326-344	CCUAGGAAAUACCAGAGUAdTdT	1091	A-126943.1
AD-63313.1	ACUCUGGUAUUUCCUAGGGdTdT	758	A-126944.1	327-345	CCCUAGGAAAUACCAGAGUdTdT	1092	A-126945.1
AD-63319.1	CUCUGGUAUUUCCUAGGGUdTdT	759	A-126946.1	328-346	ACCCUAGGAAAUACCAGAGdTdT	1093	A-126947.1
AD-63325.1	CUGGUAUUUCCUAGGGUACdTdT	760	A-126948.1	330-348	GUACCCUAGGAAAUACCAGdTdT	1094	A-126949.1
AD-63331.1	GUAUUUCCUAGGGUACAAGdTdT	761	A-126950.1	333-351	CUUGUACCCUAGGAAAUACdTdT	1095	A-126951.1
AD-63337.1	UAUUUCCUAGGGUACAAGGdTdT	762	A-126952.1	334-352	CCUUGUACCCUAGGAAAUAdTdT	1096	A-126953.1
AD-63343.1	AUUUCCUAGGGUACAAGGCdTdT	763	A-126954.1	335-353	GCCUUGUACCCUAGGAAAUdTdT	1097	A-126955.1
AD-63349.1	UUUCCUAGGGUACAAGGCGdTdT	764	A-126956.1	336-354	CGCCUUGUACCCUAGGAAAdTdT	1098	A-126957.1
AD-63355.1	UUCCUAGGGUACAAGGCGGdTdT	765	A-126958.1	337-355	CCGCCUUGUACCCUAGGAAdTdT	1099	A-126959.1
AD-63361.1	CCUAGGGUACAAGGCGGAGdTdT	766	A-126960.1	339-357	CUCCGCCUUGUACCCUAGGdTdT	1100	A-126961.1
AD-63367.1	CUAGGGUACAAGGCGGAGGdTdT	767	A-126962.1	340-358	CCUCCGCCUUGUACCCUAGdTdT	1101	A-126963.1
AD-63373.1	UAGGGUACAAGGCGGAGGUdTdT	768	A-126964.1	341-359	ACCUCCGCCUUGUACCCUAdTdT	1102	A-126965.1
AD-63379.1	AGGGUACAAGGCGGAGGUGdTdT	769	A-126966.1	342-360	CACCUCCGCCUUGUACCCUdTdT	1103	A-126967.1
AD-63338.1	GGGUACAAGGCGGAGGUGAdTdT	770	A-126968.1	343-361	UCACCUCCGCCUUGUACCCdTdT	1104	A-126969.1

51353

AD-63344.1	GGUACAAGGCGGAGGUGAUdTdT	771	A-126970.1	344-362	AUCACCUCCGCCUUGUACCdTdT	1105	A-126971.1
AD-63350.1	GUACAAGGCGGAGGUGAUGdTdT	772	A-126972.1	345-363	CAUCACCUCCGCCUUGUACdTdT	1106	A-126973.1
AD-63356.1	UACAAGGCGGAGGUGAUGGdTdT	773	A-126974.1	346-364	CCAUCACCUCCGCCUUGUAdTdT	1107	A-126975.1
AD-63362.1	ACAAGGCGGAGGUGAUGGUdTdT	774	A-126976.1	347-365	ACCAUCACCUCCGCCUUGUdTdT	1108	A-126977.1
AD-63368.1	CAAGGCGGAGGUGAUGGUCdTdT	775	A-126978.1	348-366	GACCAUCACCUCCGCCUUGdTdT	1109	A-126979.1
AD-63374.1	AAGGCGGAGGUGAUGGUCAdTdT	776	A-126980.1	349-367	UGACCAUCACCUCCGCCUUdTdT	1110	A-126981.1
AD-63380.1	AGGCGGAGGUGAUGGUCAGdTdT	777	A-126982.1	350-368	CUGACCAUCACCUCCGCCUdTdT	1111	A-126983.1
AD-63339.1	UGAUGGUCAGCCAGGUGUAdTdT	778	A-126984.1	359-377	UACACCUGGCUGACCAUCAdTdT	1112	A-126985.1
AD-63345.1	CCAGGUGUACUCAGGCAGUdTdT	779	A-126986.1	369-387	ACUGCCUGAGUACACCUGGdTdT	1113	A-126987.1
AD-63351.1	GCAGUCUGCGUGUACUCAAdTdT	780	A-126988.1	383-401	UUGAGUACACGCAGACUGCdTdT	1114	A-126989.1
AD-63357.1	GCGUGUACUCAAUCGCCACdTdT	781	A-126990.1	390-408	GUGGCGAUUGAGUACACGCdTdT	1115	A-126991.1
AD-63363.1	UCGCCACUUCUCCCAGGAUdTdT	782	A-126992.1	402-420	AUCCUGGGAGAAGUGGCGAdTdT	1116	A-126993.1
AD-63369.1	CUCCCAGGAUCUUACCCGCdTdT	783	A-126994.1	411-429	GCGGGUAAGAUCCUGGGAGdTdT	1117	A-126995.1
AD-63375.1	UACCCGCCGGGAAUCUAGUdTdT	784	A-126996.1	423-441	ACUAGAUUCCCGGCGGGUAdTdT	1118	A-126997.1
AD-63381.1	CCGGGAAUCUAGUGCCUUCdTdT	785	A-126998.1	429-447	GAAGGCACUAGAUUCCCGGdTdT	1119	A-126999.1
AD-63340.1	AGUGCCUUCCGCAGUGAAAdTdT	786	A-127000.1	439-457	UUUCACUGCGGAAGGCACUdTdT	1120	A-127001.1
AD-63346.1	GUGAAACCGCCAAAGCCCAdTdT	787	A-127002.1	452-470	UGGGCUUUGGCGGUUUCACdTdT	1121	A-127003.1
AD-63352.1	CGCCAAAGCCCAGAAGAUGdTdT	788	A-127004.1	459-477	CAUCUUCUGGGCUUUGGCGdTdT	1122	A-127005.1
AD-63358.1	CAGAAGAUGCUCAAGGAGCdTdT	789	A-127006.1	469-487	GCUCCUUGAGCAUCUUCUGdTdT	1123	A-127007.1
AD-63364.1	UCAAGGAGCUCAUCACCAGdTdT	790	A-127008.1	479-497	CUGGUGAUGAGCUCCUUGAdTdT	1124	A-127009.1
AD-63370.1	ACCAGCACCCGCCUGGGAAdTdT	791	A-127010.1	493-511	UUCCCAGGCGGGUGCUGGUdTdT	1125	A-127011.1
AD-63376.1	GCCUGGGAACUUACUACAAdTdT	792	A-127012.1	503-521	UUGUAGUAAGUUCCCAGGCdTdT	1126	A-127013.1
AD-63382.1	GAACUUACUACAACUCCAGdTdT	793	A-127014.1	509-527	CUGGAGUUGUAGUAAGUUCdTdT	1127	A-127015.1
AD-63341.1	AACUCCAGCUCCGUCUAUUdTdT	794	A-127016.1	520-538	AAUAGACGGAGCUGGAGUUdTdT	1128	A-127017.1
AD-63347.1	CCGUCUAUUCCUUUGGGGAdTdT	795	A-127018.1	530-548	UCCCCAAAGGAAUAGACGGdTdT	1129	A-127019.1
AD-63353.1	UUGGGGAGGGACCCCUCACdTdT	796	A-127020.1	542-560	GUGAGGGGUCCCUCCCCAAdTdT	1130	A-127021.1
AD-63359.1	CCCCUCACCUGCUUCUUCUdTdT	797	A-127022.1	553-571	AGAAGAAGCAGGUGAGGGGdTdT	1131	A-127023.1
AD-63365.1	CUGCUUCUUCUGGUUCAUUdTdT	798	A-127024.1	561-579	AAUGAACCAGAAGAAGCAGdTdT	1132	A-127025.1
AD-63371.1	CUGGUUCAUUCUCCAAAUCdTdT	799	A-127026.1	570-588	GAUUUGGAGAAUGAACCAGdTdT	1133	A-127027.1
AD-63377.1	UCUCCAAAUCCCCGAGCACdTdT	800	A-127028.1	579-597	GUGCUCGGGGAUUUGGAGAdTdT	1134	A-127029.1

51353

AD-63383.1	CCGAGCACCGCCGGCUGAUdTdT	801	A-127030.1	590-608	AUCAGCCGGCGGUGCUCGGdTdT	1135	A-127031.1
AD-63342.1	GGCUGAUGCUGAGCCCCGAdTdT	802	A-127032.1	602-620	UCGGGGCUCAGCAUCAGCCdTdT	1136	A-127033.1
AD-63348.1	UGAGCCCCGAGGUGGUGCAdTdT	803	A-127034.1	611-629	UGCACCACCUCGGGGCUCAdTdT	1137	A-127035.1
AD-63354.1	UGGUGCAGGCACUGCUGGUdTdT	804	A-127036.1	623-641	ACCAGCAGUGCCUGCACCAdTdT	1138	A-127037.1
AD-63360.1	AGGCACUGCUGGUGGAGGAdTdT	805	A-127038.1	629-647	UCCUCCACCAGCAGUGCCUdTdT	1139	A-127039.1
AD-63366.1	GUGGAGGAGCUGCUGUCCAdTdT	806	A-127040.1	640-658	UGGACAGCAGCUCCUCCACdTdT	1140	A-127041.1
AD-63372.1	UGUCCACAGUCAACAGCUCdTdT	807	A-127042.1	653-671	GAGCUGUUGACUGUGGACAdTdT	1141	A-127043.1
AD-63378.1	UCAACAGCUCGGCUGCCGUdTdT	808	A-127044.1	662-680	ACGGCAGCCGAGCUGUUGAdTdT	1142	A-127045.1
AD-63384.1	UCGGCUGCCGUCCCCUACAdTdT	809	A-127046.1	670-688	UGUAGGGGACGGCAGCCGAdTdT	1143	A-127047.1
AD-63390.1	AGUGGACCCCGAGGGCCUAdTdT	810	A-127048.1	702-720	UAGGCCCUCGGGGUCCACUdTdT	1144	A-127049.1
AD-63396.1	AGGGCCUAGUGAUCCUGGAdTdT	811	A-127050.1	713-731	UCCAGGAUCACUAGGCCCUdTdT	1145	A-127051.1
AD-63402.1	UAGUGAUCCUGGAAGCCAGdTdT	812	A-127052.1	719-737	CUGGCUUCCAGGAUCACUAdTdT	1146	A-127053.1
AD-63408.1	AAGCCAGUGUGAAAGACAUdTdT	813	A-127054.1	731-749	AUGUCUUUCACACUGGCUUdTdT	1147	A-127055.1
AD-63414.1	UGAAAGACAUAGCUGCAUUdTdT	814	A-127056.1	740-758	AAUGCAGCUAUGUCUUUCAdTdT	1148	A-127057.1
AD-63420.1	UGCAUUGAAUUCCACGCUGdTdT	815	A-127058.1	753-771	CAGCGUGGAAUUCAAUGCAdTdT	1149	A-127059.1
AD-63426.1	CUACAGCUACGUGGGCCAGdTdT	816	A-127060.1	783-801	CUGGCCCACGUAGCUGUAGdTdT	1150	A-127061.1
AD-63385.1	CUACGUGGGCCAGGGCCAGdTdT	817	A-127062.1	789-807	CUGGCCCUGGCCCACGUAGdTdT	1151	A-127063.1
AD-63391.1	AGGGCCAGGUCCUCCGGCUdTdT	818	A-127064.1	800-818	AGCCGGAGGACCUGGCCCUdTdT	1152	A-127065.1
AD-63397.1	CCGGCUGAAGGGGCCUGACdTdT	819	A-127066.1	813-831	GUCAGGCCCCUUCAGCCGGdTdT	1153	A-127067.1
AD-63403.1	GGGCCUGACCACCUGGCCUdTdT	820	A-127068.1	823-841	AGGCCAGGUGGUCAGGCCCdTdT	1154	A-127069.1
AD-63409.1	CCACCUGGCCUCCAGCUGCdTdT	821	A-127070.1	831-849	GCAGCUGGAGGCCAGGUGGdTdT	1155	A-127071.1
AD-63415.1	CCAGCUGCCUGUGGCACCUdTdT	822	A-127072.1	842-860	AGGUGCCACAGGCAGCUGGdTdT	1156	A-127073.1
AD-63421.1	CUGUGGCACCUGCAGGGCCdTdT	823	A-127074.1	850-868	GGCCCUGCAGGUGCCACAGdTdT	1157	A-127075.1
AD-63427.1	CUGCAGGGCCCCAAGGACCdTdT	824	A-127076.1	859-877	GGUCCUUGGGGCCCUGCAGdTdT	1158	A-127077.1
AD-63386.1	CCAAGGACCUCAUGCUCAAdTdT	825	A-127078.1	869-887	UUGAGCAUGAGGUCCUUGGdTdT	1159	A-127079.1
AD-63392.1	UGCUCAAACUCCGGCUGGAdTdT	826	A-127080.1	881-899	UCCAGCCGGAGUUUGAGCAdTdT	1160	A-127081.1
AD-63398.1	CCGGCUGGAGUGGACGCUGdTdT	827	A-127082.1	891-909	CAGCGUCCACUCCAGCCGGdTdT	1161	A-127083.1
AD-63404.1	GACGCUGGCAGAGUGCCGGdTdT	828	A-127084.1	903-921	CCGGCACUCUGCCAGCGUCdTdT	1162	A-127085.1
AD-63410.1	GGCAGAGUGCCGGGACCGAdTdT	829	A-127086.1	909-927	UCGGUCCCGGCACUCUGCCdTdT	1163	A-127087.1
AD-63416.1	ACCGACUGGCCAUGUAUGAdTdT	830	A-127088.1	923-941	UCAUACAUGGCCAGUCGGUdTdT	1164	A-127089.1

51353

AD-63422.1	CCAUGUAUGACGUGGCCGGdTdT	831	A-127090.1	932-950	CCGGCCACGUCAUACAUGGdTdT	1165	A-127091.1
AD-63428.1	GUGGCCGGGCCCCUGGAGAdTdT	832	A-127092.1	943-961	UCUCCAGGGGCCCGGCCACdTdT	1166	A-127093.1
AD-63387.1	CCCUGGAGAAGAGGCUCAUdTdT	833	A-127094.1	953-971	AUGAGCCUCUUCUCCAGGGdTdT	1167	A-127095.1
AD-63393.1	AGAAGAGGCUCAUCACCUCdTdT	834	A-127096.1	959-977	GAGGUGAUGAGCCUCUUCUdTdT	1168	A-127097.1
AD-63399.1	ACCUCGGUGUACGGCUGCAdTdT	835	A-127098.1	973-991	UGCAGCCGUACACCGAGGUdTdT	1169	A-127099.1
AD-63405.1	ACGGCUGCAGCCGCCAGGAdTdT	836	A-127100.1	983-1001	UCCUGGCGGCUGCAGCCGUdTdT	1170	A-127101.1
AD-63411.1	GCCGCCAGGAGCCCGUGGUdTdT	837	A-127102.1	992-1010	ACCACGGGCUCCUGGCGGCdTdT	1171	A-127103.1
AD-63417.1	AGCCCGUGGUGGAGGUUCUdTdT	838	A-127104.1	1001-1019	AGAACCUCCACCACGGGCUdTdT	1172	A-127105.1
AD-63423.1	GUGGAGGUUCUGGCGUCGGdTdT	839	A-127106.1	1009-1027	CCGACGCCAGAACCUCCACdTdT	1173	A-127107.1
AD-63429.1	UGGCGUCGGGGGCCAUCAUdTdT	840	A-127108.1	1019-1037	AUGAUGGCCCCCGACGCCAdTdT	1174	A-127109.1
AD-63388.1	CCAUCAUGGCGGUCGUCUGdTdT	841	A-127110.1	1031-1049	CAGACGACCGCCAUGAUGGdTdT	1175	A-127111.1
AD-63394.1	GCGGUCGUCUGGAAGAAGGdTdT	842	A-127112.1	1039-1057	CCUUCUUCCAGACGACCGCdTdT	1176	A-127113.1
AD-63400.1	GGAAGAAGGGCCUGCACAGdTdT	843	A-127114.1	1049-1067	CUGUGCAGGCCCUUCUUCCdTdT	1177	A-127115.1
AD-63406.1	CCUGCACAGCUACUACGACdTdT	844	A-127116.1	1059-1077	GUCGUAGUAGCUGUGCAGGdTdT	1178	A-127117.1
AD-63412.1	ACUACGACCCCUUCGUGCUdTdT	845	A-127118.1	1070-1088	AGCACGAAGGGGUCGUAGUdTdT	1179	A-127119.1
AD-63418.1	CCUUCGUGCUCUCCGUGCAdTdT	846	A-127120.1	1079-1097	UGCACGGAGAGCACGAAGGdTdT	1180	A-127121.1
AD-63424.1	CCGUGCAGCCGGUGGUCUUdTdT	847	A-127122.1	1091-1109	AAGACCACCGGCUGCACGGdTdT	1181	A-127123.1
AD-63430.1	CGGUGGUCUUCCAGGCCUGdTdT	848	A-127124.1	1100-1118	CAGGCCUGGAAGACCACCGdTdT	1182	A-127125.1
AD-63389.1	AGGCCUGUGAAGUGAACCUdTdT	849	A-127126.1	1112-1130	AGGUUCACUUCACAGGCCUdTdT	1183	A-127127.1
AD-63395.1	AAGUGAACCUGACGCUGGAdTdT	850	A-127128.1	1121-1139	UCCAGCGUCAGGUUCACUUdTdT	1184	A-127129.1
AD-63401.1	GACGCUGGACAACAGGCUCdTdT	851	A-127130.1	1131-1149	GAGCCUGUUGUCCAGCGUCdTdT	1185	A-127131.1
AD-63407.1	ACAACAGGCUCGACUCCCAdTdT	852	A-127132.1	1139-1157	UGGGAGUCGAGCCUGUUGUdTdT	1186	A-127133.1
AD-63413.1	ACUCCCAGGGCGUCCUCAGdTdT	853	A-127134.1	1151-1169	CUGAGGACGCCCUGGGAGUdTdT	1187	A-127135.1
AD-63419.1	CCCCGUACUUCCCCAGCUAdTdT	854	A-127136.1	1172-1190	UAGCUGGGGAAGUACGGGGdTdT	1188	A-127137.1
AD-63425.1	UUCCCCAGCUACUACUCGCdTdT	855	A-127138.1	1180-1198	GCGAGUAGUAGCUGGGGAAdTdT	1189	A-127139.1
AD-63431.1	ACUACUCGCCCCAAACCCAdTdT	856	A-127140.1	1190-1208	UGGGUUUGGGGCGAGUAGUdTdT	1190	A-127141.1
AD-63437.1	CCCAAACCCACUGCUCCUGdTdT	857	A-127142.1	1199-1217	CAGGAGCAGUGGGUUUGGGdTdT	1191	A-127143.1
AD-63443.1	GCUCCUGGCACCUCACGGUdTdT	858	A-127144.1	1211-1229	ACCGUGAGGUGCCAGGAGCdTdT	1192	A-127145.1
AD-63449.1	ACCUCACGGUGCCCUCUCUdTdT	859	A-127146.1	1220-1238	AGAGAGGGCACCGUGAGGUdTdT	1193	A-127147.1
AD-63455.1	CUCUCUGGACUACGGCUUGdTdT	860	A-127148.1	1233-1251	CAAGCCGUAGUCCAGAGAGdTdT	1194	A-127149.1

51353

AD-63461.1	GACUACGGCUUGGCCCUCUdTdT	861	A-127150.1	1240-1258	AGAGGGCCAAGCCGUAGUCdTdT	1195	A-127151.1
AD-63467.1	CCCUCUGGUUUGAUGCCUAdTdT	862	A-127152.1	1253-1271	UAGGCAUCAAACCAGAGGGdTdT	1196	A-127153.1
AD-63473.1	GUUUGAUGCCUAUGCACUGdTdT	863	A-127154.1	1260-1278	CAGUGCAUAGGCAUCAAACdTdT	1197	A-127155.1
AD-63432.1	GCACUGAGGAGGCAGAAGUdTdT	864	A-127156.1	1273-1291	ACUUCUGCCUCCUCAGUGCdTdT	1198	A-127157.1
AD-63438.1	GGAGGCAGAAGUAUGAUUUdTdT	865	A-127158.1	1280-1298	AAAUCAUACUUCUGCCUCCdTdT	1199	A-127159.1
AD-63444.1	AUGAUUUGCCGUGCACCCAdTdT	866	A-127160.1	1292-1310	UGGGUGCACGGCAAAUCAUdTdT	1200	A-127161.1
AD-63450.1	UGCACCCAGGGCCAGUGGAdTdT	867	A-127162.1	1303-1321	UCCACUGGCCCUGGGUGCAdTdT	1201	A-127163.1
AD-63456.1	GCCAGUGGACGAUCCAGAAdTdT	868	A-127164.1	1313-1331	UUCUGGAUCGUCCACUGGCdTdT	1202	A-127165.1
AD-63462.1	GGACGAUCCAGAACAGGAGdTdT	869	A-127166.1	1319-1337	CUCCUGUUCUGGAUCGUCCdTdT	1203	A-127167.1
AD-63468.1	ACAGGAGGCUGUGUGGCUUdTdT	870	A-127168.1	1331-1349	AAGCCACACAGCCUCCUGUdTdT	1204	A-127169.1
AD-63474.1	CUGUGUGGCUUGCGCAUCCdTdT	871	A-127170.1	1339-1357	GGAUGCGCAAGCCACACAGdTdT	1205	A-127171.1
AD-63433.1	UGCGCAUCCUGCAGCCCUAdTdT	872	A-127172.1	1349-1367	UAGGGCUGCAGGAUGCGCAdTdT	1206	A-127173.1
AD-63439.1	AGCCCUACGCCGAGAGGAUdTdT	873	A-127174.1	1361-1379	AUCCUCUCGGCGUAGGGCUdTdT	1207	A-127175.1
AD-63445.1	CCGAGAGGAUCCCCGUGGUdTdT	874	A-127176.1	1370-1388	ACCACGGGGAUCCUCUCGGdTdT	1208	A-127177.1
AD-63451.1	CCGUGGUGGCCACGGCCGGdTdT	875	A-127178.1	1382-1400	CCGGCCGUGGCCACCACGGdTdT	1209	A-127179.1
AD-63457.1	CCACGGCCGGGAUCACCAUdTdT	876	A-127180.1	1391-1409	AUGGUGAUCCCGGCCGUGGdTdT	1210	A-127181.1
AD-63463.1	GGAUCACCAUCAACUUCACdTdT	877	A-127182.1	1400-1418	GUGAAGUUGAUGGUGAUCCdTdT	1211	A-127183.1
AD-63469.1	UCAACUUCACCUCCCAGAUdTdT	878	A-127184.1	1409-1427	AUCUGGGAGGUGAAGUUGAdTdT	1212	A-127185.1
AD-63475.1	CCCAGAUCUCCCUCACCGGdTdT	879	A-127186.1	1421-1439	CCGGUGAGGGAGAUCUGGGdTdT	1213	A-127187.1
AD-63434.1	CCCUCACCGGGCCCGGUGUdTdT	880	A-127188.1	1430-1448	ACACCGGGCCCGGUGAGGGdTdT	1214	A-127189.1
AD-63440.1	CCCGGUGUGCGGGUGCACUdTdT	881	A-127190.1	1441-1459	AGUGCACCCGCACACCGGGdTdT	1215	A-127191.1
AD-63446.1	GCUUGUACAACCAGUCGGAdTdT	882	A-127192.1	1463-1481	UCCGACUGGUUGUACAAGCdTdT	1216	A-127193.1
AD-63452.1	ACAACCAGUCGGACCCCUGdTdT	883	A-127194.1	1469-1487	CAGGGGUCCGACUGGUUGUdTdT	1217	A-127195.1
AD-63458.1	ACCCCUGCCCUGGAGAGUUdTdT	884	A-127196.1	1481-1499	AACUCUCCAGGGCAGGGGUdTdT	1218	A-127197.1
AD-63464.1	CCUGGAGAGUUCCUCUGUUdTdT	885	A-127198.1	1489-1507	AACAGAGGAACUCUCCAGGdTdT	1219	A-127199.1
AD-63470.1	UCUGUUCUGUGAAUGGACUdTdT	886	A-127200.1	1502-1520	AGUCCAUUCACAGAACAGAdTdT	1220	A-127201.1
AD-63476.1	GAAUGGACUCUGUGUCCCUdTdT	887	A-127202.1	1512-1530	AGGGACACAGAGUCCAUUCdTdT	1221	A-127203.1
AD-63435.1	CUGUGUCCCUGCCUGUGAUdTdT	888	A-127204.1	1521-1539	AUCACAGGCAGGGACACAGdTdT	1222	A-127205.1
AD-63441.1	CUGCCUGUGAUGGGGUCAAdTdT	889	A-127206.1	1529-1547	UUGACCCCAUCACAGGCAGdTdT	1223	A-127207.1
AD-63447.1	GGUCAAGGACUGCCCCAACdTdT	890	A-127208.1	1542-1560	GUUGGGGCAGUCCUUGACCdTdT	1224	A-127209.1

51353

AD-63453.1	UGCCCCAACGGCCUGGAUGdTdT	891	A-127210.1	1552-1570	CAUCCAGGCCGUUGGGGCAdTdT	1225	A-127211.1
AD-63459.1	CGGCCUGGAUGAGAGAAACdTdT	892	A-127212.1	1560-1578	GUUUCUCUCAUCCAGGCCGdTdT	1226	A-127213.1
AD-63465.1	GAGAGAAACUGCGUUUGCAdTdT	893	A-127214.1	1570-1588	UGCAAACGCAGUUUCUCUCdTdT	1227	A-127215.1
AD-63471.1	UUUGCAGAGCCACAUUCCAdTdT	894	A-127216.1	1583-1601	UGGAAUGUGGCUCUGCAAAdTdT	1228	A-127217.1
AD-63477.1	GCCACAUUCCAGUGCAAAGdTdT	895	A-127218.1	1591-1609	CUUUGCACUGGAAUGUGGCdTdT	1229	A-127219.1
AD-63436.1	GUGCAAAGAGGACAGCACAdTdT	896	A-127220.1	1602-1620	UGUGCUGUCCUCUUUGCACdTdT	1230	A-127221.1
AD-63442.1	GAGGACAGCACAUGCAUCUdTdT	897	A-127222.1	1609-1627	AGAUGCAUGUGCUGUCCUCdTdT	1231	A-127223.1
AD-63448.1	GCAUCUCACUGCCCAAGGUdTdT	898	A-127224.1	1622-1640	ACCUUGGGCAGUGAGAUGCdTdT	1232	A-127225.1
AD-63454.1	GCCCAAGGUCUGUGAUGGGdTdT	899	A-127226.1	1632-1650	CCCAUCACAGACCUUGGGCdTdT	1233	A-127227.1
AD-63460.1	UGUGAUGGGCAGCCUGAUUdTdT	900	A-127228.1	1642-1660	AAUCAGGCUGCCCAUCACAdTdT	1234	A-127229.1
AD-63466.1	GCAGCCUGAUUGUCUCAACdTdT	901	A-127230.1	1650-1668	GUUGAGACAAUCAGGCUGCdTdT	1235	A-127231.1
AD-63472.1	GUCUCAACGGCAGCGACGAdTdT	902	A-127232.1	1661-1679	UCGUCGCUGCCGUUGAGACdTdT	1236	A-127233.1
AD-63478.1	GCGACGAAGAGCAGUGCCAdTdT	903	A-127234.1	1673-1691	UGGCACUGCUCUUCGUCGCdTdT	1237	A-127235.1
AD-63484.1	AGCAGUGCCAGGAAGGGGUdTdT	904	A-127236.1	1682-1700	ACCCCUUCCUGGCACUGCUdTdT	1238	A-127237.1
AD-63490.1	GAAGGGGUGCCAUGUGGGAdTdT	905	A-127238.1	1693-1711	UCCCACAUGGCACCCCUUCdTdT	1239	A-127239.1
AD-63496.1	CCAUGUGGGACAUUCACCUdTdT	906	A-127240.1	1702-1720	AGGUGAAUGUCCCACAUGGdTdT	1240	A-127241.1
AD-63502.1	CAUUCACCUUCCAGUGUGAdTdT	907	A-127242.1	1712-1730	UCACACUGGAAGGUGAAUGdTdT	1241	A-127243.1
AD-63508.1	CAGUGUGAGGACCGGAGCUdTdT	908	A-127244.1	1723-1741	AGCUCCGGUCCUCACACUGdTdT	1242	A-127245.1
AD-63514.1	GACCGGAGCUGCGUGAAGAdTdT	909	A-127246.1	1732-1750	UCUUCACGCAGCUCCGGUCdTdT	1243	A-127247.1
AD-63520.1	CUGCGUGAAGAAGCCCAACdTdT	910	A-127248.1	1740-1758	GUUGGGCUUCUUCACGCAGdTdT	1244	A-127249.1
AD-63479.1	AGCCCAACCCGCAGUGUGAdTdT	911	A-127250.1	1751-1769	UCACACUGCGGGUUGGGCUdTdT	1245	A-127251.1
AD-63485.1	CAGUGUGAUGGGCGGCCCGdTdT	912	A-127252.1	1762-1780	CGGGCCGCCCAUCACACUGdTdT	1246	A-127253.1
AD-63491.1	GCGGCCCGACUGCAGGGACdTdT	913	A-127254.1	1773-1791	GUCCCUGCAGUCGGGCCGCdTdT	1247	A-127255.1
AD-63497.1	CUGCAGGGACGGCUCGGAUdTdT	914	A-127256.1	1782-1800	AUCCGAGCCGUCCCUGCAGdTdT	1248	A-127257.1
AD-63503.1	ACGGCUCGGAUGAGGAGCAdTdT	915	A-127258.1	1790-1808	UGCUCCUCAUCCGAGCCGUdTdT	1249	A-127259.1
AD-63509.1	UGAGGAGCACUGUGACUGUdTdT	916	A-127260.1	1800-1818	ACAGUCACAGUGCUCCUCAdTdT	1250	A-127261.1
AD-63515.1	CUGUGACUGUGGCCUCCAGdTdT	917	A-127262.1	1809-1827	CUGGAGGCCACAGUCACAGdTdT	1251	A-127263.1
AD-63521.1	GCCUCCAGGGCCCCUCCAGdTdT	918	A-127264.1	1820-1838	CUGGAGGGGCCCUGGAGGCdTdT	1252	A-127265.1
AD-63480.1	CCCCUCCAGCCGCAUUGUUdTdT	919	A-127266.1	1830-1848	AACAAUGCGGCUGGAGGGGdTdT	1253	A-127267.1
AD-63486.1	CCGCAUUGUUGGUGGAGCUdTdT	920	A-127268.1	1839-1857	AGCUCCACCAACAAUGCGGdTdT	1254	A-127269.1

51353

AD-63492.1	GUGGAGCUGUGUCCUCCGAdTdT	921	A-127270.1	1850-1868	UCGGAGGACACAGCUCCACdTdT	1255	A-127271.1
AD-63498.1	CUCCGAGGGUGAGUGGCCAdTdT	922	A-127272.1	1863-1881	UGGCCACUCACCCUCGGAGdTdT	1256	A-127273.1
AD-63504.1	GGGUGAGUGGCCAUGGCAGdTdT	923	A-127274.1	1869-1887	CUGCCAUGGCCACUCACCCdTdT	1257	A-127275.1
AD-63510.1	AUGGCAGGCCAGCCUCCAGdTdT	924	A-127276.1	1881-1899	CUGGAGGCUGGCCUGCCAUdTdT	1258	A-127277.1
AD-63516.1	CCUCCAGGUUCGGGGUCGAdTdT	925	A-127278.1	1893-1911	UCGACCCCGAACCUGGAGGdTdT	1259	A-127279.1
AD-63522.1	GGUUCGGGGUCGACACAUCdTdT	926	A-127280.1	1899-1917	GAUGUGUCGACCCCGAACCdTdT	1260	A-127281.1
AD-63481.1	ACAUCUGUGGGGGGGCCCUdTdT	927	A-127282.1	1913-1931	AGGGCCCCCCCACAGAUGUdTdT	1261	A-127283.1
AD-63487.1	GUGGGGGGGCCCUCAUCGCdTdT	928	A-127284.1	1919-1937	GCGAUGAGGGCCCCCCCACdTdT	1262	A-127285.1
AD-63493.1	AUCGCUGACCGCUGGGUGAdTdT	929	A-127286.1	1933-1951	UCACCCAGCGGUCAGCGAUdTdT	1263	A-127287.1
AD-63499.1	ACCGCUGGGUGAUAACAGCdTdT	930	A-127288.1	1940-1958	GCUGUUAUCACCCAGCGGUdTdT	1264	A-127289.1
AD-63505.1	UGAUAACAGCUGCCCACUGdTdT	931	A-127290.1	1949-1967	CAGUGGGCAGCUGUUAUCAdTdT	1265	A-127291.1
AD-63511.1	CCCACUGCUUCCAGGAGGAdTdT	932	A-127292.1	1961-1979	UCCUCCUGGAAGCAGUGGGdTdT	1266	A-127293.1
AD-63517.1	CCAGGAGGACAGCAUGGCCdTdT	933	A-127294.1	1971-1989	GGCCAUGCUGUCCUCCUGGdTdT	1267	A-127295.1
AD-63523.1	ACAGCAUGGCCUCCACGGUdTdT	934	A-127296.1	1979-1997	ACCGUGGAGGCCAUGCUGUdTdT	1268	A-127297.1
AD-63482.1	CCACGGUGCUGUGGACCGUdTdT	935	A-127298.1	1991-2009	ACGGUCCACAGCACCGUGGdTdT	1269	A-127299.1
AD-63488.1	GGACCGUGUUCCUGGGCAAdTdT	936	A-127300.1	2003-2021	UUGCCCAGGAACACGGUCCdTdT	1270	A-127301.1
AD-63494.1	UCCUGGGCAAGGUGUGGCAdTdT	937	A-127302.1	2012-2030	UGCCACACCUUGCCCAGGAdTdT	1271	A-127303.1
AD-63500.1	GUGUGGCAGAACUCGCGCUdTdT	938	A-127304.1	2023-2041	AGCGCGAGUUCUGCCACACdTdT	1272	A-127305.1
AD-63506.1	GAACUCGCGCUGGCCUGGAdTdT	939	A-127306.1	2031-2049	UCCAGGCCAGCGCGAGUUCdTdT	1273	A-127307.1
AD-63512.1	GGCCUGGAGAGGUGUCCUUdTdT	940	A-127308.1	2042-2060	AAGGACACCUCUCCAGGCCdTdT	1274	A-127309.1
AD-63518.1	AGGUGUCCUUCAAGGUGAGdTdT	941	A-127310.1	2051-2069	CUCACCUUGAAGGACACCUdTdT	1275	A-127311.1
AD-63524.1	CAAGGUGAGCCGCCUGCUCdTdT	942	A-127312.1	2061-2079	GAGCAGGCGGCUCACCUUGdTdT	1276	A-127313.1
AD-63483.1	GCCUGCUCCUGCACCCGUAdTdT	943	A-127314.1	2072-2090	UACGGGUGCAGGAGCAGGCdTdT	1277	A-127315.1
AD-63489.1	GCACCCGUACCACGAAGAGdTdT	944	A-127316.1	2082-2100	CUCUUCGUGGUACGGGUGCdTdT	1278	A-127317.1
AD-63495.1	CCACGAAGAGGACAGCCAUdTdT	945	A-127318.1	2091-2109	AUGGCUGUCCUCUUCGUGGdTdT	1279	A-127319.1
AD-63501.1	AGGACAGCCAUGACUACGAdTdT	946	A-127320.1	2099-2117	UCGUAGUCAUGGCUGUCCUdTdT	1280	A-127321.1
AD-63507.1	ACUACGACGUGGCGCUGCUdTdT	947	A-127322.1	2111-2129	AGCAGCGCCACGUCGUAGUdTdT	1281	A-127323.1
AD-63513.1	UGGCGCUGCUGCAGCUCGAdTdT	948	A-127324.1	2120-2138	UCGAGCUGCAGCAGCGCCAdTdT	1282	A-127325.1
AD-63519.1	AGCUCGACCACCCGGUGGUdTdT	949	A-127326.1	2132-2150	ACCACCGGGUGGUCGAGCUdTdT	1283	A-127327.1
AD-63525.1	CCGGUGGUGCGCUCGGCCGdTdT	950	A-127328.1	2143-2161	CGGCCGAGCGCACCACCGGdTdT	1284	A-127329.1

51353

AD-63531.1	UGCGCUCGGCCGCCGUGCGdTdT	951	A-127330.1	2150-2168	CGCACGGCGGCCGAGCGCAdTdT	1285	A-127331.1
AD-63537.1	CCGUGCGCCCCGUCUGCCUdTdT	952	A-127332.1	2162-2180	AGGCAGACGGGGCGCACGGdTdT	1286	A-127333.1
AD-63543.1	CCGUCUGCCUGCCCGCGCGdTdT	953	A-127334.1	2171-2189	CGCGCGGGCAGGCAGACGGdTdT	1287	A-127335.1
AD-63549.1	CCGCGCGCUCCCACUUCUUdTdT	954	A-127336.1	2183-2201	AAGAAGUGGGAGCGCGCGGdTdT	1288	A-127337.1
AD-63555.1	CCCACUUCUUCGAGCCCGGdTdT	955	A-127338.1	2192-2210	CCGGGCUCGAAGAAGUGGGdTdT	1289	A-127339.1
AD-63561.1	GAGCCCGGCCUGCACUGCUdTdT	956	A-127340.1	2203-2221	AGCAGUGCAGGCCGGGCUCdTdT	1290	A-127341.1
AD-63567.1	GGCCUGCACUGCUGGAUUAdTdT	957	A-127342.1	2209-2227	UAAUCCAGCAGUGCAGGCCdTdT	1291	A-127343.1
AD-63526.1	UGGAUUACGGGCUGGGGCGdTdT	958	A-127344.1	2221-2239	CGCCCCAGCCCGUAAUCCAdTdT	1292	A-127345.1
AD-63532.1	GCUGGGGCGCCUUGCGCGAdTdT	959	A-127346.1	2231-2249	UCGCGCAAGGCGCCCCAGCdTdT	1293	A-127347.1
AD-63538.1	UGCGCGAGGGCGGCCCCAUdTdT	960	A-127348.1	2243-2261	AUGGGGCCGCCCUCGCGCAdTdT	1294	A-127349.1
AD-63544.1	AGGGCGGCCCCAUCAGCAAdTdT	961	A-127350.1	2249-2267	UUGCUGAUGGGGCCGCCCUdTdT	1295	A-127351.1
AD-63550.1	UCAGCAACGCUCUGCAGAAdTdT	962	A-127352.1	2261-2279	UUCUGCAGAGCGUUGCUGAdTdT	1296	A-127353.1
AD-63556.1	UGCAGAAAGUGGAUGUGCAdTdT	963	A-127354.1	2273-2291	UGCACAUCCACUUUCUGCAdTdT	1297	A-127355.1
AD-63562.1	AAGUGGAUGUGCAGUUGAUdTdT	964	A-127356.1	2279-2297	AUCAACUGCACAUCCACUUdTdT	1298	A-127357.1
AD-63568.1	GCAGUUGAUCCCACAGGACdTdT	965	A-127358.1	2289-2307	GUCCUGUGGGAUCAACUGCdTdT	1299	A-127359.1
AD-63527.1	CACAGGACCUGUGCAGCGAdTdT	966	A-127360.1	2300-2318	UCGCUGCACAGGUCCUGUGdTdT	1300	A-127361.1
AD-63533.1	GCAGCGAGGUCUAUCGCUAdTdT	967	A-127362.1	2312-2330	UAGCGAUAGACCUCGCUGCdTdT	1301	A-127363.1
AD-63539.1	GUCUAUCGCUACCAGGUGAdTdT	968	A-127364.1	2320-2338	UCACCUGGUAGCGAUAGACdTdT	1302	A-127365.1
AD-63545.1	CCAGGUGACGCCACGCAUGdTdT	969	A-127366.1	2331-2349	CAUGCGUGGCGUCACCUGGdTdT	1303	A-127367.1
AD-63551.1	CCACGCAUGCUGUGUGCCGdTdT	970	A-127368.1	2341-2359	CGGCACACAGCAUGCGUGGdTdT	1304	A-127369.1
AD-63557.1	CUGUGUGCCGGCUACCGCAdTdT	971	A-127370.1	2350-2368	UGCGGUAGCCGGCACACAGdTdT	1305	A-127371.1
AD-63563.1	ACCGCAAGGGCAAGAAGGAdTdT	972	A-127372.1	2363-2381	UCCUUCUUGCCCUUGCGGUdTdT	1306	A-127373.1
AD-63569.1	GCAAGAAGGAUGCCUGUCAdTdT	973	A-127374.1	2372-2390	UGACAGGCAUCCUUCUUGCdTdT	1307	A-127375.1
AD-63528.1	GCCUGUCAGGGUGACUCAGdTdT	974	A-127376.1	2383-2401	CUGAGUCACCCUGACAGGCdTdT	1308	A-127377.1
AD-63534.1	GUGACUCAGGUGGUCCGCUdTdT	975	A-127378.1	2393-2411	AGCGGACCACCUGAGUCACdTdT	1309	A-127379.1
AD-63540.1	GUGGUCCGCUGGUGUGCAAdTdT	976	A-127380.1	2402-2420	UUGCACACCAGCGGACCACdTdT	1310	A-127381.1
AD-63546.1	UGGUGUGCAAGGCACUCAGdTdT	977	A-127382.1	2411-2429	CUGAGUGCCUUGCACACCAdTdT	1311	A-127383.1
AD-63552.1	GCACUCAGUGGCCGCUGGUdTdT	978	A-127384.1	2422-2440	ACCAGCGGCCACUGAGUGCdTdT	1312	A-127385.1
AD-63558.1	GCCGCUGGUUCCUGGCGGGdTdT	979	A-127386.1	2432-2450	CCCGCCAGGAACCAGCGGCdTdT	1313	A-127387.1
AD-63564.1	UCCUGGCGGGGCUGGUCAGdTdT	980	A-127388.1	2441-2459	CUGACCAGCCCCGCCAGGAdTdT	1314	A-127389.1

51353

AD-63570.1	GCUGGUCAGCUGGGGCCUGdTdT	981	A-127390.1	2451-2469	CAGGCCCCAGCUGACCAGCdTdT	1315	A-127391.1
AD-63529.1	GGGCCUGGGCUGUGGCCGGdTdT	982	A-127392.1	2463-2481	CCGGCCACAGCCCAGGCCCdTdT	1316	A-127393.1
AD-63535.1	GGCUGUGGCCGGCCUAACUdTdT	983	A-127394.1	2470-2488	AGUUAGGCCGGCCACAGCCdTdT	1317	A-127395.1
AD-63541.1	CUAACUACUUCGGCGUCUAdTdT	984	A-127396.1	2483-2501	UAGACGCCGAAGUAGUUAGdTdT	1318	A-127397.1
AD-63547.1	CGGCGUCUACACCCGCAUCdTdT	985	A-127398.1	2493-2511	GAUGCGGGUGUAGACGCCGdTdT	1319	A-127399.1
AD-63553.1	ACACCCGCAUCACAGGUGUdTdT	986	A-127400.1	2501-2519	ACACCUGUGAUGCGGGUGUdTdT	1320	A-127401.1
AD-63559.1	ACAGGUGUGAUCAGCUGGAdTdT	987	A-127402.1	2512-2530	UCCAGCUGAUCACACCUGUdTdT	1321	A-127403.1
AD-63565.1	UCAGCUGGAUCCAGCAAGUdTdT	988	A-127404.1	2522-2540	ACUUGCUGGAUCCAGCUGAdTdT	1322	A-127405.1
AD-63571.1	CAGCAAGUGGUGACCUGAGdTdT	989	A-127406.1	2533-2551	CUCAGGUCACCACUUGCUGdTdT	1323	A-127407.1
AD-63530.1	UGACCUGAGGAACUGCCCCdTdT	990	A-127408.1	2543-2561	GGGGCAGUUCCUCAGGUCAdTdT	1324	A-127409.1
AD-63536.1	GGAACUGCCCCCCUGCAAAdTdT	991	A-127410.1	2551-2569	UUUGCAGGGGGGCAGUUCCdTdT	1325	A-127411.1
AD-63542.1	CUGCAAAGCAGGGCCCACCdTdT	992	A-127412.1	2563-2581	GGUGGGCCCUGCUUUGCAGdTdT	1326	A-127413.1
AD-63548.1	GCAGGGCCCACCUCCUGGAdTdT	993	A-127414.1	2570-2588	UCCAGGAGGUGGGCCCUGCdTdT	1327	A-127415.1
AD-63554.1	CCUCCUGGACUCAGAGAGCdTdT	994	A-127416.1	2580-2598	GCUCUCUGAGUCCAGGAGGdTdT	1328	A-127417.1
AD-63560.1	CUCAGAGAGCCCAGGGCAAdTdT	995	A-127418.1	2589-2607	UUGCCCUGGGCUCUCUGAGdTdT	1329	A-127419.1
AD-63566.1	CCAGGGCAACUGCCAAGCAdTdT	996	A-127420.1	2599-2617	UGCUUGGCAGUUGCCCUGGdTdT	1330	A-127421.1
AD-63572.1	GGACAAGUAUUCUGGCGGGdTdT	997	A-127422.1	2621-2639	CCCGCCAGAAUACUUGUCCdTdT	1331	A-127423.1
AD-63578.1	CUGGCGGGGGGUGGGGGAGdTdT	998	A-127424.1	2632-2650	CUCCCCCACCCCCCGCCAGdTdT	1332	A-127425.1
AD-63584.1	GGGUGGGGGAGAGAGCAGGdTdT	999	A-127426.1	2640-2658	CCUGCUCUCUCCCCCACCCdTdT	1333	A-127427.1
AD-63590.1	AGAGAGCAGGCCCUGUGGUdTdT	1000	A-127428.1	2649-2667	ACCACAGGGCCUGCUCUCUdTdT	1334	A-127429.1
AD-63596.1	CCCUGUGGUGGCAGGAGGUdTdT	1001	A-127430.1	2659-2677	ACCUCCUGCCACCACAGGGdTdT	1335	A-127431.1
AD-63602.1	GGAGGUGGCAUCUUGUCUCdTdT	1002	A-127432.1	2672-2690	GAGACAAGAUGCCACCUCCdTdT	1336	A-127433.1
AD-63608.1	CAUCUUGUCUCGUCCCUGAdTdT	1003	A-127434.1	2680-2698	UCAGGGACGAGACAAGAUGdTdT	1337	A-127435.1
AD-63614.1	CCCUGAUGUCUGCUCCAGUdTdT	1004	A-127436.1	2693-2711	ACUGGAGCAGACAUCAGGGdTdT	1338	A-127437.1
AD-63573.1	CUGCUCCAGUGAUGGCAGGdTdT	1005	A-127438.1	2702-2720	CCUGCCAUCACUGGAGCAGdTdT	1339	A-127439.1
AD-63579.1	AUGGCAGGAGGAUGGAGAAdTdT	1006	A-127440.1	2713-2731	UUCUCCAUCCUCCUGCCAUdTdT	1340	A-127441.1
AD-63585.1	GGAUGGAGAAGUGCCAGCAdTdT	1007	A-127442.1	2722-2740	UGCUGGCACUUCUCCAUCCdTdT	1341	A-127443.1
AD-63591.1	UGCCAGCAGCUGGGGGUCAdTdT	1008	A-127444.1	2733-2751	UGACCCCCAGCUGCUGGCAdTdT	1342	A-127445.1
AD-63597.1	AGCUGGGGGUCAAGACGUCdTdT	1009	A-127446.1	2740-2758	GACGUCUUGACCCCCAGCUdTdT	1343	A-127447.1
AD-63603.1	UCAAGACGUCCCCUGAGGAdTdT	1010	A-127448.1	2749-2767	UCCUCAGGGGACGUCUUGAdTdT	1344	A-127449.1

51353

AD-63609.1	CCCUGAGGACCCAGGCCCAdTdT	1011	A-127450.1	2759-2777	UGGGCCUGGGUCCUCAGGGdTdT	1345	A-127451.1
AD-63615.1	GCCCACACCCAGCCCUUCUdTdT	1012	A-127452.1	2773-2791	AGAAGGGCUGGGUGUGGGCdTdT	1346	A-127453.1
AD-63574.1	AGCCCUUCUGCCUCCCAAUdTdT	1013	A-127454.1	2783-2801	AUUGGGAGGCAGAAGGGCUdTdT	1347	A-127455.1
AD-63580.1	CCUCCCAAUUCUCUCUCCUdTdT	1014	A-127456.1	2793-2811	AGGAGAGAGAAUUGGGAGGdTdT	1348	A-127457.1
AD-63586.1	CUCUCUCCUCCGUCCCCUUdTdT	1015	A-127458.1	2803-2821	AAGGGGACGGAGGAGAGAGdTdT	1349	A-127459.1
AD-63592.1	UCCGUCCCCUUCCUCCACUdTdT	1016	A-127460.1	2811-2829	AGUGGAGGAAGGGGACGGAdTdT	1350	A-127461.1
AD-63598.1	CUUCCUCCACUGCUGCCUAdTdT	1017	A-127462.1	2819-2837	UAGGCAGCAGUGGAGGAAGdTdT	1351	A-127463.1
AD-63604.1	CUGCCUAAUGCAAGGCAGUdTdT	1018	A-127464.1	2831-2849	ACUGCCUUGCAUUAGGCAGdTdT	1352	A-127465.1
AD-63610.1	GCAAGGCAGUGGCUCAGCAdTdT	1019	A-127466.1	2840-2858	UGCUGAGCCACUGCCUUGCdTdT	1353	A-127467.1
AD-63616.1	UGGCUCAGCAGCAAGAAUGdTdT	1020	A-127468.1	2849-2867	CAUUCUUGCUGCUGAGCCAdTdT	1354	A-127469.1
AD-63575.1	CAAGAAUGCUGGUUCUACAdTdT	1021	A-127470.1	2860-2878	UGUAGAACCAGCAUUCUUGdTdT	1355	A-127471.1
AD-63581.1	UGGUUCUACAUCCCGAGGAdTdT	1022	A-127472.1	2869-2887	UCCUCGGGAUGUAGAACCAdTdT	1356	A-127473.1
AD-63587.1	CCCGAGGAGUGUCUGAGGUdTdT	1023	A-127474.1	2880-2898	ACCUCAGACACUCCUCGGGdTdT	1357	A-127475.1
AD-63593.1	GUCUGAGGUGCGCCCCACUdTdT	1024	A-127476.1	2890-2908	AGUGGGGCGCACCUCAGACdTdT	1358	A-127477.1
AD-63599.1	GCCCCACUCUGUACAGAGGdTdT	1025	A-127478.1	2901-2919	CCUCUGUACAGAGUGGGGCdTdT	1359	A-127479.1
AD-63605.1	CUGUACAGAGGCUGUUUGGdTdT	1026	A-127480.1	2909-2927	CCAAACAGCCUCUGUACAGdTdT	1360	A-127481.1
AD-63611.1	CUGUUUGGGCAGCCUUGCCdTdT	1027	A-127482.1	2920-2938	GGCAAGGCUGCCCAAACAGdTdT	1361	A-127483.1
AD-63617.1	CUUGCCUCCAGAGAGCAGAdTdT	1028	A-127484.1	2933-2951	UCUGCUCUCUGGAGGCAAGdTdT	1362	A-127485.1
AD-63576.1	UCCAGAGAGCAGAUUCCAGdTdT	1029	A-127486.1	2939-2957	CUGGAAUCUGCUCUCUGGAdTdT	1363	A-127487.1
AD-63582.1	GAUUCCAGCUUCGGAAGCCdTdT	1030	A-127488.1	2950-2968	GGCUUCCGAAGCUGGAAUCdTdT	1364	A-127489.1
AD-63588.1	GAAUGGAAGGUGCUCCCAUdTdT	1031	A-127490.1	2991-3009	AUGGGAGCACCUUCCAUUCdTdT	1365	A-127491.1
AD-63594.1	GUGCUCCCAUCGGAGGGGAdTdT	1032	A-127492.1	3000-3018	UCCCCUCCGAUGGGAGCACdTdT	1366	A-127493.1
AD-63600.1	UCGGAGGGGACCCUCAGAGdTdT	1033	A-127494.1	3009-3027	CUCUGAGGGUCCCCUCCGAdTdT	1367	A-127495.1
AD-63606.1	CCCUCAGAGCCCUGGAGACdTdT	1034	A-127496.1	3019-3037	GUCUCCAGGGCUCUGAGGGdTdT	1368	A-127497.1
AD-63612.1	GAGACUGCCAGGUGGGCCUdTdT	1035	A-127498.1	3033-3051	AGGCCCACCUGGCAGUCUCdTdT	1369	A-127499.1
AD-63618.1	AGGUGGGCCUGCUGCCACUdTdT	1036	A-127500.1	3042-3060	AGUGGCAGCAGGCCCACCUdTdT	1370	A-127501.1
AD-63577.1	CUGCCACUGUAAGCCAAAAdTdT	1037	A-127502.1	3053-3071	UUUUGGCUUACAGUGGCAGdTdT	1371	A-127503.1
AD-63583.1	CUGUAAGCCAAAAGGUGGGdTdT	1038	A-127504.1	3059-3077	CCCACCUUUUGGCUUACAGdTdT	1372	A-127505.1
AD-63589.1	GUGGGGAAGUCCUGACUCCdTdT	1039	A-127506.1	3073-3091	GGAGUCAGGACUUCCCCACdTdT	1373	A-127507.1
AD-63595.1	CCUGACUCCAGGGUCCUUGdTdT	1040	A-127508.1	3083-3101	CAAGGACCCUGGAGUCAGGdTdT	1374	A-127509.1

51353

AD-63601.1	GGGUCCUUGCCCCACCCCUdTdT	1041	A-127510.1	3093-3111	AGGGGUGGGGCAAGGACCCdTdT	1375	A-127511.1
AD-63607.1	GCCCCACCCCUGCCUGCCAdTdT	1042	A-127512.1	3101-3119	UGGCAGGCAGGGGUGGGGCdTdT	1376	A-127513.1
AD-63613.1	CCUGCCACCUGGGCCCUCAdTdT	1043	A-127514.1	3113-3131	UGAGGGCCCAGGUGGCAGGdTdT	1377	A-127515.1
AD-63619.1	CUGGGCCCUCACAGCCCAGdTdT	1044	A-127516.1	3121-3139	CUGGGCUGUGAGGGCCCAGdTdT	1378	A-127517.1
AD-63620.1	UCACAGCCCAGACCCUCACdTdT	1045	A-127518.1	3129-3147	GUGAGGGUCUGGGCUGUGAdTdT	1379	A-127519.1
AD-63621.1	CUCACUGGGAGGUGAGCUCdTdT	1046	A-127520.1	3143-3161	GAGCUCACCUCCCAGUGAGdTdT	1380	A-127521.1
AD-63622.1	GGUGAGCUCAGCUGCCCUUdTdT	1047	A-127522.1	3153-3171	AAGGGCAGCUGAGCUCACCdTdT	1381	A-127523.1
AD-63623.1	UGGAAUAAAGCUGCCUGAUdTdT	1048	A-127524.1	3172-3190	AUCAGGCAGCUUUAUUCCAdTdT	1382	A-127525.1

51353

Bảng 13:Sàng lọc liều đơn TMPRSS6 (10nM) ở các tế bào Hep3B có siARN được cải biến dT

Ký hiệu sợi kép	% thông tin còn lại trung bình	SD
AD-63290.1	122,8	18,0
AD-63296.1	87,4	6,0
AD-63302.1	71,4	16,9
AD-63308.1	82,1	10,3
AD-63314.1	59,1	5,3
AD-63320.1	90,7	4,5
AD-63326.1	121,0	18,2
AD-63332.1	114,4	11,6
AD-63291.1	84,7	15,0
AD-63297.1	82,8	3,9
AD-63303.1	67,6	5,5
AD-63309.1	55,8	6,5
AD-63315.1	64,2	7,4
AD-63321.1	85,8	6,4
AD-63327.1	91,9	14,9
AD-63333.1	76,4	5,2
AD-63292.1	54,4	22,9
AD-63298.1	54,6	5,0
AD-63304.1	24,6	7,3
AD-63310.1	23,3	0,6
AD-63316.1	50,9	7,2
AD-63322.1	53,7	10,5
AD-63328.1	29,2	2,3
AD-63334.1	28,5	1,2
AD-63293.1	50,9	6,8
AD-63299.1	85,5	2,3
AD-63305.1	43,0	7,2
AD-63311.1	28,9	2,6
AD-63317.1	40,9	2,7
AD-63323.1	40,2	7,3
AD-63329.1	27,9	12,0
AD-63335.1	82,0	4,2
AD-63294.1	21,8	1,0
AD-63300.1	32,3	8,0
AD-63306.1	32,9	8,3
AD-63312.1	26,5	4,6
AD-63318.1	31,3	2,4

AD-63324.1	25,7	1,9
AD-63330.1	24,5	2,0
AD-63336.1	36,1	8,6
AD-63295.1	29,2	1,8
AD-63301.1	28,9	5,2
AD-63307.1	68,8	10,6
AD-63313.1	90,2	8,2
AD-63319.1	21,9	3,3
AD-63325.1	26,1	4,8
AD-63331.1	36,7	4,5
AD-63337.1	67,7	9,3
AD-63343.1	83,9	15,0
AD-63349.1	71,6	3,5
AD-63355.1	62,8	10,4
AD-63361.1	56,0	3,3
AD-63367.1	49,3	8,7
AD-63373.1	54,1	8,2
AD-63379.1	47,5	6,3
AD-63338.1	28,0	2,8
AD-63344.1	29,7	5,7
AD-63350.1	23,0	2,3
AD-63356.1	81,5	13,7
AD-63362.1	19,7	2,9
AD-63368.1	42,2	4,7
AD-63374.1	24,5	2,0
AD-63380.1	24,9	4,9
AD-63339.1	28,9	10,1
AD-63345.1	29,9	5,6
AD-63351.1	20,4	3,7
AD-63357.1	35,8	6,8
AD-63363.1	30,4	2,5
AD-63369.1	29,0	3,1
AD-63375.1	36,6	2,4
AD-63381.1	29,1	4,3
AD-63340.1	40,4	18,8
AD-63346.1	36,4	3,5
AD-63352.1	25,8	3,9
AD-63358.1	42,6	8,1
AD-63364.1	48,1	6,6
AD-63370.1	24,6	2,8
AD-63376.1	22,1	4,2

AD-63382.1	31,0	7,5
AD-63341.1	37,6	13,7
AD-63347.1	27,6	2,0
AD-63353.1	76,4	14,5
AD-63359.1	25,3	1,1
AD-63365.1	27,3	3,4
AD-63371.1	16,3	1,3
AD-63377.1	65,4	7,1
AD-63383.1	72,2	7,0
AD-63342.1	30,8	7,3
AD-63348.1	72,7	9,2
AD-63354.1	38,7	5,0
AD-63360.1	28,7	3,0
AD-63366.1	30,9	6,8
AD-63372.1	84,0	9,0
AD-63378.1	64,1	8,6
AD-63384.1	38,0	2,6
AD-63390.1	48,3	10,6
AD-63396.1	45,6	7,0
AD-63402.1	42,0	9,9
AD-63408.1	40,4	9,1
AD-63414.1	23,8	6,2
AD-63420.1	55,3	5,2
AD-63426.1	61,6	8,5
AD-63385.1	61,6	10,2
AD-63391.1	38,0	3,1
AD-63397.1	66,7	16,8
AD-63403.1	77,2	15,4
AD-63409.1	60,3	10,7
AD-63415.1	35,0	5,4
AD-63421.1	60,6	2,9
AD-63427.1	40,5	7,2
AD-63386.1	42,0	7,4
AD-63392.1	34,2	3,1
AD-63398.1	62,6	18,5
AD-63404.1	65,9	8,1
AD-63410.1	19,7	4,0
AD-63416.1	51,3	9,0
AD-63422.1	59,3	2,7
AD-63428.1	58,2	9,7
AD-63387.1	42,2	4,8

AD-63393.1	27,9	4,4
AD-63399.1	49,6	8,4
AD-63405.1	72,5	9,3
AD-63411.1	45,4	14,9
AD-63417.1	36,7	9,4
AD-63423.1	76,8	4,9
AD-63429.1	77,8	14,4
AD-63388.1	37,4	4,4
AD-63394.1	31,5	4,6
AD-63400.1	60,9	28,6
AD-63406.1	40,7	14,3
AD-63412.1	22,0	7,0
AD-63418.1	22,8	4,3
AD-63424.1	25,5	2,8
AD-63430.1	21,5	3,2
AD-63389.1	34,4	5,3
AD-63395.1	31,1	0,7
AD-63401.1	44,3	9,5
AD-63407.1	41,5	4,9
AD-63413.1	52,4	6,4
AD-63419.1	26,3	5,6
AD-63425.1	78,8	4,6
AD-63431.1	32,8	6,6
AD-63437.1	42,3	1,4
AD-63443.1	56,4	8,9
AD-63449.1	26,0	5,9
AD-63455.1	28,0	9,7
AD-63461.1	32,1	11,1
AD-63467.1	33,8	19,8
AD-63473.1	28,9	3,4
AD-63432.1	36,5	7,4
AD-63438.1	27,3	4,3
AD-63444.1	54,6	36,0
AD-63450.1	42,0	6,1
AD-63456.1	36,6	10,2
AD-63462.1	23,3	3,0
AD-63468.1	48,8	27,3
AD-63474.1	23,8	3,2
AD-63433.1	51,8	13,8
AD-63439.1	41,7	5,5
AD-63445.1	74,6	6,1

AD-63451.1	49,6	9,0
AD-63457.1	26,7	4,9
AD-63463.1	27,8	3,8
AD-63469.1	48,4	14,0
AD-63475.1	40,3	1,4
AD-63434.1	93,3	9,9
AD-63440.1	37,6	4,7
AD-63446.1	38,1	15,4
AD-63452.1	42,3	4,0
AD-63458.1	29,7	7,9
AD-63464.1	25,7	3,4
AD-63470.1	44,8	7,8
AD-63476.1	33,9	4,7
AD-63435.1	23,4	5,2
AD-63441.1	37,1	4,5
AD-63447.1	46,5	9,0
AD-63453.1	73,1	16,8
AD-63459.1	31,8	4,6
AD-63465.1	27,3	6,6
AD-63471.1	19,5	3,1
AD-63477.1	35,2	4,7
AD-63436.1	21,8	4,7
AD-63442.1	44,1	11,2
AD-63448.1	33,6	6,0
AD-63454.1	58,2	16,8
AD-63460.1	27,7	2,4
AD-63466.1	27,1	4,4
AD-63472.1	20,5	4,1
AD-63478.1	36,3	7,3
AD-63484.1	48,4	31,3
AD-63490.1	44,0	6,1
AD-63496.1	45,5	19,9
AD-63502.1	49,0	18,3
AD-63508.1	41,4	2,7
AD-63514.1	36,0	5,1
AD-63520.1	40,9	4,2
AD-63479.1	35,1	6,5
AD-63485.1	45,5	24,0
AD-63491.1	69,0	14,5
AD-63497.1	57,1	25,1
AD-63503.1	36,0	15,3

AD-63509.1	29,7	6,4
AD-63515.1	33,9	5,7
AD-63521.1	117,2	10,2
AD-63480.1	38,6	0,7
AD-63486.1	48,5	12,1
AD-63492.1	38,7	3,7
AD-63498.1	64,6	20,3
AD-63504.1	41,7	1,9
AD-63510.1	39,6	4,0
AD-63516.1	30,9	4,8
AD-63522.1	56,4	15,6
AD-63481.1	72,0	7,3
AD-63487.1	128,8	48,9
AD-63493.1	31,7	6,7
AD-63499.1	44,2	17,7
AD-63505.1	69,4	7,6
AD-63511.1	43,8	5,3
AD-63517.1	75,3	2,2
AD-63523.1	82,1	10,6
AD-63482.1	40,1	12,2
AD-63488.1	42,3	12,7
AD-63494.1	19,0	1,1
AD-63500.1	30,2	11,2
AD-63506.1	30,5	7,6
AD-63512.1	38,1	15,2
AD-63518.1	35,0	7,3
AD-63524.1	60,5	3,7
AD-63483.1	22,7	3,6
AD-63489.1	47,6	13,7
AD-63495.1	31,0	12,7
AD-63501.1	24,3	2,1
AD-63507.1	37,4	7,0
AD-63513.1	32,3	5,1
AD-63519.1	46,0	6,6
AD-63525.1	66,5	14,5
AD-63531.1	104,0	24,1
AD-63537.1	32,1	3,4
AD-63543.1	31,2	3,8
AD-63549.1	35,2	5,2
AD-63555.1	41,7	9,3
AD-63561.1	44,2	7,0

AD-63567.1	39,2	4,9
AD-63526.1	66,9	15,7
AD-63532.1	90,3	17,8
AD-63538.1	50,8	11,5
AD-63544.1	31,9	2,4
AD-63550.1	35,0	8,8
AD-63556.1	31,0	6,0
AD-63562.1	20,2	2,4
AD-63568.1	30,6	2,7
AD-63527.1	28,8	2,4
AD-63533.1	63,3	6,9
AD-63539.1	28,4	3,5
AD-63545.1	26,9	8,5
AD-63551.1	52,5	4,7
AD-63557.1	26,7	2,2
AD-63563.1	28,1	2,7
AD-63569.1	29,2	2,8
AD-63528.1	52,9	9,0
AD-63534.1	42,5	6,8
AD-63540.1	50,5	10,9
AD-63546.1	53,6	10,5
AD-63552.1	38,8	5,0
AD-63558.1	49,3	3,0
AD-63564.1	69,2	3,1
AD-63570.1	50,6	6,0
AD-63529.1	59,5	6,5
AD-63535.1	21,0	1,7
AD-63541.1	40,1	23,4
AD-63547.1	26,0	9,6
AD-63553.1	31,5	6,0
AD-63559.1	34,9	2,7
AD-63565.1	43,3	5,3
AD-63571.1	41,6	4,4
AD-63530.1	127,6	15,0
AD-63536.1	38,0	16,0
AD-63542.1	48,3	8,4
AD-63548.1	41,9	7,9
AD-63554.1	88,2	15,2
AD-63560.1	48,8	17,7
AD-63566.1	33,6	6,8
AD-63572.1	82,4	67,9

AD-63578.1	78,5	11,5
AD-63584.1	55,7	7,2
AD-63590.1	53,4	2,9
AD-63596.1	63,5	8,6
AD-63602.1	49,3	3,6
AD-63608.1	29,2	4,4
AD-63614.1	30,0	7,4
AD-63573.1	96,1	14,7
AD-63579.1	38,1	4,5
AD-63585.1	40,0	2,1
AD-63591.1	30,5	2,5
AD-63597.1	55,1	5,8
AD-63603.1	43,6	4,0
AD-63609.1	37,7	2,7
AD-63615.1	44,4	9,7
AD-63574.1	44,3	10,3
AD-63580.1	33,1	3,5
AD-63586.1	39,3	2,9
AD-63592.1	73,7	1,6
AD-63598.1	32,4	6,6
AD-63604.1	98,7	7,1
AD-63610.1	42,1	7,1
AD-63616.1	55,2	10,4
AD-63575.1	27,8	3,0
AD-63581.1	36,3	3,2
AD-63587.1	36,1	3,3
AD-63593.1	39,2	4,7
AD-63599.1	37,0	5,6
AD-63605.1	49,3	3,7
AD-63611.1	88,8	7,7
AD-63617.1	45,6	6,6
AD-63576.1	59,9	2,9
AD-63582.1	82,9	8,3
AD-63588.1	33,5	6,7
AD-63594.1	64,7	18,0
AD-63600.1	99,5	11,9
AD-63606.1	40,8	2,7
AD-63612.1	44,5	5,3
AD-63618.1	41,7	4,6
AD-63577.1	31,1	0,3
AD-63583.1	57,3	8,6

AD-63589.1	61,9	5,9
AD-63595.1	51,2	8,5
AD-63601.1	70,7	15,4
AD-63607.1	39,4	1,9
AD-63613.1	36,8	2,7
AD-63619.1	83,8	13,8
AD-63620.1	69,4	7,3
AD-63621.1	30,6	3,1
AD-63622.1	51,8	8,4
AD-63623.1	37,3	8,6

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tác nhân ARNi sợi đôi để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa và sợi đối mã tạo ra vùng sợi đôi,

trong đó sợi đối mã này bao gồm ít nhất 15 nucleotit liên tục khác biệt không nhiều hơn 3 nucleotit so với trình tự nucleotit AGAAUGAACCAGAAGAAGCAGGU (SEQ ID NO:187),

trong đó mỗi sợi độc lập có chiều dài từ 15 đến 30 nucleotit,

trong đó tất cả các nucleotit của sợi mã hóa và tất cả các nucleotit của sợi đối mã đều là các nucleotit được cải biến,

trong đó tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm 6-8 liên kết liên nucleotit phosphorothioat, và

trong đó ít nhất một sợi được tiếp hợp với phối tử dẫn xuất N-axetylgalactosamin (GalNAc) được gắn ở đầu 3', đầu 5' hoặc cả hai đầu.

2. Tác nhân ARNi sợi đôi để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa và sợi đối mã tạo ra vùng sợi đôi,

trong đó sợi đối mã này bao gồm ít nhất 16 nucleotit liên tục khác biệt không nhiều hơn ba nucleotit so với trình tự nucleotit AGAAUGAACCAGAAGAAGCAGGU (SEQ ID NO:187),

trong đó mỗi sợi độc lập có chiều dài từ 15 đến 30 nucleotit,

trong đó tất cả các nucleotit của sợi mã hóa và tất cả các nucleotit của sợi đối mã đều là các nucleotit được cải biến,

trong đó tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm 6-8 liên kết liên nucleotit phosphorothioat, và

trong đó ít nhất một sợi được tiếp hợp với phối tử dẫn xuất N-axetylgalactosamin (GalNAc) được gắn ở đầu 3', đầu 5' hoặc cả hai đầu.

3. Tác nhân ARNi sợi đôi để ức chế sự biểu hiện của TMPRSS6 ở tế bào, trong đó tác nhân ARNi sợi đôi này bao gồm sợi mã hóa và sợi đối mã tạo ra vùng sợi đôi,

trong đó sợi đối mã này bao gồm ít nhất 17 nucleotit liên tục khác biệt không nhiều

hơn ba nucleotit so với trình tự nucleotit AGAAUGAACCAGAAGAAGCAGGU (SEQ ID NO:187),

trong đó mỗi sợi độc lập có chiều dài từ 15 đến 30 nucleotit,

trong đó tất cả các nucleotit của sợi mã hóa và tất cả các nucleotit của sợi đối mã đều là các nucleotit được cải biến,

trong đó tác nhân ARNi sợi đôi bao gồm 6-8 liên kết liên nucleotit phosphorothioat, và

trong đó ít nhất một sợi được tiếp hợp với phối tử dẫn xuất N-axetylgalactosamin (GalNAc) được gắn ở đầu 3', đầu 5' hoặc cả hai đầu.

4. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi sợi độc lập có chiều dài từ 17 đến 25 nucleotit.

5. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi sợi độc lập có chiều dài từ 19 đến 25 nucleotit.

6. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi sợi độc lập có chiều dài từ 19 đến 23 nucleotit.

7. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm nucleotit deoxy-thymin (dT) đầu 3', nucleotit được cải biến 2'-O-metyl, nucleotit được cải biến 2'-flo, nucleotit được cải biến 2'-deoxy, nucleotit bị khóa, nucleotit mất bazơ, nucleotit được cải biến 2'-amino, nucleotit được cải biến 2'-alkyl, morpholino nucleotit, phosphoramidat, nucleotit chứa bazơ không tự nhiên, nucleotit chứa nhóm 5'-phosphorothioat, nucleotit chứa 5' phosphat hoặc chất bắt chước 5' phosphat, và nucleotit tận cùng liên kết với dẫn xuất cholesteryl hoặc nhóm bisdexylamit của axit dodecanoic.

8. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một trong số các nucleotit cải biến được chọn từ nhóm bao gồm nucleotit được cải biến 2'-O-metyl, nucleotit được cải biến 2'-flo, nucleotit chứa nhóm 5'-phosphorothioat, nucleotit mất bazơ, nucleotit được cải biến 2'-amino.

9. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một sợi bao gồm phần nhô có ít nhất 1 nucleotit.

10. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một trong số liên kết liên nucleotit phosphorothioat là ở tại đầu 3' của một sợi.

11. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 10, trong đó sợi này là sợi đối mã.

12. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 10, trong đó sợi này là sợi mã hóa.

13. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một trong số các liên kết liên nucleotit phosphorothioat là ở tại đầu 5' của một sợi.

14. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 13, trong đó sợi này là sợi đối mã.

15. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó các liên kết liên nucleotit phosphorothioat là ở tại đầu 5' và 3' của một sợi.

16. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 15, trong đó sợi này là sợi đối mã.

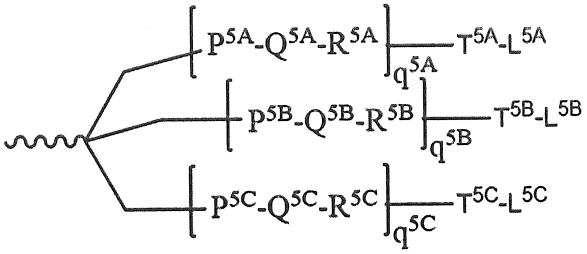
17. Dược phẩm để ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bao gồm tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 1.

18. Dược phẩm để ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bao gồm tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 2.

19. Dược phẩm để ức chế sự biểu hiện của gen TMPRSS6 bao gồm tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 3.

20. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phối tử dẫn xuất N-axetylgalactosamin (GalNAc) được gắn thông qua liên kết nhánh hóa trị ba.

21. Tác nhân ARNi sợi đôi theo điểm 20, trong đó liên kết nhánh hóa trị ba bao gồm cấu trúc được thể hiện trong công thức (VII):

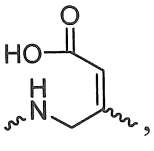
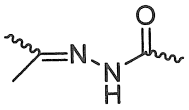
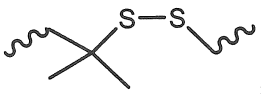
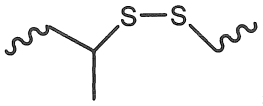
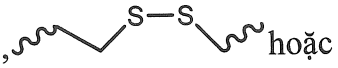


công thức (VII)

trong đó:

mỗi P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{5A}, T^{5B}, và T^{5C} độc lập, là không có mặt, là CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH hoặc CH_2O;

mỗi Q^{5A}, Q^{5B}, và Q^{5C} độc lập, là không có mặt, là alkylen, hoặc alkylen được thế;

mỗi R^{5A}, R^{5B}, và R^{5C} độc lập, là không có mặt, là 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,  ,  ,  ,  ,  , heterocyclyl, và trong đó R^a là H hoặc chuỗi bên axit amin;

mỗi q^{5A}, q^{5B}, và q^{5C} độc lập là từ 0 đến 20, và trong đó đơn vị lặp lại là giống hoặc khác nhau; và

mỗi L^{5A}, L^{5B}, và L^{5C} độc lập là monosacarit, dẫn xuất GalNAc, disacarit, trisacarit, tetrasacarit, oligosacarit, hoặc polysacarit.

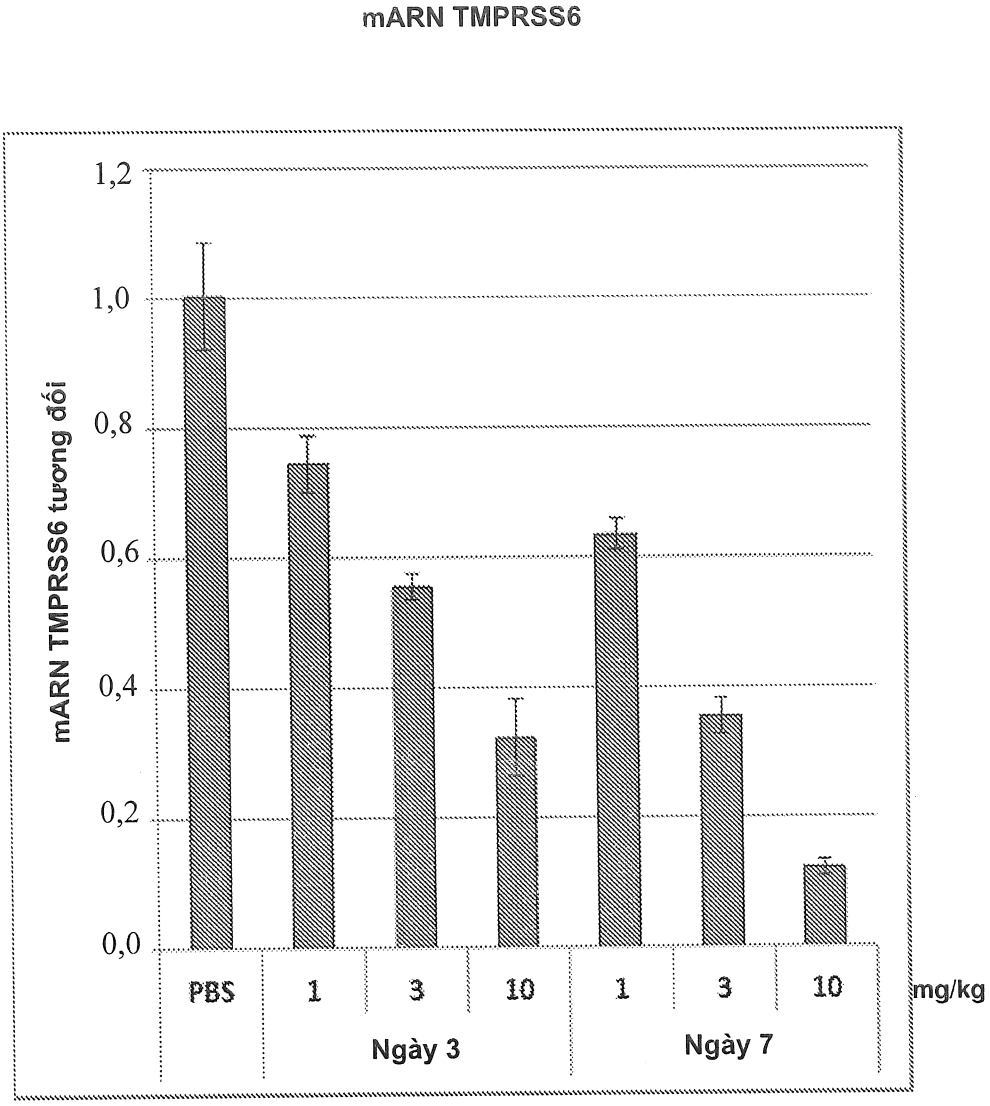

mARN TMPRSS6
mARN TMPRSS6 tương đối
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
PBS
1
3
10
1
3
10
mg/kg
Ngày 3
Ngày 7

Fig.1

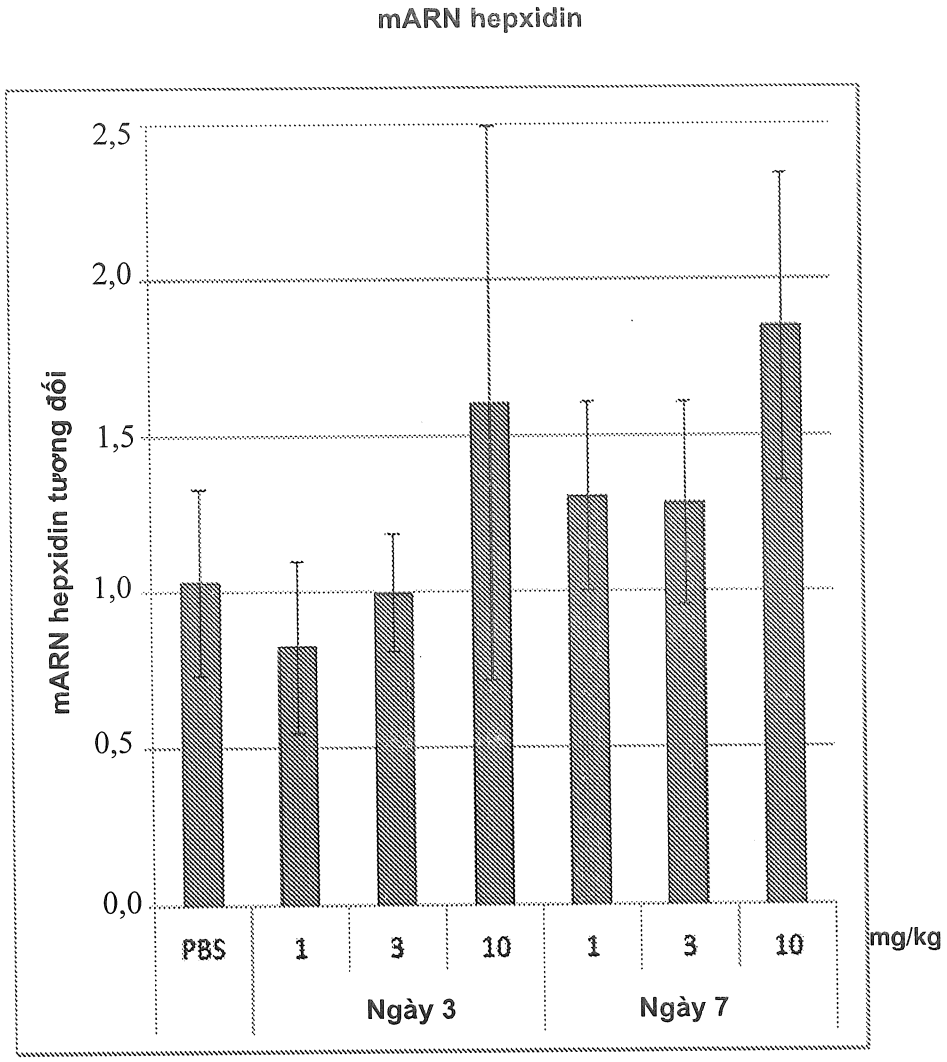

mARN hepxidin
mARN hepxidin tương đối
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
PBS
1
3
10
1
3
10
mg/kg
Ngày 3
Ngày 7

Fig.2

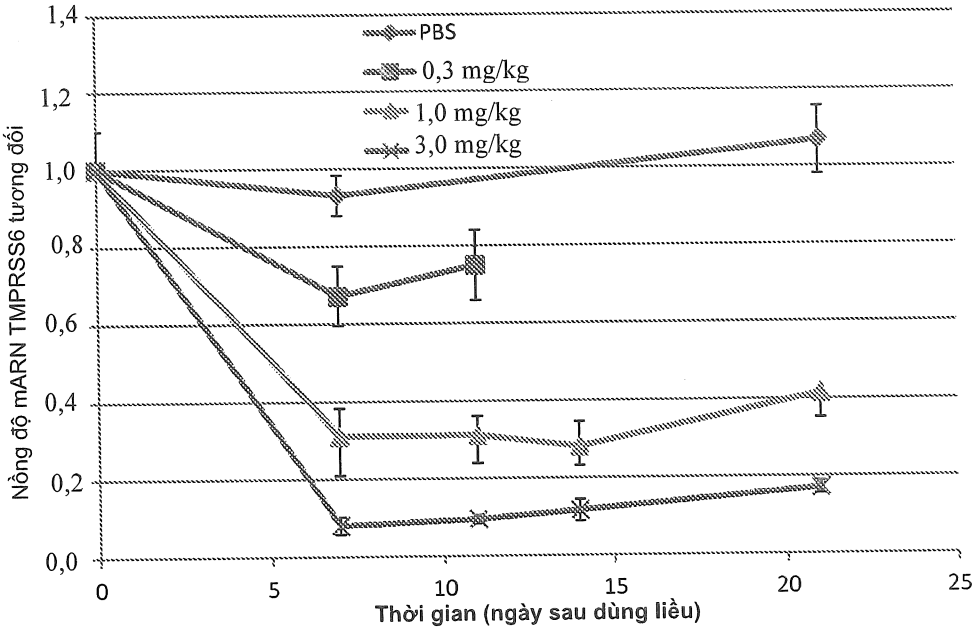

PBS
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
3,0 mg/kg
Nồng độ mARN TMPRSS6 tương đối
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
5
10
15
20
25
Thời gian (ngày sau dùng liều)

Fig.3A

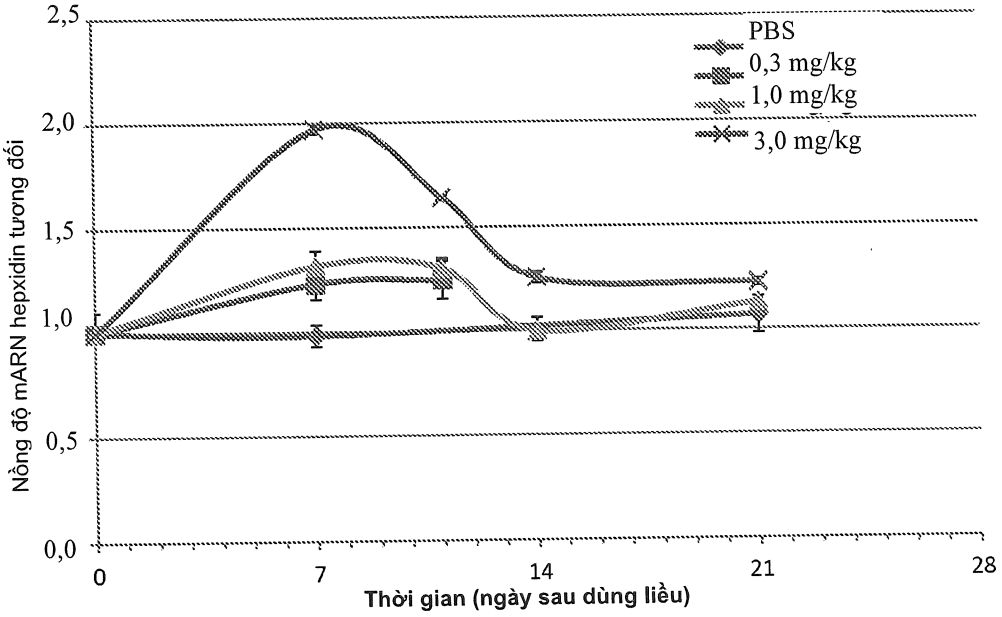

PBS
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
3,0 mg/kg
Nồng độ mARN hepxidin tương đối
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0
7
14
21
28
Thời gian (ngày sau dùng liều)

Fig.3B

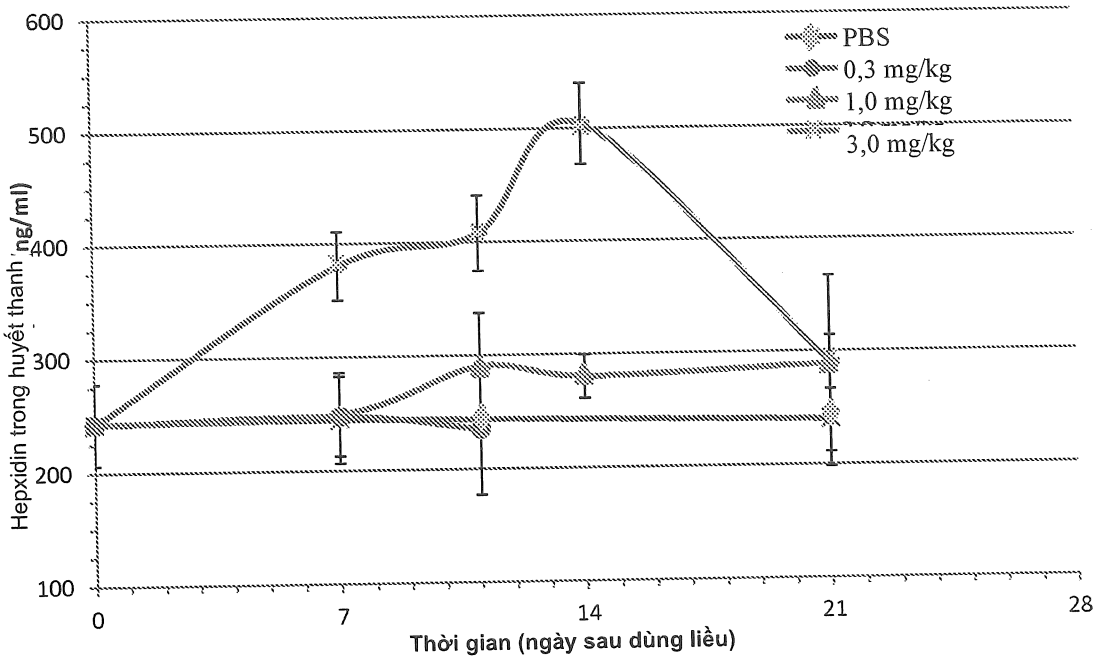

600
500
400
300
200
100
Hepxidin trong huyết thanh (ng/ml)
0
7
14
21
28
Thời gian (ngày sau dùng liều)
PBS
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
3,0 mg/kg

Fig.3C

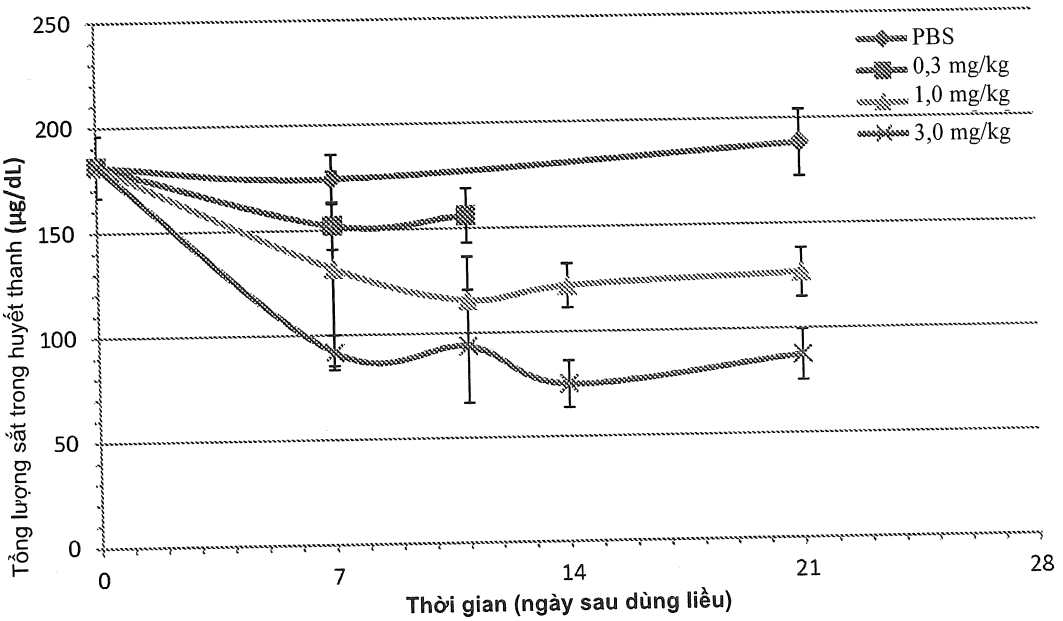

250
200
150
100
50
0
Tổng lượng sắt trong huyết thanh (µg/dL)
0
7
14
21
28
Thời gian (ngày sau dùng liều)
PBS
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
3,0 mg/kg

Fig.3D

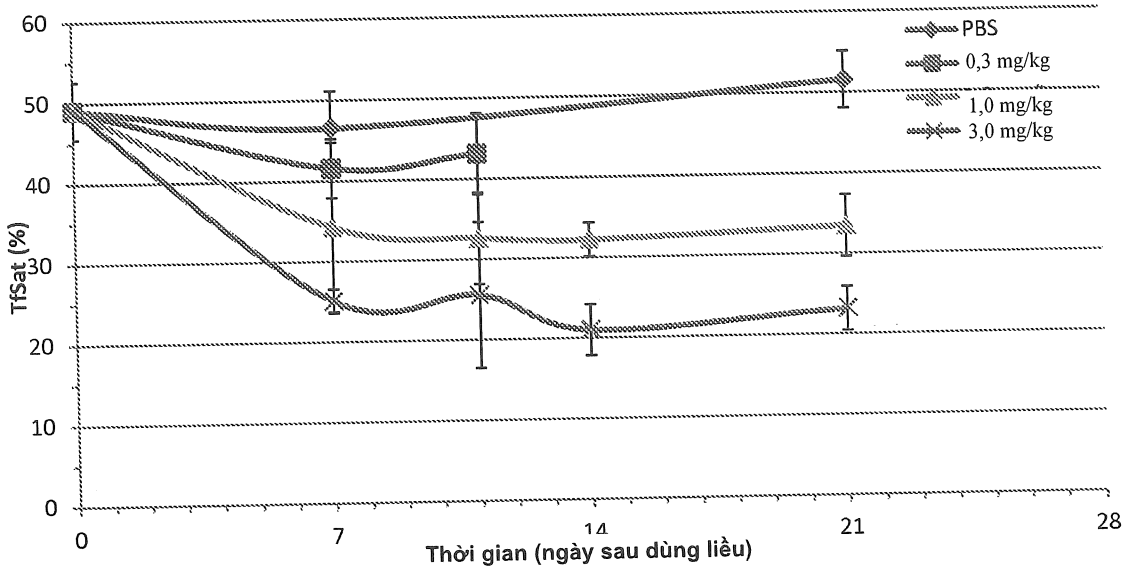

60
50
40
30
20
10
0
TfSat (%)
0
7
14
21
28
Thời gian (ngày sau dùng liều)
PBS
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
3,0 mg/kg

Fig.3E

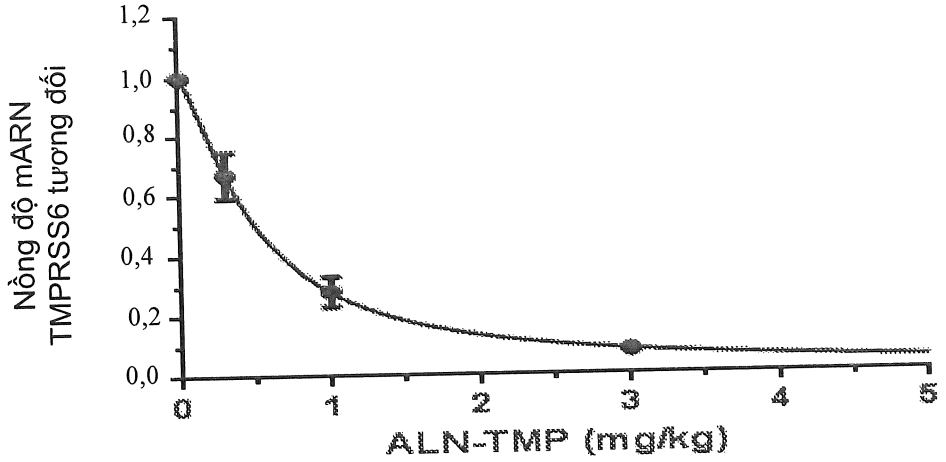

Nồng độ mARN TMPRSS6 tương đối
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
1
2
3
4
5
ALN-TMP (mg/kg)

Fig.3F

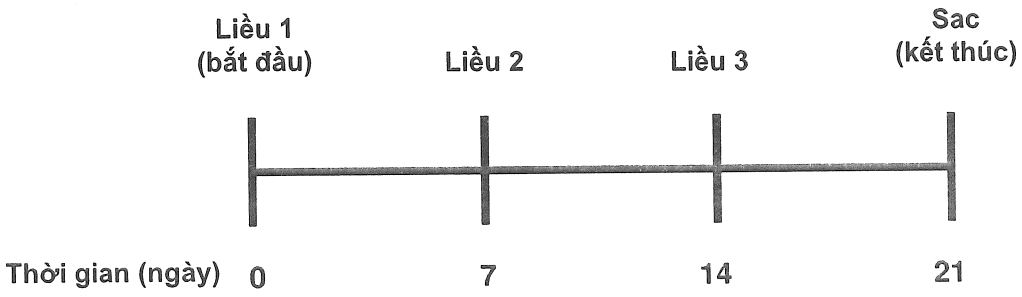


Fig.4A

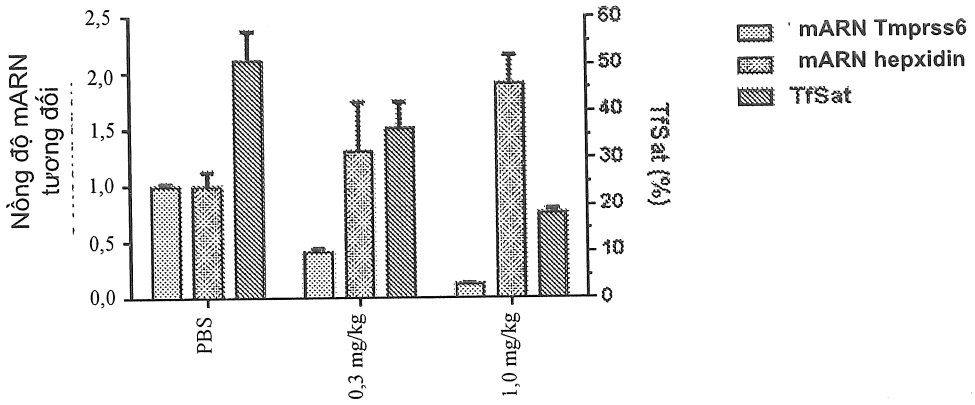


Fig.4B

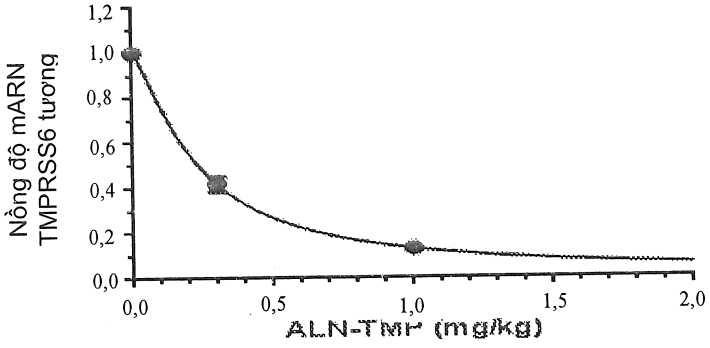


Fig.4C

Fig.5A

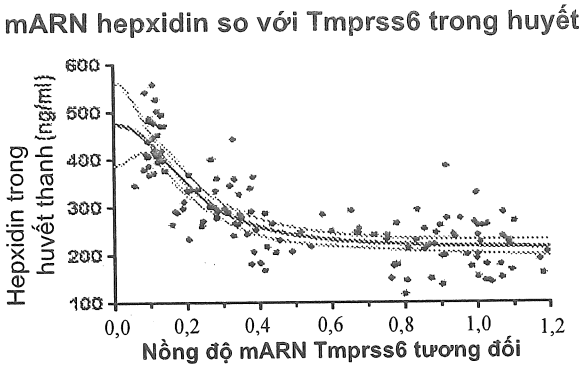


Fig.5B

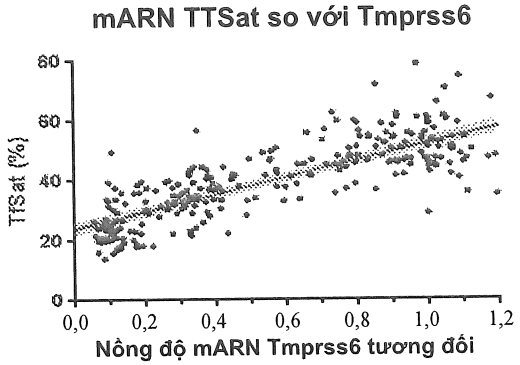


Fig.5C

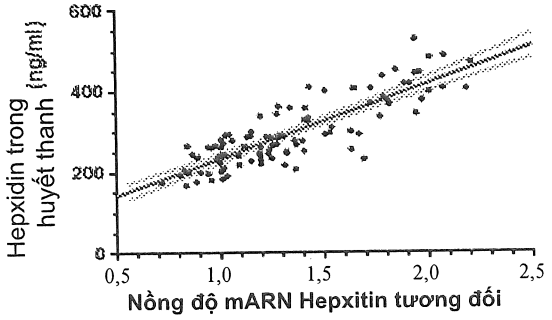
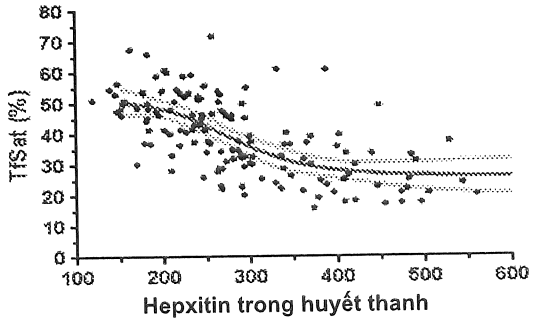


Fig.5D



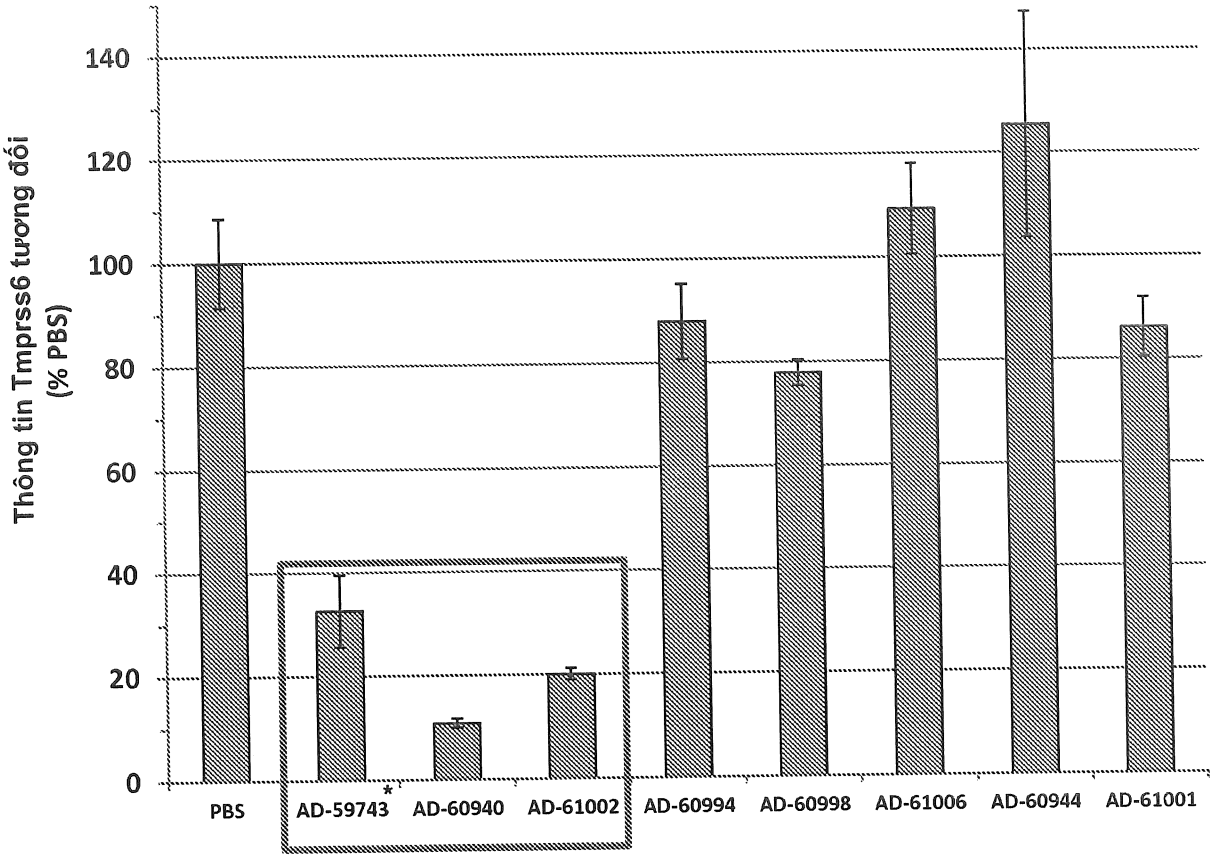

Thông tin Tmprss6 tương đối
(% PBS)
140
120
100
80
60
40
20
0
*
PBS
AD-59743
AD-60940
AD-61002
AD-60994
AD-60998
AD-61006
AD-60944
AD-61001

Fig.6

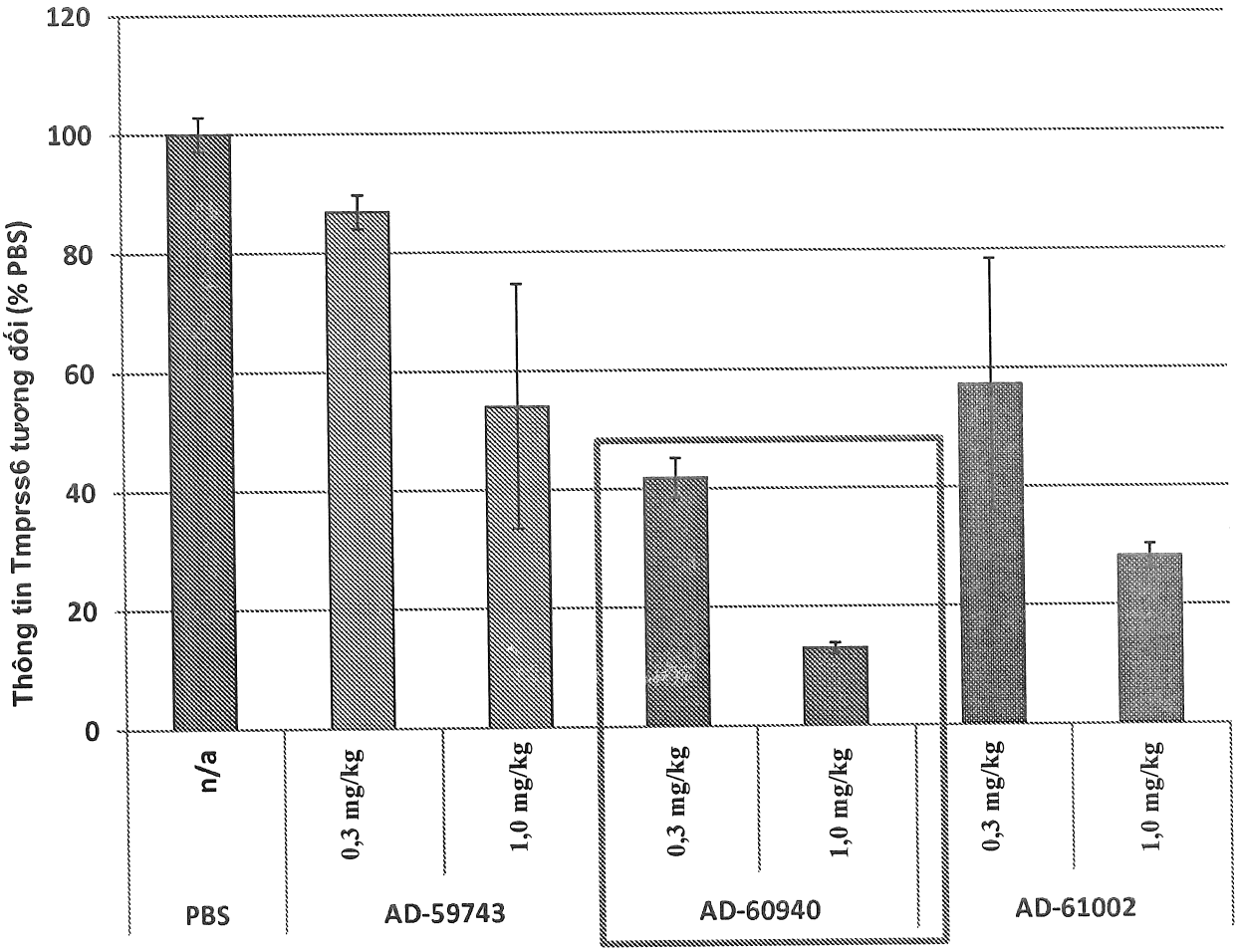

120
100
80
60
40
20
0
Thông tin Tmprss6 tương đối (% PBS)
n/a
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
PBS
AD-59743
AD-60940
AD-61002

Fig.7

SEQ ID NO:1
>gi|56682967|ref|NM_153609.2| proteaza xuyên màng của người hiện đại, serin 6 (TMPRSS6), mARN

CTTGAGCCAGACCCAGTCCAGCTCTGGTGCCTGCCCTCTGGTGCGAGCTGACCTGAGATGCACTTCCCTC
CTCTGTGAGCTGTCTCGGCACCCACTTGCAGTCACTGCCGCCTGATGTTGTTACTCTTCCACTCCAAAAG
GATGCCCGTGGCCGAGGCCCCCCAGGTGGCTGGCGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCGGAG
CCGGAGGGGATGTTCAAGGCCTGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGTGCCCC
TGTTTGTGCTGCTGGCCCTGCTCGTGCTGGCTTCGGCGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCCTAGGGTACAA
GGCGGAGGTGATGGTCAGCCAGGTGTACTCAGGCAGTCTGCGTGTACTCAATCGCCACTTCTCCCAGGAT
CTTACCCGCCGGGAATCTAGTGCCTTCCGCAGTGAAACCGCCAAAGCCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCA
TCACCAGCACCCGCCTGGGAACTTACTACAACTCCAGCTCCGTCTATTCCTTTGGGGAGGGACCCCTCAC
CTGCTTCTTCTGGTTCATTCTCCAAATCCCCGAGCACCGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAG
GCACTGCTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGCTGCCGTCCCCTACAGGGCCGAGTACG
AAGTGGACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTGGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCATTGAATTCCACGCT
GGGTTGTTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGCCAGGTCCTCCGGCTGAAGGGGCCTGACCACCTGGCC
TCCAGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCCAAGGACCTCATGCTCAAACTCCGGCTGGAGTGGACGCTGG
CAGAGTGCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCCGGGCCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGT
GTACGGCTGCAGCCGCCAGGAGCCCGTGGTGGAGGTTCTGGCGTCGGGGGCCATCATGGCGGTCGTCTGG
AAGAAGGGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTCGTGCTCTCCGTGCAGCCGGTGGTCTTCCAGGCCTGTG
AAGTGAACCTGACGCTGGACAACAGGCTCGACTCCCAGGGCGTCCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTA
CTACTCGCCCCAAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGG
TTTGATGCCTATGCACTGAGGAGGCAGAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGA
ACAGGAGGCTGTGTGGCTTGCGCATCCTGCAGCCCTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGG
GATCACCATCAACTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACCGGGCCCGGTGTGCGGGTGCACTATGGCTTGTAC
AACCAGTCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGTTCTGTGAATGGACTCTGTGTCCCTGCCTGTGATG
GGGTCAAGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCCAGTGCAAAGA
GGACAGCACATGCATCTCACTGCCCAAGGTCTGTGATGGGCAGCCTGATTGTCTCAACGGCAGCGACGAA
GAGCAGTGCCAGGAAGGGGTGCCATGTGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCGGAGCTGCGTGAAGA
AGCCCAACCCGCAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCGGATGAGGAGCACTGTGACTGTGG
CCTCCAGGGCCCCTCCAGCCGCATTGTTGGTGGAGCTGTGTCCTCCGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCC
AGCCTCCAGGTTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGGGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTG
CCCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCACGGTGCTGTGGACCGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCA
GAACTCGCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTGCTCCTGCACCCGTACCACGAAGAG
GACAGCCATGACTACGACGTGGCGCTGCTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCGCTCGGCCGCCGTGCGCC
CCGTCTGCCTGCCCGCGCGCTCCCACTTCTTCGAGCCCGGCCTGCACTGCTGGATTACGGGCTGGGGCGC
CTTGCGCGAGGGCGGCCCCATCAGCAACGCTCTGCAGAAAGTGGATGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTG
TGCAGCGAGGTCTATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGG
ATGCCTGTCAGGGTGACTCAGGTGGTCCGCTGGTGTGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCGGG
GCTGGTCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCGGCGTCTACACCCGCATCACAGGTGTG
ATCAGCTGGATCCAGCAAGTGGTGACCTGAGGAACTGCCCCCCTGCAAAGCAGGGCCCACCTCCTGGACT
CAGAGAGCCCAGGGCAACTGCCAAGCAGGGGGACAAGTATTCTGGCGGGGGGTGGGGGAGAGAGCAGGCC
CTGTGGTGGCAGGAGGTGGCATCTTGTCTCGTCCCTGATGTCTGCTCCAGTGATGGCAGGAGGATGGAGA
AGTGCCAGCAGCTGGGGGTCAAGACGTCCCCTGAGGACCCAGGCCCACACCCAGCCCTTCTGCCTCCCAA
TTCTCTCTCCTCCGTCCCCTTCCTCCACTGCTGCCTAATGCAAGGCAGTGGCTCAGCAGCAAGAATGCTG
GTTCTACATCCCGAGGAGTGTCTGAGGTGCGCCCCACTCTGTACAGAGGCTGTTTGGGCAGCCTTGCCTC
CAGAGAGCAGATTCCAGCTTCGGAAGCCCCTGGTCTAACTTGGGATCTGGGAATGGAAGGTGCTCCCATC
GGAGGGGACCCTCAGAGCCCTGGAGACTGCCAGGTGGGCCTGCTGCCACTGTAAGCCAAAAGGTGGGGAA
GTCCTGACTCCAGGGTCCTTGCCCCACCCCTGCCTGCCACCTGGGCCCTCACAGCCCAGACCCTCACTGG
GAGGTGAGCTCAGCTGCCCTTTGGAATAAAGCTGCCTGATCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Fig.8

SEQ ID NO:2
>gi|125656151|ref|NM_027902.2| serin proteaza 6 xuyên màng của chuột nhắt (TMPRSS6), mARN

AGTTTCATTGTCGCCCTGGACCTGACAGGAGAGGCCCATGGAACTTGGGGCCACAGGCCACAAGGGACAA
GGGCCAGACACCCCAGCCATGGCTCCAGGCCATTGATCCAACCTAAGCTGGCCAGTTGGGGGTGGAAAGA
CCTTGGCCTGGATAAACAGAGGCCTCCAGGCCTGTGTGCAGGCCCGGCACCTACCTTCCACTCTTGAAGA
TGCCGAGATGTTTCCAGCTCCCCTGTTCTACCAGGATGCCCACCACCGAGGTCCCCCAAGCGGCTGATGG
TCAGGGCGATGCGGGTGATGGAGAGGAAGCTGCTGAGCCAGAGGGGAAGTTCAAGCCCCCAAAAAACACC
AAGAGAAAAAACCGGGACTACGTCCGCTTCACGCCACTGTTGCTGGTCTTGGCTGCGCTGGTCTCAGCAG
GGGTCATGCTTTGGTATTTCCTAGGGTACAAAGCGGAAGTGACCGTAAGCCAGGTGTACTCTGGCAGCCT
CCGGGTGCTCAACCGTCATTTCTCCCAGGACCTGGGCCGACGGGAGTCTATTGCTTTCCGCAGTGAATCT
GCCAAAGCCCAGAAGATGCTCCAAGAACTGGTTGCCAGCACCCGCCTGGGTACTTACTACAACTCTAGTT
CTGTCTACTCCTTTGGGGAGGGACCCCTCACCTGCTTCTTCTGGTTTATCCTTGACATCCCTGAGTACCA
GCGACTGACCCTGAGCCCTGAAGTAGTGCGCGAGCTCCTGGTGGATGAGCTACTGTCCAACAGCTCAACC
CTGGCTTCCTATAAGACCGAATATGAGGTGGACCCGGAAGGCCTGGTGATCCTGGAAGCCAGTGTGAACG
ACATAGTCGTACTGAATTCCACGCTGGGCTGTTATCGCTACAGCTATGTGAACCCAGGCCAGGTCCTCCC
ATTGAAGGGGCCTGACCAGCAGACCACAAGCTGCCTGTGGCATCTGCAAGGGCCCGAAGACCTCATGATC
AAAGTGCGGCTGGAGTGGACCCGGGTCGATTGCAGAGACAGGGTGGCGATGTACGACGCAGCTGGGCCCC
TGGAGAAGAGACTTATCACCTCGGTCTATGGGTGCAGCCGCCAGGAACCTGTGATGGAGGTGCTGGCATC
GGGCTCCGTCATGGCCGTGGTGTGGAAAAAGGGCATGCATAGCTACTATGACCCTTTCCTGCTCTCAGTG
AAGTCTGTGGCCTTCCAGGACTGCCAGGTGAACCTGACACTGGAGGGCCGGCTGGACACACAGGGCTTCC
TCCGTACACCCTACTACCCCAGTTACTACTCTCCCAGTACCCACTGCTCCTGGCATCTCACGGTACCCTC
TCTGGACTACGGCTTGGCGCTCTGGTTCGATGCCTACGCACTGAGGAGGCAGAAGTACAACCGACTGTGT
ACTCAGGGCCAGTGGATGATCCAGAACAGGAGGCTGTGTGGCTTCCGTACCCTGCAGCCATATGCTGAGA
GGATCCCCATGGTGGCCTCAGATGGTGTCACCATCAACTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGCCCGGG
TGTGCAAGTGTACTACAGCTTGTACAACCAATCAGACCCCTGCCCTGGTGAGTTCCTCTGCTCTGTGAAT
GGACTGTGTGTCCCTGCGTGTGACGGGATCAAGGACTGCCCCAATGGCCTGGATGAGAGAAACTGTGTCT
GCAGAGCCATGTTCCAGTGCCAAGAGGACAGCACGTGCATTTCACTGCCTAGAGTCTGTGACCGGCAGCC
CGACTGTCTCAATGGCAGTGACGAAGAACAGTGCCAAGAAGGAGTGCCCTGTGGGACATTCACTTTCCAG
TGTGAGGACCGGAGCTGTGTGAAGAAGCCCAACCCAGAGTGTGACGGCCAGTCAGATTGCAGAGACGGCT
CAGATGAGCAACACTGTGACTGTGGCCTCCAGGGCCTCTCCAGCCGTATTGTGGGCGGGACCGTGTCCTC
CGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCCAGCCTCCAGATTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGGGCTCTCATC
GCTGACCGCTGGGTCATAACGGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGAAGCTGTGGA
CCGTGTTCCTGGGAAAGATGCGGCAGAACTCGCGCTGGCCAGGCGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGTCT
GTTCCTGCACCCGTACCACGAGGAGGACAGCCATGACTACGACGTGGCCCTGCTGCAGCTCGACCACCCC
GTGGTGTACTCGGCCACTGTGCGCCCCGTCTGCCTGCCTGCCCGCTCCCACTTCTTTGAGCCAGGCCAGC
ACTGCTGGATCACAGGCTGGGGAGCCCAGCGAGAGGGTGGTCCGGTGAGCAACACCCTGCAGAAGGTGGA
CGTACAGCTGGTCCCTCAGGACCTCTGCAGTGAGGCCTACCGCTACCAGGTGTCCCCACGCATGCTCTGT
GCTGGCTACCGCAAGGGCAAGAAAGATGCCTGCCAGGGTGACTCTGGAGGCCCACTGGTTTGCAGGGAGC
CCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCAGGGTTGGTTAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGACCCAATTTCTTTGG
CGTCTACACCCGTGTCACACGTGTGATCAACTGGATCCAGCAGGTGCTGACCTGAGGGCTGTTCTACAGA
GCTGGACCTGCCTCCAGGCCAAGTTCAGGGTGTCCACCCAGCCAGGACACAAGTATTCTGGGGCAAGTGA
CCCTGCTAAGGCCTGTTTCCCTCAGGCCTACCCCAGTGACAGTACAGAGAAGGATGTCAGCTGGTGGTTA
GGATGCCTCCTGAGGTCCAGGGGCCAGCCTCGGCTAGGTTTCACTTCTAACCCTTTCTTATTCTAGTCCT
TTCCCCTCCCTGCTCCTACCACTGTTTTGGAGTGGGGTCTGGCGGCCATGACCTTGGCCTCCGGGTCTCT
GTAGGAAAGAAAGAATCCTTCCCCTTGCAAAAGCCTCTTGGGGGAACTGCACAGAGAAAGAAGGTGCCTC
TATCAAGGCTCTATCAGAGCCCTTGAGTCTGCCAAGTGGGCTGTACTCTAAGCCAAATCACCGGGCAGCC
TCAGCTGCAGATGCCTGCTGAAGCTCTGCCTGCTACAGGGGCCTCCCTGCCATTCACTGGAGGCCCACTG
TCTGTTCTGGGAATAAAGCACTTGACCAAGCCCTGACACTGAAAAAAAAAAAAAAA

Fig.9

SEQ ID NO:3
>gi|194474097|ref|NM_001130556.1| proteaza xuyên màng của chuột nâu serin 6 (TMPRSS6), mARN

ATTGTCCGTCCTGGACCTGACAGGAGGCCCATGGAACTTGGGGCCACAGGCCACGAGGGACAAGGGCCAG
ACACCCCAGTCATGGTTCCAGGCTATTGATCCAACCTAAGCTGGCCAGTTGTGGGTGGAGAGACCTTGGC
CTGGATAAACAGAGGCCTCCAGGCCTGTGTTCAGGCCCAGCACCTACCTTCCACTCTTGAAGATGCCAAG
ATGTTTCCAGCTCCCCTGTTCTACCAGGATGCCCACCGCTGAGGTTCCCCAAGCAGCTGGTGGTCAGGGT
GATGGAGGTGATGGAGAGGAAGCTGCAGAGCCAGAGGGGGTGTTCAAGGCCCCCAGAAACGCCAAGAGAA
AAGACAGGGACTACGTCCGCTTCACACCACTGTTGCTGGTCTTGGCTGCGTTGGCTTCGGCAGGAGTCAT
GCTCTGGTATTTCCTAGGGTACAAGGCGGAAGTGACCATAAGCCAGGTGTACTCTGGCAGCCTCCGGGTG
CTCAACCGCCATTTTTCACAGGACTTGGCCCGACGGGAGTCTATTGCTTTCCGCACTGAAACTGCCAAAG
CCCAGAAGATGTTCCAAGAGCTGGTTGCCAGCACCCGCTTGGGTACTTACTACAACTCCAGTTCCATCTA
CGCCTTTGGGGAGGGACCCCTTATCTGCTTCTTCTGGTTCATCCTTGACATCCCCGAGTACCAGCGACTG
ACCCTGAGCCCTGAGGTGGTGCGCGAGCTCCTGGTGGGTGAGCTACTGTCCAACAGCTCAGCCTTGGCTT
CCTATAGGACCGAATATGAGGTGGACCCGGAAGGCCTGGTGATACTAGAAGCCAGCGTGAACGACATAGT
CGTACTGAATTCCACGCTGGGCTGTTACCGCTACAGCTACGTGAACCCGGGCCAGGTCCTCCGGTTGAGG
GGGCCCGACCAGCAGACCACTAGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGGCCCGAGGACCTCATGCTCAAAGTGC
AGCTAGAGTGGACTCGGGTTGATTGCAGAGACAGGGTGGCGATGTACGACGCAGCTGGGCCCCTGGAGAA
GAGACTTATCACCTCGGTCTATGGGTGCAGCCGCCAGGAACCCGTGATGGAGGTGCTGGCGTCGGGCTCT
GTCATGGCCGTGGTGTGGAAGAAGGGCTTGCATAGCTTCTATGACCCTTTTCTGCTCTCAGTGAAGTCTG
TGGCCTTCCAGGACTGCCAGGTGAACCTGACCCTGGAAGGCCGGCTGGATCCACAGGGCTTCCTCCGTAC
ACCCTACTACCCCAGTTACTACTCGCCCAGTACCCACTGCTCCTGGCATCTCACGGTTCCCTCTCTGGAC
TATGGCTTGGCACTCTGGTTTGACGCCTATGCACTGAGGAGGCAGAAGTACAACCTACTATGTACTCAGG
GCCAGTGGATGATCCAGAACAGGAGGCTATGTGGCTTCCGTACCCTGCAGCCATATGCTGAGAGGATCCC
CGTGGTGGCCTCGGATGGTATCACCATCAACTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGCCCGGGTGTGCAA
GTGTACTACAGCTTGTACAACCAATCAGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGCTCTGTGAATGGATTGT
GTGTCCCTGCTTGTGACGGAATCAAGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGGAACTGTGTCTGCAGAGC
CATGTTCCAGTGCCAAGAGGACAGCACGTGCATCTCACTGCCGAGAGTCTGTGACCGGCAGCCCGACTGT
CTCAATGGTAGCGACGAAGAGCAGTGCCAAGAAGGAGTGCCCTGTGGGACATTCACTTTCCAGTGTGAGG
ACCGGAGCTGTGTGAAGAAGCCCAACCCCGAGTGTGACGGGCAGGCAGACTGCAGGGATGGCTCGGATGA
GGAGCACTGTGACTGTGGCCTCCAGGGCCCCTCCAGCCGCATTGTGGGCGGGGCCATGTCCTCGGAGGGT
GAGTGGCCCTGGCAGGCCAGTCTCCAGATTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGGGCTCTCATCGCTGACC
GCTGGGTCATAACAGCCGCTCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGAGGCTGTGGACCGTGTT
TCTGGGAAAGATGCGGCAGAATTCACGCTGGCCGGGCGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTGTTCCTG
CACCCGTATCATGAGGAGGACAGCCATGACTACGACGTGGCCCTGCTGCAGCTGGACCACCCTGTGGTGT
ACTCGGCCACCGTGCGCCCCGTCTGCCTGCCCGCACGCTCTCACTTCTTTGAGCCAGGCCAGCACTGCTG
GATCACAGGCTGGGGAGCCCAGCGAGAGGGTGGTCCTGGTAGCAGCACCCTTCAGAAGGTGGATGTGCAA
CTGATCCCTCAGGACCTGTGCAATGAGGCCTACCGTTACCAGGTGACCCCACGCATGCTCTGTGCTGGTT
ATCGCAAGGGCAAGAAAGATGCCTGCCAGGGCGACTCTGGAGGCCCACTGGTTTGCAAGGAGCCCAGGTG
ACCACCCAGCCAGGGCACAAGTATTCTGGGGCGAGCGACCCTGCTAAGGCCTGTCCCCTCATGCCTACCC
CAGGGACAGTACAGAGAAGGATGTCAGCTGGTGGTTAGGATGCCTCCAGGGGCTAGCCTCAGCTCGGCTT
CACTTCCAACCCTTTCTTATTCTAGTCCTTTCCCCTCTCCCCTCCTACTGCTGTTTTGGGGTGGGGTCTG
GTGGCAATGATGCTGGTTCCAAGGTCTGTGGGAAAGTAAGATTCCTTCCCCTTGCAAAAGCCTCTAGGGG
GAACTGGATCCGAGAAAGAAGGTGCCTCTATCAAGGCTCTGTCAGAGCCCTTGAGACTGCCAAGTAGGGC
CATACCGTAAGCCAAATCATGGGGCAGCCTCAGCTGCGGGTGCCTGCTGTGCTCTGCCTGCTACAGGGCC
CTCCCTGCCATTCACTGGAGGCCCACTGTCTGTTCCGGAAATAAAGCAGTTGGCCAAGC

Fig.10

SEQ ID NO:4
>gi|297260989|ref|XM_001085203.2| Dự đoán: proteaza xuyên màng của khỉ nâu, serin 6, biến thể phiên mã 3 (TMPRSS6), mARN

CAGGATGCCTGTGGCCAAGGCCCCCCAGGTGGCTGGTGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCG
GAGCCAGAGGGGATGTTCGAGGCCCGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGCGC
CCCTGTGGCTGACCCTGGTTGTGCTGACTTCAGTGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCCTAGGGTACAAGGC
GGAGGTGACGGTCAGCCAGGTGTACTCAGGCAGCCTGCGCGTGCTCAATCGCCACTTCTCCCAGGATCTT
ACCCGCCGGGAATCCAGTGCCTTCCGCAGTGAAACCGCCAAAGCCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCATCG
CCAGCACCCGCCTGGGAACTTATTACAACTCCAGCTCCGTCTATTCCTTTGGGGAGGGACCGCTCACCTG
CTTCTTCTGGTTCATTCTCCAAATCCCCGAGCACCGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAGGCA
CTGCTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGCGGCTGTCCCCTACAGGGCCGAGTACGAAG
TGGACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTAGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCACTGAATTCCACGCTGGG
TTGTTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGTCAGGTCCTCCGGCTGAAGGGACCCGACCACCTGGCCTCC
AGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCCGAAGACCTCATGCTGAAACTCCGGCTGGAGTGGACGCTGGCCG
AGTGCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCTGGGCCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGTGTA
TGGCTGCAGCCGCCAGGAGCCTGTGGTGGAAGTCCTGGCATCGGGGGCCATCATGGCGGTGGTCTGGAAG
AAGGGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTTATGCTCTCCGTGCAGTCGGTGGTCTTCCAGGCCTGCGAGG
TAAACCTGACGCTGGATGACAGGCTGGACTCCCAGGGCGTCCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTACTA
CTCGCCCCGAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGGTTT
GACGCCTACGCACTGCGGAGGCAGAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGAACA
GGAGGCTGTGTGGCCTGCGCATCCTGCAGCCTTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGGCAT
CACCATCAATTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGGCCTGGTGTGCGGGTGCACTATGGCTTGTACAAC
CAGTCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGCTCTGTGAACGGACTCTGCGTCCCTGCCTGTGATGGGG
TCAAGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCCAGTGCCAAGAGGA
CAGCACGTGCATCTCACTGCTTAAGGTCTGTGACGGGCAGCCTGACTGTCTCAACGGCAGCGATGAAGAG
CGGTGCCAGGAAGGGGTGCCCTGCGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCAGAGCTGCGTGAAGAAGC
CCAACCCACAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCAGACGAGCAGCACTGTGACTGTGGCCT
CCAGGGCCCCTCCAGTCGCATTGTTGGTGGGGCCGTGTCCTCCGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCCAGC
CTCCAGGTTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGCGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTGCCC
ATTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGGCGCTGTGGACGGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCAGAA
CTCGCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTACTCCTGCATCCGTATCACGAAGAGGAC
AGCCACGACTACGACGTGGCGCTGTTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCGCTCGGCCGCCGTGCGTCCAG
TCTGCCTGCCCGCGCGCTCCCACTTCTTCGAACCCGGCCTGCACTGCTGGATCACTGGCTGGGGCGCCCT
GCGCGAAGGCGGCCCCCACCAGCAATGCTCTGCAGAAAGTGGACGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTGTGC
AGCGAGGCCTATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGGATG
CCTGCCAGGGTGACTCGGGTGGTCCGCTGGTATGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCAGGGCT
GGTCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCGGCGTCTACACCCGCATCACAGGTGTGATC
GGCTGGATCCAGCAAGTGGTGACCTGAGGAACTGCCCCCCTGCAGAGCAGGTCCCACCTC

Fig.11

SEQ ID NO:5
>qi|109094061|ref|XM_001085319.1|Dự đoán: proteaza xuyên màng tương tự của khỉ nâu, serin 6, biến thể phiên mã 4 (LOC696094), mARN

CTTGAGCCACACCCAGTCCAGCTCTGGTGCCTGCCCTCTGGGGTGAGCTGCCTTGAGATGCACTTCGCTC
CTCTGTGAACTGTCTCGGCACCCACTTCCGGTCACTGCCGCCTGATGTTGTTACTCTTCCACTCTGAAAG
GATGCCTGTGGCCAAGGCCCCCCAGGTGGCTGGTGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCGGAG
CCAGAGGGGATGTTCGAGGCCCGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGCGCCCC
TGTGGCTGACCCTGGTTGTGCTGACTTCAGTGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCCTAGGGTACAAGGCGGA
GGTGACGGTCAGCCAGGTGTACTCAGGCAGCCTGCGCGTGCTCAATCGCCACTTCTCCCAGGATCTTACC
CGCCGGGAATCCAGTGCCTTCCGCAGTGAAACCGCCAAAGCCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCATCGCCA
GCACCCGCCTGGGAACTTATTACAACTCCAGCTCCGTCTATTCCTTTGGGGAGGGACCGCTCACCTGCTT
CTTCTGGTTCATTCTCCAAATCCCCGAGCACCGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAGGCACTG
CTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGCGGCTGTCCCCTACAGGGCCGAGTACGAAGTGG
ACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTAGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCACTGAATTCCACGCTGGGTTG
TTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGTCAGGTCCTCCGGCTGAAGGGACCCGACCACCTGGCCTCCAGC
TGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCCGAAGACCTCATGCTGAAACTCCGGCTGGAGTGGACGCTGGCCGAGT
GCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCTGGGCCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGTGTATGG
CTGCAGCCGCCAGGAGCCTGTGGTGGAAGTCCTGGCATCGGGGGCCATCATGGCGGTGGTCTGGAAGAAG
GGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTTATGCTCTCCGTGCAGTCGGTGGTCTTCCAGGCCTGCGAGGTAA
ACCTGACGCTGGATGACAGGCTGGACTCCCAGGGCGTCCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTACTACTC
GCCCCGAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGGTTTGAC
GCCTACGCACTGCGGAGGCAGAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGAACAGGA
GGCTGTGTGGCCTGCGCATCCTGCAGCCTTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGGCATCAC
CATCAATTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGGCCTGGTGTGCGGGTGCACTATGGCTTGTACAACCAG
TCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGCTCTGTGAACGGACTCTGCGTCCCTGCCTGTGATGGGGTCA
AGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCCAGTGCCAAGAGGACAG
CACGTGCATCTCACTGCTTAAGGTCTGTGACGGGCAGCCTGACTGTCTCAACGGCAGCGATGAAGAGCGG
TGCCAGGAAGGGGTGCCCTGCGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCAGAGCTGCGTGAAGAAGCCCA
ACCCACAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCAGACGAGCAGCACTGTGACTGTGGCCTCCA
GGGCCCCTCCAGTCGCATTGTTGGTGGGGCCGTGTCCTCCGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCCAGCCTC
CAGGTTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGCGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTGCCCATT
GCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGGCGCTGTGGACGGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCAGAACTC
GCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTACTCCTGCATCCGTATCACGAAGAGGACAGC
CACGACTACGACGTGGCGCTGTTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCGCTCGGCCGCCGTGCGTCCAGTCT
GCCTGCCCGCGCGCTCCCACTTCTTCGAACCCGGCCTGCACTGCTGGATCACTGGCTGGGGCGCCCTGCG
CGAAGGCGGCCCCACCAGCAATGCTCTGCAGAAAGTGGACGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTGTGCAGC
GAGGCCTATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGGATGCCT
GCCAGGGTGACTCGGGTGGTCCGCTGGTATGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCAGGGCTGGT
CAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCGGCGTCTACACCCGCATCACAGGTGTGATCGGC
TGGATCCAGCAAGTGGTGACCTGAGGAACTGCCCCCCTGCAGAGCAGGTCCCACCTCTTGGACTCAGAGA
GCCCAGGGCAATTGCCAAGCAGGGGGACAAGTATTCTGGGGGGAGGGGGGCGCGAGCAGGCCCTGTGGTG
GCAGGAGGTGGCATCTTGTCTTGTCCCTGATGTCTGCTCCAGTGATGGCAGGAGGATGGAGGAGTGCCAG
CAGCTGGGGGTCAAGACGTCCCCTAGGGACCCAGGCCCACACCCAGCCCTTCTGCCTCCCGATTCTCTCT
CCTCTGTCCCCTTCCTCCACTGCTGCCTATTGCAAGGAAGTGGCTCAGCAGCAAGAATGCTGGCTCTACG
TCCCCAGGAGTGTCTGAGCTGTGCCCCACTCTGTACAGAGGCTGCTTGGGCAGCCTTGCCTCTAGAGAGC
AGATGCCAGCTTCGGAAGCCCCTGGTCTAACTTGGGATCTGGGAATGGAAGGTGCCCCCATAGGAGGGGA
CCCTCACAGCCCCGGGGACTGCCAGGTGGGCCGGCTGCCACCGTAAGCCAAAAAAGGTGGGGAAGCCCTG
ACTCCAAGGTCCTTGCCCCACCCCTGCCTGCCACCTGGCCCCTCACAGCCCAGACCCTCACCGGCAGGTG
AGCTCAGCTGCCCTTTGGAATAAAGCTGCCTGATCCAA

Fig.12

SEQ ID NO:6

Trình tự bổ sung ngược chiều của >gi|56682967|ref|NM_153609.2| Proteaza xuyên màng của người hiện đại, serin 6 (TMPRSS6), mARN

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGATCAGGCAGCTTTATTCCAAAGGGCAGCTGAGCTCACCTCCCAGTGAGGG
TCTGGGCTGTGAGGGCCCAGGTGGCAGGCAGGGGTGGGGCAAGGACCCTGGAGTCAGGACTTCCCCACCTTT
TGGCTTACAGTGGCAGCAGGCCCACCTGGCAGTCTCCAGGGCTCTGAGGGTCCCCTCCGATGGGAGCACCTT
CCATTCCCAGATCCCAAGTTAGACCAGGGGCTTCCGAAGCTGGAATCTGCTCTCTGGAGGCAAGGCTGCCCA
AACAGCCTCTGTACAGAGTGGGGCGCACCTCAGACACTCCTCGGGATGTAGAACCAGCATTCTTGCTGCTGA
GCCACTGCCTTGCATTAGGCAGCAGTGGAGGAAGGGGACGGAGGAGAGAGAATTGGGAGGCAGAAGGGCTGG
GTGTGGGCCTGGGTCCTCAGGGGACGTCTTGACCCCCAGCTGCTGGCACTTCTCCATCCTCCTGCCATCACT
GGAGCAGACATCAGGGACGAGACAAGATGCCACCTCCTGCCACCACAGGGCCTGCTCTCTCCCCCACCCCCC
GCCAGAATACTTGTCCCCCTGCTTGGCAGTTGCCCTGGGCTCTCTGAGTCCAGGAGGTGGGCCCTGCTTTGC
AGGGGGGCAGTTCCTCAGGTCACCACTTGCTGGATCCAGCTGATCACACCTGTGATGCGGGTGTAGACGCCG
AAGTAGTTAGGCCGGCCACAGCCCAGGCCCCAGCTGACCAGCCCCGCCAGGAACCAGCGGCCACTGAGTGCC
TTGCACACCAGCGGACCACCTGAGTCACCCTGACAGGCATCCTTCTTGCCCTTGCGGTAGCCGGCACACAGC
ATGCGTGGCGTCACCTGGTAGCGATAGACCTCGCTGCACAGGTCCTGTGGGATCAACTGCACATCCACTTTC
TGCAGAGCGTTGCTGATGGGGCCGCCCTCGCGCAAGGCGCCCCAGCCCGTAATCCAGCAGTGCAGGCCGGGC
TCGAAGAAGTGGGAGCGCGCGGGCAGGCAGACGGGGCGCACGGCGGCCGAGCGCACCACCGGGTGGTCGAGC
TGCAGCAGCGCCACGTCGTAGTCATGGCTGTCCTCTTCGTGGTACGGGTGCAGGAGCAGGCGGCTCACCTTG
AAGGACACCTCTCCAGGCCAGCGCGAGTTCTGCCACACCTTGCCCAGGAACACGGTCCACAGCACCGTGGAG
GCCATGCTGTCCTCCTGGAAGCAGTGGGCAGCTGTTATCACCCAGCGGTCAGCGATGAGGGCCCCCCCACAG
ATGTGTCGACCCCGAACCTGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCCTCGGAGGACACAGCTCCACCAACA
ATGCGGCTGGAGGGGCCCTGGAGGCCACAGTCACAGTGCTCCTCATCCGAGCCGTCCCTGCAGTCGGGCCGC
CCATCACACTGCGGGTTGGGCTTCTTCACGCAGCTCCGGTCCTCACACTGGAAGGTGAATGTCCCACATGGC
ACCCCTTCCTGGCACTGCTCTTCGTCGCTGCCGTTGAGACAATCAGGCTGCCCATCACAGACCTTGGGCAGT
GAGATGCATGTGCTGTCCTCTTTGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTTTCTCTCATCCAGGCCGTTG
GGGCAGTCCTTGACCCCATCACAGGCAGGGACACAGAGTCCATTCACAGAACAGAGGAACTCTCCAGGGCAG
GGGTCCGACTGGTTGTACAAGCCATAGTGCACCCGCACACCGGGCCCGGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAG
TTGATGGTGATCCCGGCCGTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCGTAGGGCTGCAGGATGCGCAAGCCACAC
AGCCTCCTGTTCTGGATCGTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTTCTGCCTCCTCAGTGCATAG
GCATCAAACCAGAGGGCCAAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGAGGTGCCAGGAGCAGTGGGTTTGGGGC
GAGTAGTAGCTGGGGAAGTACGGGGTGCTGAGGACGCCCTGGGAGTCGAGCCTGTTGTCCAGCGTCAGGTTC
ACTTCACAGGCCTGGAAGACCACCGGCTGCACGGAGAGCACGAAGGGGTCGTAGTAGCTGTGCAGGCCCTTC
TTCCAGACGACCGCCATGATGGCCCCCGACGCCAGAACCTCCACCACGGGCTCCTGGCGGCTGCAGCCGTAC
ACCGAGGTGATGAGCCTCTTCTCCAGGGGCCCGGCCACGTCATACATGGCCAGTCGGTCCCGGCACTCTGCC
AGCGTCCACTCCAGCCGGAGTTTGAGCATGAGGTCCTTGGGGCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTGGAGGCC
AGGTGGTCAGGCCCCTTCAGCCGGAGGACCTGGCCCTGGCCCACGTAGCTGTAGCGGTAACAACCCAGCGTG
GAATTCAATGCAGCTATGTCTTTCACACTGGCTTCCAGGATCACTAGGCCCTCGGGGTCCACTTCGTACTCG
GCCCTGTAGGGGACGGCAGCCGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCACCAGCAGTGCCTGCACCACC
TCGGGGCTCAGCATCAGCCGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAAGAAGCAGGTGAGGGGTCCC
TCCCCAAAGGAATAGACGGAGCTGGAGTTGTAGTAAGTTCCCAGGCGGGTGCTGGTGATGAGCTCCTTGAGC
ATCTTCTGGGCTTTGGCGGTTTCACTGCGGAAGGCACTAGATTCCCGGCGGGTAAGATCCTGGGAGAAGTGG
CGATTGAGTACACGCAGACTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCATCACCTCCGCCTTGTACCCTAGGAAATAC
CAGAGTAGCACCCCCGCCGAAGCCAGCACGAGCAGGGCCAGCAGCACAAACAGGGGCACCAGGCGGAGGTAG
CCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCCTCACAGGCCTTGAACATCCCCTCCGGCTCCGCTTCCTCGCCATCACCT
CCGTCCCCCTGCCCGCCAGCCACCTGGGGGGCCTCGGCCACGGGCATCCTTTTGGAGTGGAAGAGTAACAAC
ATCAGGCGGCAGTGACTGCAAGTGGGTGCCGAGACAGCTCACAGAGGAGGGAAGTGCATCTCAGGTCAGCTC
GCACCAGAGGGCAGGCACCAGAGCTGGACTGGGTCTGGCTCAAG

Fig.13

SEQ ID NO:7

Trình tự bổ sung ngược chiều của >gi|125656151|ref|NM_027902.2| serin proteaza 6 xuyên màng của chuột nhắt (TMPRSS6), mARN

TTTTTTTTTTTTTTTCAGTGTCAGGGCTTGGTCAAGTGCTTTATTCCCAGAACAGACAGTGGGCCTCCAGTG
AATGGCAGGGAGGCCCCTGTAGCAGGCAGAGCTTCAGCAGGCATCTGCAGCTGAGGCTGCCCGGTGATTTGG
CTTAGAGTACAGCCCACTTGGCAGACTCAAGGGCTCTGATAGAGCCTTGATAGAGGCACCTTCTTTCTCTGT
GCAGTTCCCCCAAGAGGCTTTTGCAAGGGGAAGGATTCTTTCTTTCCTACAGAGACCCGGAGGCCAAGGTCA
TGGCCGCCAGACCCCACTCCAAAACAGTGGTAGGAGCAGGGAGGGGAAAGGACTAGAATAAGAAAGGGTTAG
AAGTGAAACCTAGCCGAGGCTGGCCCCTGGACCTCAGGAGGCATCCTAACCACCAGCTGACATCCTTCTCTG
TACTGTCACTGGGGTAGGCCTGAGGGAAACAGGCCTTAGCAGGGTCACTTGCCCCAGAATACTTGTGTCCTG
GCTGGGTGGACACCCTGAACTTGGCCTGGAGGCAGGTCCAGCTCTGTAGAACAGCCCTCAGGTCAGCACCTG
CTGGATCCAGTTGATCACACGTGTGACACGGGTGTAGACGCCAAAGAAATTGGGTCGGCCACAGCCCAGGCC
CCAGCTAACCAACCCTGCCAGGAACCAGCGGCCACTGGGCTCCCTGCAAACCAGTGGGCCTCCAGAGTCACC
CTGGCAGGCATCTTTCTTGCCCTTGCGGTAGCCAGCACAGAGCATGCGTGGGGACACCTGGTAGCGGTAGGC
CTCACTGCAGAGGTCCTGAGGGACCAGCTGTACGTCCACCTTCTGCAGGGTGTTGCTCACCGGACCACCCTC
TCGCTGGGCTCCCCAGCCTGTGATCCAGCAGTGCTGGCCTGGCTCAAAGAAGTGGGAGCGGGCAGGCAGGCA
GACGGGGCGCACAGTGGCCGAGTACACCACGGGGTGGTCGAGCTGCAGCAGGGCCACGTCGTAGTCATGGCT
GTCCTCCTCGTGGTACGGGTGCAGGAACAGACGGCTCACCTTGAAGGACACCTCGCCTGGCCAGCGCGAGTT
CTGCCGCATCTTTCCCAGGAACACGGTCCACAGCTTCGGGGAGGCCATGCTGTCCTCCTGGAAGCAGTGGGC
GGCCGTTATGACCCAGCGGTCAGCGATGAGAGCCCCCCCACAGATGTGTCGACCCCGAATCTGGAGGCTGGC
CTGCCATGGCCACTCACCCTCGGAGGACACGGTCCCGCCCACAATACGGCTGGAGAGGCCCTGGAGGCCACA
GTCACAGTGTTGCTCATCTGAGCCGTCTCTGCAATCTGACTGGCCGTCACACTCTGGGTTGGGCTTCTTCAC
ACAGCTCCGGTCCTCACACTGGAAAGTGAATGTCCCACAGGGCACTCCTTCTTGGCACTGTTCTTCGTCACT
GCCATTGAGACAGTCGGGCTGCCGGTCACAGACTCTAGGCAGTGAAATGCACGTGCTGTCCTCTTGGCACTG
GAACATGGCTCTGCAGACACAGTTTCTCTCATCCAGGCCATTGGGGCAGTCCTTGATCCCGTCACACGCAGG
GACACACAGTCCATTCACAGAGCAGAGGAACTCACCAGGGCAGGGGTCTGATTGGTTGTACAAGCTGTAGTA
CACTTGCACACCCGGGCCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAGTTGATGGTGACACCATCTGAGGCCACCAT
GGGGATCCTCTCAGCATATGGCTGCAGGGTACGGAAGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATCATCCACTGGCC
CTGAGTACACAGTCGGTTGTACTTCTGCCTCCTCAGTGCGTAGGCATCGAACCAGAGCGCCAAGCCGTAGTC
CAGAGAGGGTACCGTGAGATGCCAGGAGCAGTGGGTACTGGGAGAGTAGTAACTGGGGTAGTAGGGTGTACG
GAGGAAGCCCTGTGTGTCCAGCCGGCCCTCCAGTGTCAGGTTCACCTGGCAGTCCTGGAAGGCCACAGACTT
CACTGAGAGCAGGAAAGGGTCATAGTAGCTATGCATGCCCTTTTTCCACACCACGGCCATGACGGAGCCCGA
TGCCAGCACCTCCATCACAGGTTCCTGGCGGCTGCACCCATAGACCGAGGTGATAAGTCTCTTCTCCAGGGG
CCCAGCTGCGTCGTACATCGCCACCCTGTCTCTGCAATCGACCCGGGTCCACTCCAGCCGCACTTTGATCAT
GAGGTCTTCGGGCCCTTGCAGATGCCACAGGCAGCTTGTGGTCTGCTGGTCAGGCCCCTTCAATGGGAGGAC
CTGGCCTGGGTTCACATAGCTGTAGCGATAACAGCCCAGCGTGGAATTCAGTACGACTATGTCGTTCACACT
GGCTTCCAGGATCACCAGGCCTTCCGGGTCCACCTCATATTCGGTCTTATAGGAAGCCAGGGTTGAGCTGTT
GGACAGTAGCTCATCCACCAGGAGCTCGCGCACTACTTCAGGGCTCAGGGTCAGTCGCTGGTACTCAGGGAT
GTCAAGGATAAACCAGAAGAAGCAGGTGAGGGGTCCCTCCCCAAAGGAGTAGACAGAACTAGAGTTGTAGTA
AGTACCCAGGCGGGTGCTGGCAACCAGTTCTTGGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCAGATTCACTGCGGAAAGC
AATAGACTCCCGTCGGCCCAGGTCCTGGGAGAAATGACGGTTGAGCACCCGGAGGCTGCCAGAGTACACCTG
GCTTACGGTCACTTCCGCTTTGTACCCTAGGAAATACCAAAGCATGACCCCTGCTGAGACCAGCGCAGCCAA
GACCAGCAACAGTGGCGTGAAGCGGACGTAGTCCCGGTTTTTTCTCTTGGTGTTTTTTGGGGGCTTGAACTT
CCCCTCTGGCTCAGCAGCTTCCTCTCCATCACCCGCATCGCCCTGACCATCAGCCGCTTGGGGGACCTCGGT
GGTGGGCATCCTGGTAGAACAGGGGAGCTGGAAACATCTCGGCATCTTCAAGAGTGGAAGGTAGGTGCCGGG
CCTGCACACAGGCCTGGAGGCCTCTGTTTATCCAGGCCAAGGTCTTTCCACCCCCAACTGGCCAGCTTAGGT
TGGATCAATGGCCTGGAGCCATGGCTGGGGTGTCTGGCCCTTGTCCCTTGTGGCCTGTGGCCCCAAGTTCCA
TGGGCCTCTCCTGTCAGGTCCAGGGCGACAATGAAACT

Fig.14

SEO ID NO:8

Trình tự bổ sung ngược chiều của >gi|194474097|ref|NM_001130556.1| proteaza xuyên màng của chuột nâu, serin 6 (TMPRSS6), mARN

GCTTGGCCAACTGCTTTATTTCCGGAACAGACAGTGGGCCTCCAGTGAATGGCAGGGAGGGCCCTGTAGCAG
GCAGAGCACAGCAGGCACCCGCAGCTGAGGCTGCCCCATGATTTGGCTTACGGTATGGCCCTACTTGGCAGT
CTCAAGGGCTCTGACAGAGCCTTGATAGAGGCACCTTCTTTCTCGGATCCAGTTCCCCCTAGAGGCTTTTGC
AAGGGGAAGGAATCTTACTTTCCCACAGACCTTGGAACCAGCATCATTGCCACCAGACCCCACCCCAAAACA
GCAGTAGGAGGGGAGAGGGGAAAGGACTAGAATAAGAAAGGGTTGGAAGTGAAGCCGAGCTGAGGCTAGCCC
CTGGAGGCATCCTAACCACCAGCTGACATCCTTCTCTGTACTGTCCCTGGGGTAGGCATGAGGGGACAGGCC
TTAGCAGGGTCGCTCGCCCCAGAATACTTGTGCCCTGGCTGGGTGGTCACCTGGGCTCCTTGCAAACCAGTG
GGCCTCCAGAGTCGCCCTGGCAGGCATCTTTCTTGCCCTTGCGATAACCAGCACAGAGCATGCGTGGGGTCA
CCTGGTAACGGTAGGCCTCATTGCACAGGTCCTGAGGGATCAGTTGCACATCCACCTTCTGAAGGGTGCTGC
TACCAGGACCACCCTCTCGCTGGGCTCCCCAGCCTGTGATCCAGCAGTGCTGGCCTGGCTCAAAGAAGTGAG
AGCGTGCGGGCAGGCAGACGGGGCGCACGGTGGCCGAGTACACCACAGGGTGGTCCAGCTGCAGCAGGGCCA
CGTCGTAGTCATGGCTGTCCTCCTCATGATACGGGTGCAGGAACAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCGC
CCGGCCAGCGTGAATTCTGCCGCATCTTTCCCAGAAACACGGTCCACAGCCTCGGGGAGGCCATGCTGTCCT
CCTGGAAGCAGTGAGCGGCTGTTATGACCCAGCGGTCAGCGATGAGAGCCCCCCCACAGATGTGTCGACCCC
GAATCTGGAGACTGGCCTGCCAGGGCCACTCACCCTCCGAGGACATGGCCCCGCCCACAATGCGGCTGGAGG
GGCCCTGGAGGCCACAGTCACAGTGCTCCTCATCCGAGCCATCCCTGCAGTCTGCCTGCCCGTCACACTCGG
GGTTGGGCTTCTTCACACAGCTCCGGTCCTCACACTGGAAAGTGAATGTCCCACAGGGCACTCCTTCTTGGC
ACTGCTCTTCGTCGCTACCATTGAGACAGTCGGGCTGCCGGTCACAGACTCTCGGCAGTGAGATGCACGTGC
TGTCCTCTTGGCACTGGAACATGGCTCTGCAGACACAGTTCCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCCTTGA
TTCCGTCACAAGCAGGGACACACAATCCATTCACAGAGCAGAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCTGATTGGT
TGTACAAGCTGTAGTACACTTGCACACCCGGGCCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAGTTGATGGTGATAC
CATCCGAGGCCACCACGGGGATCCTCTCAGCATATGGCTGCAGGGTACGGAAGCCACATAGCCTCCTGTTCT
GGATCATCCACTGGCCCTGAGTACATAGTAGGTTGTACTTCTGCCTCCTCAGTGCATAGGCGTCAAACCAGA
GTGCCAAGCCATAGTCCAGAGAGGGAACCGTGAGATGCCAGGAGCAGTGGGTACTGGGCGAGTAGTAACTGG
GGTAGTAGGGTGTACGGAGGAAGCCCTGTGGATCCAGCCGGCCTTCCAGGGTCAGGTTCACCTGGCAGTCCT
GGAAGGCCACAGACTTCACTGAGAGCAGAAAAGGGTCATAGAAGCTATGCAAGCCCTTCTTCCACACCACGG
CCATGACAGAGCCCGACGCCAGCACCTCCATCACGGGTTCCTGGCGGCTGCACCCATAGACCGAGGTGATAA
GTCTCTTCTCCAGGGGCCCAGCTGCGTCGTACATCGCCACCCTGTCTCTGCAATCAACCCGAGTCCACTCTA
GCTGCACTTTGAGCATGAGGTCCTCGGGCCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTAGTGGTCTGCTGGTCGGGCC
CCCTCAACCGGAGGACCTGGCCCGGGTTCACGTAGCTGTAGCGGTAACAGCCCAGCGTGGAATTCAGTACGA
CTATGTCGTTCACGCTGGCTTCTAGTATCACCAGGCCTTCCGGGTCCACCTCATATTCGGTCCTATAGGAAG
CCAAGGCTGAGCTGTTGGACAGTAGCTCACCCACCAGGAGCTCGCGCACCACCTCAGGGCTCAGGGTCAGTC
GCTGGTACTCGGGGATGTCAAGGATGAACCAGAAGAAGCAGATAAGGGGTCCCTCCCCAAAGGCGTAGATGG
AACTGGAGTTGTAGTAAGTACCCAAGCGGGTGCTGGCAACCAGCTCTTGGAACATCTTCTGGGCTTTGGCAG
TTTCAGTGCGGAAAGCAATAGACTCCCGTCGGGCCAAGTCCTGTGAAAAATGGCGGTTGAGCACCCGGAGGC
TGCCAGAGTACACCTGGCTTATGGTCACTTCCGCCTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGCATGACTCCTGCCG
AAGCCAACGCAGCCAAGACCAGCAACAGTGGTGTGAAGCGGACGTAGTCCCTGTCTTTTCTCTTGGCGTTTC
TGGGGGCCTTGAACACCCCCTCTGGCTCTGCAGCTTCCTCTCCATCACCTCCATCACCCTGACCACCAGCTG
CTTGGGGAACCTCAGCGGTGGGCATCCTGGTAGAACAGGGGAGCTGGAAACATCTTGGCATCTTCAAGAGTG
GAAGGTAGGTGCTGGGCCTGAACACAGGCCTGGAGGCCTCTGTTTATCCAGGCCAAGGTCTCTCCACCCACA
ACTGGCCAGCTTAGGTTGGATCAATAGCCTGGAACCATGACTGGGGTGTCTGGCCCTTGTCCCTCGTGGCCT
GTGGCCCCAAGTTCCATGGGCCTCCTGTCAGGTCCAGGACGGACAAT

Fig.15

SEO ID NO:9

Trình tự bổ sung ngược chiều của >gi|297260989|ref|XM_001085203.2| Dự đoán proteaze xuyên màng của khỉ nâu, serin 6, biến thể phiên mã 3 (TMPRSS6), mARN

GAGGTGGGACCTGCTCTGCAGGGGGGCAGTTCCTCAGGTCACCACTTGCTGGATCCAGCCGATCACACCTGT
GATGCGGGTGTAGACGCCGAAGTAGTTAGGCCGGCCACAGCCCAGGCCCCAGCTGACCAGCCCTGCCAGGAA
CCAGCGGCCACTGAGTGCCTTGCATACCAGCGGACCACCCGAGTCACCCTGGCAGGCATCCTTCTTGCCCTT
GCGGTAGCCGGCACACAGCATGCGTGGCGTCACCTGGTAGCGATAGGCCTCGCTGCACAGGTCCTGTGGGAT
CAACTGCACGTCCACTTTCTGCAGAGCATTGCTGGTGGGGCCGCCTTCGCGCAGGGCGCCCCAGCCAGTGAT
CCAGCAGTGCAGGCCGGGTTCGAAGAAGTGGGAGCGCGCGGGCAGGCAGACTGGACGCACGGCGGCCGAGCG
CACCACCGGGTGGTCGAGCTGCAACAGCGCCACGTCGTAGTCGTGGCTGTCCTCTTCGTGATACGGATGCAG
GAGTAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCTCCAGGCCAGCGCGAGTTCTGCCACACCTTGCCCAGGAACAC
CGTCCACAGCGCCGGGGAGGCCATGCTGTCCTCCTGGAAGCAATGGGCAGCTGTTATCACCCAGCGGTCAGC
GATGAGGGCGCCCCCACAGATGTGTCGACCCCGAACCTGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCCTCGGA
GGACACGGCCCCACCAACAATGCGACTGGAGGGGCCCTGGAGGCCACAGTCACAGTGCTGCTCGTCTGAGCC
GTCCCTGCAGTCGGGCCGCCCATCACACTGTGGGTTGGGCTTCTTCACGCAGCTCTGGTCCTCACACTGGAA
GGTGAATGTCCCGCAGGGCACCCCTTCCTGGCACCGCTCTTCATCGCTGCCGTTGAGACAGTCAGGCTGCCC
GTCACAGACCTTAAGCAGTGAGATGCACGTGCTGTCCTCTTGGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTT
TCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCCTTGACCCCATCACAGGCAGGGACGCAGAGTCCGTTCACAGAGCA
GAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCCGACTGGTTGTACAAGCCATAGTGCACCCGCACACCAGGCCCTGTGAG
GGAGATCTGGGAGGTGAAATTGATGGTGATGCCGGCCGTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCGTAAGGCTG
CAGGATGCGCAGGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATCGTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTT
CTGCCTCCGCAGTGCGTAGGCGTCAAACCAGAGGGCCAAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGAGGTGCCA
GGAGCAGTGGGTTCGGGGCGAGTAGTAGCTGGGGAAGTACGGGGTGCTGAGGACGCCCTGGGAGTCCAGCCT
GTCATCCAGCGTCAGGTTTACCTCGCAGGCCTGGAAGACCACCGACTGCACGGAGAGCATAAAGGGGTCGTA
GTAGCTGTGCAGGCCCTTCTTCCAGACCACCGCCATGATGGCCCCCGATGCCAGGACTTCCACCACAGGCTC
CTGGCGGCTGCAGCCATACACCGAGGTGATGAGCCTCTTCTCCAGGGGCCCAGCCACGTCATACATGGCCAG
TCGGTCCCGGCACTCGGCCAGCGTCCACTCCAGCCGGAGTTTCAGCATGAGGTCTTCGGGGCCCTGCAGGTG
CCACAGGCAGCTGGAGGCCAGGTGGTCGGGTCCCTTCAGCCGGAGGACCTGACCCTGGCCCACGTAGCTGTA
GCGGTAACAACCCAGCGTGGAATTCAGTGCAGCTATGTCTTTCACACTGGCTTCTAGGATCACTAGGCCCTC
GGGGTCCACTTCGTACTCGGCCCTGTAGGGGACAGCCGCCGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCAC
CAGCAGTGCCTGCACCACCTCGGGGCTCAGCATCAGCCGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAA
GAAGCAGGTGAGCGGTCCCTCCCCAAAGGAATAGACGGAGCTGGAGTTGTAATAAGTTCCCAGGCGGGTGCT
GGCGATGAGCTCCTTGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCGGTTTCACTGCGGAAGGCACTGGATTCCCGGCGGGT
AAGATCCTGGGAGAAGTGGCGATTGAGCACGCGCAGGCTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCGTCACCTCCGC
CTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGTAGCACCCCCACTGAAGTCAGCACAACCAGGGTCAGCCACAGGGGCGC
CAGGCGGAGGTAGCCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCCTCACGGGCCTCGAACATCCCCTCTGGCTCCGCTTC
CTCGCCATCACCTCCGTCCCCCTGCCCACCAGCCACCTGGGGGGCCTTGGCCACAGGCATCCTG

Fig.16

SEQ ID NO:10

Trình tự bổ sung ngược chiều của >gi|109094061|ref|XM_001085319.1| Dự đoán proteaze xuyên màng tương tự của khỉ nâu, serin 6, biến thể phiên mã 4 (LOC696094), mARN

TTGGATCAGGCAGCTTTATTCCAAAGGGCAGCTGAGCTCACCTGCCGGTGAGGGTCTGGGCTGTGAGGGGCC
AGGTGGCAGGCAGGGGTGGGGCAAGGACCTTGGAGTCAGGGCTTCCCCACCTTTTTTGGCTTACGGTGGCAG
CCGGCCCACCTGGCAGTCCCCGGGGCTGTGAGGGTCCCCTCCTATGGGGGCACCTTCCATTCCCAGATCCCA
AGTTAGACCAGGGGCTTCCGAAGCTGGCATCTGCTCTCTAGAGGCAAGGCTGCCCAAGCAGCCTCTGTACAG
AGTGGGGCACAGCTCAGACACTCCTGGGGACGTAGAGCCAGCATTCTTGCTGCTGAGCCACTTCCTTGCAAT
AGGCAGCAGTGGAGGAAGGGGACAGAGGAGAGAGAATCGGGAGGCAGAAGGGCTGGGTGTGGGCCTGGGTCC
CTAGGGGACGTCTTGACCCCCAGCTGCTGGCACTCCTCCATCCTCCTGCCATCACTGGAGCAGACATCAGGG
ACAAGACAAGATGCCACCTCCTGCCACCACAGGGCCTGCTCGCGCCCCCCTCCCCCCAGAATACTTGTCCCC
CTGCTTGGCAATTGCCCTGGGCTCTCTGAGTCCAAGAGGTGGGACCTGCTCTGCAGGGGGGCAGTTCCTCAG
GTCACCACTTGCTGGATCCAGCCGATCACACCTGTGATGCGGGTGTAGACGCCGAAGTAGTTAGGCCGGCCA
CAGCCCAGGCCCCAGCTGACCAGCCCTGCCAGGAACCAGCGGCCACTGAGTGCCTTGCATACCAGCGGACCA
CCCGAGTCACCCTGGCAGGCATCCTTCTTGCCCTTGCGGTAGCCGGCACACAGCATGCGTGGCGTCACCTGG
TAGCGATAGGCCTCGCTGCACAGGTCCTGTGGGATCAACTGCACGTCCACTTTCTGCAGAGCATTGCTGGTG
GGGCCGCCTTCGCGCAGGGCGCCCCAGCCAGTGATCCAGCAGTGCAGGCCGGGTTCGAAGAAGTGGGAGCGC
GCGGGCAGGCAGACTGGACGCACGGCGGCCGAGCGCACCACCGGGTGGTCGAGCTGCAACAGCGCCACGTCG
TAGTCGTGGCTGTCCTCTTCGTGATACGGATGCAGGAGTAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCTCCAGGC
CAGCGCGAGTTCTGCCACACCTTGCCCAGGAACACCGTCCACAGCGCCGGGGAGGCCATGCTGTCCTCCTGG
AAGCAATGGGCAGCTGTTATCACCCAGCGGTCAGCGATGAGGGCGCCCCCACAGATGTGTCGACCCCGAACC
TGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCCTCGGAGGACACGGCCCCACCAACAATGCGACTGGAGGGGCCC
TGGAGGCCACAGTCACAGTGCTGCTCGTCTGAGCCGTCCCTGCAGTCGGGCCGCCCATCACACTGTGGGTTG
GGCTTCTTCACGCAGCTCTGGTCCTCACACTGGAAGGTGAATGTCCCGCAGGGCACCCCTTCCTGGCACCGC
TCTTCATCGCTGCCGTTGAGACAGTCAGGCTGCCCGTCACAGACCTTAAGCAGTGAGATGCACGTGCTGTCC
TCTTGGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTTTCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCCTTGACCCCA
TCACAGGCAGGGACGCAGAGTCCGTTCACAGAGCAGAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCCGACTGGTTGTAC
AAGCCATAGTGCACCCGCACACCAGGCCCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAATTGATGGTGATGCCGGCC
GTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCGTAAGGCTGCAGGATGCGCAGGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATC
GTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTTCTGCCTCCGCAGTGCGTAGGCGTCAAACCAGAGGGCC
AAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGAGGTGCCAGGAGCAGTGGGTTCGGGGCGAGTAGTAGCTGGGGAAG
TACGGGGTGCTGAGGACGCCCTGGGAGTCCAGCCTGTCATCCAGCGTCAGGTTTACCTCGCAGGCCTGGAAG
ACCACCGACTGCACGGAGAGCATAAAGGGGTCGTAGTAGCTGTGCAGGCCCTTCTTCCAGACCACCGCCATG
ATGGCCCCCGATGCCAGGACTTCCACCACAGGCTCCTGGCGGCTGCAGCCATACACCGAGGTGATGAGCCTC
TTCTCCAGGGGCCCAGCCACGTCATACATGGCCAGTCGGTCCCGGCACTCGGCCAGCGTCCACTCCAGCCGG
AGTTTCAGCATGAGGTCTTCGGGGCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTGGAGGCCAGGTGGTCGGGTCCCTTC
AGCCGGAGGACCTGACCCTGGCCCACGTAGCTGTAGCGGTAACAACCCAGCGTGGAATTCAGTGCAGCTATG
TCTTTCACACTGGCTTCTAGGATCACTAGGCCCTCGGGGTCCACTTCGTACTCGGCCCTGTAGGGGACAGCC
GCCGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCACCAGCAGTGCCTGCACCACCTCGGGGCTCAGCATCAGC
CGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAAGAAGCAGGTGAGCGGTCCCTCCCCAAAGGAATAGACG
GAGCTGGAGTTGTAATAAGTTCCCAGGCGGGTGCTGGCGATGAGCTCCTTGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCG
GTTTCACTGCGGAAGGCACTGGATTCCCGGCGGGTAAGATCCTGGGAGAAGTGGCGATTGAGCACGCGCAGG
CTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCGTCACCTCCGCCTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGTAGCACCCCCACT
GAAGTCAGCACAACCAGGGTCAGCCACAGGGGCGCCAGGCGGAGGTAGCCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCC
TCACGGGCCTCGAACATCCCCTCTGGCTCCGCTTCCTCGCCATCACCTCCGTCCCCCTGCCCACCAGCCACC
TGGGGGGCCTTGGCCACAGGCATCCTTTCAGAGTGGAAGAGTAACAACATCAGGCGGCAGTGACCGGAAGTG
GGTGCCGAGACAGTTCACAGAGGAGCGAAGTGCATCTCAAGGCAGCTCACCCCAGAGGGCAGGCACCAGAGC
TGGACTGGGTGTGGCTCAAG

Fig.17

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> TÁC NHÂN AXIT RIBONUCLEIC SỢI ĐÔI (dsARN) ĐỂ ỨC CHẾ SỰ BIỂU HIỆN CỦA GEN TMPRSS6 (MATRIPTAZA-2), TẾ BÀO VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA TÁC NHÂN NÀY

<130> 121301-00720

<140> ĐƠN MỚI
<141> ĐỒNG THỜI KÈM THEO ĐÂY

<150> 61/912,988
<151> 2013-12-06

<150> 61/826,178
<151> 2013-05-22

<160> 1382

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 3212
<212> ADN
<213> Người hiện đại

<400> 1
cttgagccag acccagtcca gctctggtgc ctgccctctg gtgcgagctg acctgagatg
60

cacttccctc ctctgtgagc tgtctcggca cccacttgca gtcactgccg cctgatgttg
120

ttactcttcc actccaaaag gatgcccgtg gccgaggccc cccaggtggc tggcgggcag
180

ggggacggag gtgatggcga ggaagcggag ccggagggga tgttcaaggc ctgtgaggac
240

tccaagagaa aagcccgggg ctacctccgc ctggtgcccc tgtttgtgct gctggccctg
300

ctcgtgctgg cttcggcggg ggtgctactc tggtatttcc tagggtacaa ggcggaggtg
360

atggtcagcc aggtgtactc aggcagtctg cgtgtactca atcgccactt ctcccaggat
420

cttacccgcc gggaatctag tgccttccgc agtgaaaccg ccaaagccca gaagatgctc
480

aaggagctca tcaccagcac ccgcctggga acttactaca actccagctc cgtctattcc
540

tttggggagg gacccctcac ctgcttcttc tggttcattc tccaaatccc cgagcaccgc
600

cggctgatgc tgagccccga ggtggtgcag gcactgctgg tggaggagct gctgtccaca
660

gtcaacagct cggctgccgt cccctacagg gccgagtacg aagtggaccc cgagggccta
720

gtgatcctgg aagccagtgt gaaagacata gctgcattga attccacgct gggttgttac
780

cgctacagct acgtgggcca gggccaggtc ctccggctga aggggcctga ccacctggcc
840

tccagctgcc tgtggcacct gcagggcccc aaggacctca tgctcaaact ccggctggag
900

tggacgctgg cagagtgccg ggaccgactg gccatgtatg acgtggccgg gcccctggag
960

aagaggctca tcacctcggt gtacggctgc agccgccagg agcccgtggt ggaggttctg
1020

gcgtcggggg ccatcatggc ggtcgtctgg aagaagggcc tgcacagcta ctacgacccc
1080

ttcgtgctct ccgtgcagcc ggtggtcttc caggcctgtg aagtgaacct gacgctggac
1140

aacaggctcg actcccaggg cgtcctcagc accccgtact tccccagcta ctactcgccc
1200

caaacccact gctcctggca cctcacggtg ccctctctgg actacggctt ggccctctgg
1260

tttgatgcct atgcactgag gaggcagaag tatgatttgc cgtgcaccca gggccagtgg
1320

acgatccaga acaggaggct gtgtggcttg cgcatcctgc agccctacgc cgagaggatc
1380

cccgtggtgg ccacggccgg gatcaccatc aacttcacct cccagatctc cctcaccggg
1440

cccggtgtgc gggtgcacta tggcttgtac aaccagtcgg acccctgccc tggagagttc
1500

ctctgttctg tgaatggact ctgtgtccct gcctgtgatg gggtcaagga ctgccccaac
1560

ggcctggatg agagaaactg cgtttgcaga gccacattcc agtgcaaaga ggacagcaca
1620

tgcatctcac tgcccaaggt ctgtgatggg cagcctgatt gtctcaacgg cagcgacgaa
1680

gagcagtgcc aggaaggggt gccatgtggg acattcacct tccagtgtga ggaccggagc
1740

tgcgtgaaga agcccaaccc gcagtgtgat gggcggcccg actgcaggga cggctcggat
1800

gaggagcact gtgactgtgg cctccagggc ccctccagcc gcattgttgg tggagctgtg
1860

tcctccgagg gtgagtggcc atggcaggcc agcctccagg ttcggggtcg acacatctgt
1920

ggggggggccc tcatcgctga ccgctgggtg ataacagctg cccactgctt ccaggaggac
1980

agcatggcct ccacggtgct gtggaccgtg ttcctgggca aggtgtggca gaactcgcgc
2040

tggcctggag aggtgtcctt caaggtgagc cgcctgctcc tgcacccgta ccacgaagag
2100

gacagccatg actacgacgt ggcgctgctg cagctcgacc acccggtggt gcgctcggcc
2160

gccgtgcgcc ccgtctgcct gcccgcgcgc tcccacttct tcgagcccgg cctgcactgc
2220

tggattacgg gctggggcgc cttgcgcgag ggcggcccca tcagcaacgc tctgcagaaa
2280

gtggatgtgc agttgatccc acaggacctg tgcagcgagg tctatcgcta ccaggtgacg
2340

ccacgcatgc tgtgtgccgg ctaccgcaag ggcaagaagg atgcctgtca gggtgactca
2400

ggtggtccgc tggtgtgcaa ggcactcagt ggccgctggt tcctggcggg gctggtcagc
2460

tggggcctgg gctgtggccg gcctaactac ttcggcgtct acacccgcat cacaggtgtg
2520

atcagctgga tccagcaagt ggtgacctga ggaactgccc ccctgcaaag cagggcccac
2580

ctcctggact cagagagccc agggcaactg ccaagcaggg ggacaagtat tctggcgggg
2640

ggtgggggag agagcaggcc ctgtggtggc aggaggtggc atcttgtctc gtccctgatg
2700

tctgctccag tgatggcagg aggatggaga agtgccagca gctgggggtc aagacgtccc
2760

ctgaggaccc aggcccacac ccagcccttc tgcctcccaa ttctctctcc tccgtccgct
2820

tcctccactg ctgcctaatg caaggcagtg gctcagcagc aagaatgctg gttctacatc
2880

ccgaggagtg tctgaggtgc gccccactct gtacagaggc tgtttgggca gccttgcctc
2940

cagagagcag attccagctt cggaagcccc tggtctaact tgggatctgg gaatggaagg
3000

tgctcccatc ggaggggacc ctcagagccc tggagactgc caggtgggcc tgctgccact
3060

gtaagccaaa aggtggggaa gtcctgactc cagggtcctt gccccacccc tgcctgccac
3120

ctgggccctc acagcccaga ccctcactgg gaggtgagct cagctgccct ttggaataaa
3180

gctgcctgat caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa
3212

<210> 2
<211> 3206
<212> ADN
<213> Chuột nhắt

<400> 2
agtttcattg tcgccctgga cctgacagga gaggcccatg gaacttgggg ccacaggcca
60

caagggacaa gggccagaca ccccagccat ggctccaggc cattgatcca acctaagctg
120

gccagttggg ggtggaaaga ccttggcctg gataaacaga ggcctccagg cctgtgtgca
180

ggcccggcac ctaccttcca ctcttgaaga tgccgagatg tttccagctc ccctgttcta
240

ccaggatgcc caccaccgag gtcccccaag cggctgatgg tcagggcgat gcgggtgatg
300

gagaggaagc tgctgagcca gaggggaagt tcaagccccc aaaaaacacc aagagaaaaa
360

accgggacta cgtccgcttc acgccactgt tgctggtctt ggctgcgctg gtctcagcag
420

gggtcatgct ttggtatttc ctagggtaca aagcggaagt gaccgtaagc caggtgtact
480

ctggcagcct ccgggtgctc aaccgtcatt tctcccagga cctgggccga cgggagtcta
540

ttgctttccg cagtgaatct gccaaagccc agaagatgct ccaagaactg gttgccagca
600

cccgcctggg tacttactac aactctagtt ctgtctactc ctttggggag ggacccctca
660

cctgcttctt ctggtttatc cttgacatcc ctgagtacca gcgactgacc ctgagccctg
720

aagtagtgcg cgagctcctg gtggatgagc tactgtccaa cagctcaacc ctggcttcct
780

ataagaccga atatgaggtg gacccggaag gcctggtgat cctggaagcc agtgtgaacg
840

acatagtcgt actgaattcc acgctgggct gttatcgcta cagctatgtg aacccaggcc
900

aggtcctccc attgaagggg cctgaccagc agaccacaag ctgcctgtgg catctgcaag
960

ggcccgaaga cctcatgatc aaagtgcggc tggagtggac ccgggtcgat tgcagagaca
1020

gggtggcgat gtacgacgca gctgggcccc tggagaagag acttatcacc tcggtctatg
1080

ggtgcagccg ccaggaacct gtgatggagg tgctggcatc gggctccgtc atggccgtgg
1140

tgtggaaaaa gggcatgcat agctactatg acccttttcct gctctcagtg aagtctgtgg
1200

ccttccagga ctgccaggtg aacctgacac tggagggccg gctggacaca cagggcttcc
1260

tccgtacacc ctactacccc agttactact ctcccagtac ccactgctcc tggcatctca
1320

cggtaccctc tctggactac ggcttggcgc tctggttcga tgcctacgca ctgaggaggc
1380

agaagtacaa ccgactgtgt actcagggcc agtggatgat ccagaacagg aggctgtgtg
1440

gcttccgtac cctgcagcca tatgctgaga ggatccccat ggtggcctca gatggtgtca
1500

ccatcaactt cacctcccag atctccctca caggcccggg tgtgcaagtg tactacagct
1560

tgtacaacca atcagacccc tgccctggtg agttcctctg ctctgtgaat ggactgtgtg
1620

tccctgcgtg tgacgggatc aaggactgcc ccaatggcct ggatgagaga aactgtgtct
1680

gcagagccat gttccagtgc caagaggaca gcacgtgcat ttcactgcct agagtctgtg
1740

accggcagcc cgactgtctc aatggcagtg acgaagaaca gtgccaagaa ggagtgccct
1800

gtgggacatt cactttccag tgtgaggacc ggagctgtgt gaagaagccc aacccagagt
1860

gtgacggcca gtcagattgc agagacggct cagatgagca acactgtgac tgtggcctcc
1920

agggcctctc cagccgtatt gtgggcggga ccgtgtcctc cgagggtgag tggccatggc
1980

aggccagcct ccagattcgg ggtcgacaca tctgtggggg ggctctcatc gctgaccgct
2040

gggtcataac ggccgcccac tgcttccagg aggacagcat ggcctccccg aagctgtgga
2100

ccgtgttcct gggaaagatg cggcagaact cgcgctggcc aggcgaggtg tccttcaagg
2160

tgagccgtct gttcctgcac ccgtaccacg aggaggacag ccatgactac gacgtggccc
2220

tgctgcagct cgaccacccc gtggtgtact cggccactgt gcgccccgtc tgcctgcctg
2280

cccgctccca cttctttgag ccaggccagc actgctggat cacaggctgg ggagcccagc
2340

gagagggtgg tccggtgagc aacaccctgc agaaggtgga cgtacagctg gtccctcagg
2400

acctctgcag tgaggcctac cgctaccagg tgtccccacg catgctctgt gctggctacc
2460

gcaagggcaa gaaagatgcc tgccagggtg actctggagg cccactggtt tgcagggagc
2520

ccagtggccg ctggttcctg gcagggttgg ttagctgggg cctgggctgt ggccgaccca
2580

atttctttgg cgtctacacc cgtgtcacac gtgtgatcaa ctggatccag caggtgctga
2640

cctgagggct gttctacaga gctggacctg cctccaggcc aagttcaggg tgtccaccca
2700

gccaggacac aagtattctg gggcaagtga ccctgctaag gcctgtttcc ctcaggccta
2760

ccccagtgac agtacagaga aggatgtcag ctggtggtta ggatgcctcc tgaggtccag
2820

gggccagcct cggctaggtt tcacttctaa ccctttctta ttctagtcct ttcccctccc
2880

tgctcctacc actgttttgg agtggggtct ggcggccatg accttggcct ccgggtctct
2940

gtaggaaaga aagaatcctt ccccttgcaa aagcctcttg ggggaactgc acagagaaag
3000

aaggtgcctc tatcaaggct ctatcagagc ccttgagtct gccaagtggg ctgtactcta
3060

agccaaatca ccgggcagcc tcagctgcag atgcctgctg aagctctgcc tgctacaggg
3120

gcctccctgc cattcactgg aggcccactg tctgttctgg gaataaagca cttgaccaag
3180

ccctgacact gaaaaaaaaa aaaaaa
3206

<210> 3
<211> 2999
<212> ADN
<213> Chuột nâu

<400> 3
attgtccgtc ctggacctga caggaggccc atggaacttg gggccacagg ccacgaggga
60

caagggccag acaccccagt catggttcca ggctattgat ccaacctaag ctggccagtt
120

gtgggtggag agaccttggc ctggataaac agaggcctcc aggcctgtgt tcaggcccag
180

cacctacctt ccactcttga agatgccaag atgtttccag ctcccctgtt ctaccaggat
240

gcccaccgct gaggttcccc aagcagctgg tggtcagggt gatggaggtg atggagagga
300

agctgcagag ccagaggggg tgttcaaggc ccccagaaac gccaagagaa aagacaggga
360

ctacgtccgc ttcacaccac tgttgctggt cttggctgcg ttggcttcgg caggagtcat
420

gctctggtat ttcctagggt acaaggcgga agtgaccata agccaggtgt actctggcag
480

cctccgggtg ctcaaccgcc atttttcaca ggacttggcc cgacgggagt ctattgcttt
540

ccgcactgaa actgccaaag cccagaagat gttccaagag ctggttgcca gcacccgctt
600

gggtacttac tacaactcca gttccatcta cgcctttggg gagggacccc ttatctgctt
660

cttctggttc atccttgaca tccccgagta ccagcgactg accctgagcc ctgaggtggt
720

gcgcgagctc ctggtgggtg agctactgtc caacagctca gccttggctt cctataggac
780

cgaatatgag gtggacccgg aaggcctggt gatactagaa gccagcgtga acgacatagt
840

cgtactgaat tccacgctgg gctgttaccg ctacagctac gtgaacccgg gccaggtcct
900

ccggttgagg gggcccgacc agcagaccac tagctgcctg tggcacctgc aggggcccga
960

ggacctcatg ctcaaagtgc agctagagtg gactcgggtt gattgcagag acagggtggc
1020

gatgtacgac gcagctgggc ccctggagaa gagacttatc acctcggtct atgggtgcag
1080

ccgccaggaa cccgtgatgg aggtgctggc gtcgggctct gtcatggccg tggtgtggaa
1140

gaagggcttg catagcttct atgacccttt tctgctctca gtgaagtctg tggccttcca
1200

ggactgccag gtgaacctga ccctggaagg ccggctggat ccacagggct tcctccgtac
1260

accctactac cccagttact actcgcccag tacccactgc tcctggcatc tcacggttcc
1320

ctctctggac tatggcttgg cactctggtt tgacgcctat gcactgagga ggcagaagta
1380

caacctacta tgtactcagg gccagtggat gatccagaac aggaggctat gtggcttccg
1440

taccctgcag ccatatgctg agaggatccc cgtggtggcc tcggatggta tcaccatcaa
1500

cttcacctcc cagatctccc tcacaggccc gggtgtgcaa gtgtactaca gcttgtacaa
1560

ccaatcagac ccctgccctg gagagttcct ctgctctgtg aatggattgt gtgtccctgc
1620

ttgtgacgga atcaaggact gccccaacgg cctggatgag aggaactgtg tctgcagagc
1680

catgttccag tgccaagagg acagcacgtg catctcactg ccgagagtct gtgaccggca
1740

gcccgactgt ctcaatggta gcgacgaaga gcagtgccaa gaaggagtgc cctgtgggac
1800

attcactttc cagtgtgagg accggagctg tgtgaagaag cccaaccccg agtgtgacgg
1860

gcaggcagac tgcagggatg gctcggatga ggagcactgt gactgtggcc tccagggccc
1920

ctccagccgc attgtgggcg gggccatgtc ctcggagggt gagtggccct ggcaggccag
1980

tctccagatt cggggtcgac acatctgtgg gggggctctc atcgctgacc gctgggtcat
2040

aacagccgct cactgcttcc aggaggacag catggcctcc ccgaggctgt ggaccgtgtt
2100

tctgggaaag atgcggcaga attcacgctg gccgggcgag gtgtccttca aggtgagccg
2160

cctgttcctg cacccgtatc atgaggagga cagccatgac tacgacgtgg ccctgctgca
2220

gctggaccac cctgtggtgt actcggccac cgtgcgcccc gtctgcctgc ccgcacgctc
2280

tcacttcttt gagccaggcc agcactgctg gatcacaggc tggggagccc agcgagaggg
2340

tggtcctggt agcagcaccc ttcagaaggt ggatgtgcaa ctgatccctc aggacctgtg
2400

caatgaggcc taccgttacc aggtgacccc acgcatgctc tgtgctggtt atcgcaaggg
2460

caagaaagat gcctgccagg gcgactctgg aggcccactg gtttgcaagg agcccaggtg
2520

accacccagc cagggcacaa gtattctggg gcgagcgacc ctgctaaggc ctgtcccctc
2580

atgcctaccc cagggacagt acagagaagg atgtcagctg gtggttagga tgcctccagg
2640

ggctagcctc agctcggctt cacttccaac cctttcttat tctagtcctt tcccctctcc
2700

cctcctactg ctgttttggg gtggggtctg gtggcaatga tgctggttcc aaggtctgtg
2760

ggaaagtaag attccttccc cttgcaaaag cctctagggg gaactggatc cgagaaagaa
2820

ggtgcctcta tcaaggctct gtcagagccc ttgagactgc caagtagggc cataccgtaa
2880

gccaaatcat ggggcagcct cagctgcggg tgcctgctgt gctctgcctg ctacagggcc
2940

ctccctgcca ttcactggag gcccactgtc tgttccggaa ataaagcagt tggccaagc
2999

<210> 4
<211> 2440
<212> ADN
<213> Khỉ nâu

<400> 4
caggatgcct gtggccaagg ccccccaggt ggctggtggg caggggggacg gaggtgatgg
60

cgaggaagcg gagccagagg ggatgttcga ggcccgtgag gactccaaga gaaaagcccg
120

gggctacctc cgcctggcgc ccctgtggct gaccctggtt gtgctgactt cagtgggggt
180

gctactctgg tatttcctag ggtacaaggc ggaggtgacg gtcagccagg tgtactcagg
240

cagcctgcgc gtgctcaatc gccacttctc ccaggatctt acccgccggg aatccagtgc
300

cttccgcagt gaaaccgcca aagcccagaa gatgctcaag gagctcatcg ccagcacccg
360

cctgggaact tattacaact ccagctccgt ctattccttt ggggagggac cgctcacctg
420

cttcttctgg ttcattctcc aaatccccga gcaccgccgg ctgatgctga gccccgaggt
480

ggtgcaggca ctgctggtgg aggagctgct gtccacagtc aacagctcgg cggctgtccc
540

ctacagggcc gagtacgaag tggaccccga gggcctagtg atcctagaag ccagtgtgaa
600

agacatagct gcactgaatt ccacgctggg ttgttaccgc tacagctacg tgggccaggg
660

tcaggtcctc cggctgaagg gacccgacca cctggcctcc agctgcctgt ggcacctgca
720

gggccccgaa gacctcatgc tgaaactccg gctggagtgg acgctggccg agtgccggga
780

ccgactggcc atgtatgacg tggctgggcc cctggagaag aggctcatca cctcggtgta
840

tggctgcagc cgccaggagc ctgtggtgga agtcctggca tcgggggcca tcatggcggt
900

ggtctggaag aagggcctgc acagctacta cgaccccttt atgctctccg tgcagtcggt
960

ggtcttccag gcctgcgagg taaacctgac gctggatgac aggctggact cccagggcgt
1020

cctcagcacc ccgtacttcc ccagctacta ctcgccccga acccactgct cctggcacct
1080

cacggtgccc tctctggact acggcttggc cctctggttt gacgcctacg cactgcggag
1140

gcagaagtat gatttgccgt gcacccaggg ccagtggacg atccagaaca ggaggctgtg
1200

tggcctgcgc atcctgcagc cttacgccga gaggatcccc gtggtggcca cggccggcat
1260

caccatcaat ttcacctccc agatctccct cacagggcct ggtgtgcggg tgcactatgg
1320

cttgtacaac cagtcggacc cctgccctgg agagttcctc tgctctgtga acggactctg
1380

cgtccctgcc tgtgatgggg tcaaggactg ccccaacggc ctggatgaga gaaactgcgt
1440

ttgcagagcc acattccagt gccaagagga cagcacgtgc atctcactgc ttaaggtctg
1500

tgacgggcag cctgactgtc tcaacggcag cgatgaagag cggtgccagg aaggggtgcc
1560

ctgcgggaca ttcaccttcc agtgtgagga ccagagctgc gtgaagaagc ccaacccaca
1620

gtgtgatggg cggcccgact gcagggacgg ctcagacgag cagcactgtg actgtggcct
1680

ccagggcccc tccagtcgca ttgttggtgg ggccgtgtcc tccgagggtg agtggccatg
1740

gcaggccagc ctccaggttc ggggtcgaca catctgtggg ggcgccctca tcgctgaccg
1800

ctgggtgata acagctgccc attgcttcca ggaggacagc atggcctccc cggcgctgtg
1860

gacggtgttc ctgggcaagg tgtggcagaa ctcgcgctgg cctggagagg tgtccttcaa
1920

ggtgagccgc ctactcctgc atccgtatca cgaagaggac agccacgact acgacgtggc
1980

gctgttgcag ctcgaccacc cggtggtgcg ctcggccgcc gtgcgtccag tctgcctgcc
2040

cgcgcgctcc cacttcttcg aacccggcct gcactgctgg atcactggct ggggcgccct
2100

gcgcgaaggc ggccccacca gcaatgctct gcagaaagtg gacgtgcagt tgatcccaca
2160

ggacctgtgc agcgaggcct atcgctacca ggtgacgcca cgcatgctgt gtgccggcta
2220

ccgcaagggc aagaaggatg cctgccaggg tgactcgggt ggtccgctgg tatgcaaggc
2280

actcagtggc cgctggttcc tggcagggct ggtcagctgg ggcctgggct gtggccggcc
2340

taactacttc ggcgtctaca cccgcatcac aggtgtgatc ggctggatcc agcaagtggt
2400

gacctgagga actgcccccc tgcagagcag gtcccacctc
2440

<210> 5
<211> 3188
<212> ADN
<213> Khỉ nâu

<400> 5
cttgagccac acccagtcca gctctggtgc ctgccctctg gggtgagctg ccttgagatg
60

cacttcgctc ctctgtgaac tgtctcggca cccacttccg gtcactgccg cctgatgttg
120

ttactcttcc actctgaaag gatgcctgtg gccaaggccc cccaggtggc tggtgggcag
180

ggggacggag gtgatggcga ggaagcggag ccagagggga tgttcgaggc ccgtgaggac
240

tccaagagaa aagcccgggg ctacctccgc ctggcgcccc tgtggctgac cctggttgtg
300

ctgacttcag tgggggtgct actctggtat ttcctagggt acaaggcgga ggtgacggtc
360

agccaggtgt actcaggcag cctgcgcgtg ctcaatcgcc acttctccca ggatcttacc
420

cgccgggaat ccagtgcctt ccgcagtgaa accgccaaag cccagaagat gctcaaggag
480

ctcatcgcca gcacccgcct gggaacttat tacaactcca gctccgtcta ttcctttggg
540

gagggaccgc tcacctgctt cttctggttc attctccaaa tccccgagca ccgccggctg
600

atgctgagcc ccgaggtggt gcaggcactg ctggtggagg agctgctgtc cacagtcaac
660

agctcggcgg ctgtccccta cagggccgag tacgaagtgg accccgaggg cctagtgatc
720

ctagaagcca gtgtgaaaga catagctgca ctgaattcca cgctgggttg ttaccgctac
780

agctacgtgg gccagggtca ggtcctccgg ctgaagggac ccgaccacct ggcctccagc
840

tgcctgtggc acctgcaggg ccccgaagac ctcatgctga aactccggct ggagtggacg
900

ctggccgagt gccgggaccg actggccatg tatgacgtgg ctgggccccct ggagaagagg
960

ctcatcacct cggtgtatgg ctgcagccgc caggagcctg tggtggaagt cctggcatcg
1020

ggggccatca tggcggtggt ctggaagaag ggcctgcaca gctactacga ccccttttatg
1080

ctctccgtgc agtcggtggt cttccaggcc tgcgaggtaa acctgacgct ggatgacagg
1140

ctggactccc agggcgtcct cagcaccccg tacttcccca gctactactc gccccgaacc
1200

cactgctcct ggcacctcac ggtgccctct ctggactacg gcttggccct ctggtttgac
1260

gcctacgcac tgcggaggca gaagtatgat ttgccgtgca cccagggcca gtggacgatc
1320

cagaacagga ggctgtgtgg cctgcgcatc ctgcagcctt acgccgagag gatccccgtg
1380

gtggccacgg ccggcatcac catcaatttc acctcccaga tctccctcac agggcctggt
1440

gtgcgggtgc actatggctt gtacaaccag tcggaccct gccctggaga gttcctctgc
1500

tctgtgaacg gactctgcgt ccctgcctgt gatggggtca aggactgccc caacggcctg
1560

gatgagagaa actgcgtttg cagagccaca ttccagtgcc aagaggacag cacgtgcatc
1620

tcactgctta aggtctgtga cgggcagcct gactgtctca acggcagcga tgaagagcgg
1680

tgccaggaag gggtgccctg cgggacattc accttccagt gtgaggacca gagctgcgtg
1740

aagaagccca acccacagtg tgatgggcgg cccgactgca gggacggctc agacgagcag
1800

cactgtgact gtggcctcca gggcccctcc agtcgcattg ttggtggggc cgtgtcctcc
1860

gagggtgagt ggccatggca ggccagcctc caggttcggg gtcgacacat ctgtgggggc
1920

gccctcatcg ctgaccgctg ggtgataaca gctgcccatt gcttccagga ggacagcatg
1980

gcctccccgg cgctgtggac ggtgttcctg ggcaaggtgt ggcagaactc gcgctggcct
2040

ggagaggtgt ccttcaaggt gagccgccta ctcctgcatc cgtatcacga agaggacagc
2100

cacgactacg acgtggcgct gttgcagctc gaccacccgg tggtgcgctc ggccgccgtg
2160

cgtccagtct gcctgcccgc gcgctcccac ttcttcgaac ccggcctgca ctgctggatc
2220

actggctggg gcgccctgcg cgaaggcggc cccaccagca atgctctgca gaaagtggac
2280

gtgcagttga tcccacagga cctgtgcagc gaggcctatc gctaccaggt gacgccacgc
2340

atgctgtgtg ccggctaccg caagggcaag aaggatgcct gccagggtga ctcgggtggt
2400

ccgctggtat gcaaggcact cagtggccgc tggttcctgg cagggctggt cagctggggc
2460

ctgggctgtg gccggcctaa ctacttcggc gtctacaccc gcatcacagg tgtgatcggc
2520

tggatccagc aagtggtgac ctgaggaact gccccccctgc agagcaggtc ccacctcttg
2580

gactcagaga gcccagggca attgccaagc aggggggacaa gtattctggg gggaggggggg
2640

cgcgagcagg ccctgtggtg gcaggaggtg gcatcttgtc ttgtccctga tgtctgctcc
2700

agtgatggca ggaggatgga ggagtgccag cagctggggg tcaagacgtc ccctagggac
2760

ccaggcccac acccagccct tctgcctccc gattctctct cctctgtccc cttcctccac
2820

tgctgcctat tgcaaggaag tggctcagca gcaagaatgc tggctctacg tccccaggag
2880

tgtctgagct gtgccccact ctgtacagag gctgcttggg cagccttgcc tctagagagc
2940

agatgccagc ttcggaagcc cctggtctaa cttgggatct gggaatggaa ggtgccccca
3000

taggagggga ccctcacagc cccggggact gccaggtggg ccggctgcca ccgtaagcca
3060

aaaaaggtgg ggaagccctg actccaaggt ccttgcccca cccctgcctg ccacctggcc
3120

cctcacagcc cagaccctca ccggcaggtg agctcagctg ccctttggaa taaagctgcc
3180

tgatccaa
3188

<210> 6
<211> 3212
<212> ADN
<213> Người hiện đại

<400> 6
ttttttttttt ttttttttttt tgatcaggca gctttattcc aaagggcagc tgagctcacc
60

tcccagtgag ggtctgggct gtgagggccc aggtggcagg caggggtggg gcaaggaccc
120

tggagtcagg acttccccac cttttggctt acagtggcag caggcccacc tggcagtctc
180

cagggctctg agggtcccct ccgatgggag caccttccat tcccagatcc caagttagac
240

caggggcttc cgaagctgga atctgctctc tggaggcaag gctgcccaaa cagcctctgt
300

acagagtggg gcgcacctca gacactcctc gggatgtaga accagcattc ttgctgctga
360

gccactgcct tgcattaggc agcagtggag gaaggggacg gaggagagag aattgggagg
420

cagaagggct gggtgtgggc ctgggtcctc aggggacgtc ttgaccccca gctgctggca
480

cttctccatc ctcctgccat cactggagca gacatcaggg acgagacaag atgccacctc
540

ctgccaccac agggcctgct ctctccccca ccccccgcca gaatacttgt ccccctgctt
600

ggcagttgcc ctgggctctc tgagtccagg aggtgggccc tgctttgcag gggggcagtt
660

cctcaggtca ccacttgctg gatccagctg atcacacctg tgatgcgggt gtagacgccg
720

aagtagttag gccggccaca gcccaggccc cagctgacca gccccgccag gaaccagcgg
780

ccactgagtg ccttgcacac cagcggacca cctgagtcac cctgacaggc atccttcttg
840

cccttgcggt agccggcaca cagcatgcgt ggcgtcacct ggtagcgata gacctcgctg
900

cacaggtcct gtgggatcaa ctgcacatcc actttctgca gagcgttgct gatggggccg
960

ccctcgcgca aggcgcccca gcccgtaatc cagcagtgca ggccgggctc gaagaagtgg
1020

gagcgcgcgg gcaggcagac ggggcgcacg gcggccgagc gcaccaccgg gtggtcgagc
1080

tgcagcagcg ccacgtcgta gtcatggctg tcctcttcgt ggtacgggtg caggagcagg
1140

cggctcacct tgaaggacac ctctccaggc cagcgcgagt tctgccacac cttgcccagg
1200

aacacggtcc acagcaccgt ggaggccatg ctgtcctcct ggaagcagtg ggcagctgtt
1260

atcacccagc ggtcagcgat gagggccccc ccacagatgt gtcgaccccg aacctggagg
1320

ctggcctgcc atggccactc accctcggag gacacagctc caccaacaat gcggctggag
1380

gggccctgga ggccacagtc acagtgctcc tcatccgagc cgtccctgca gtcgggccgc
1440

ccatcacact gcgggttggg cttcttcacg cagctccggt cctcacactg gaaggtgaat
1500

gtcccacatg gcacccccttc ctggcactgc tcttcgtcgc tgccgttgag acaatcaggc
1560

tgcccatcac agaccttggg cagtgagatg catgtgctgt cctctttgca ctggaatgtg
1620

gctctgcaaa cgcagtttct ctcatccagg ccgttggggc agtccttgac cccatcacag
1680

gcagggacac agagtccatt cacagaacag aggaactctc cagggcaggg gtccgactgg
1740

ttgtacaagc catagtgcac ccgcacaccg ggcccggtga gggagatctg ggaggtgaag
1800

ttgatggtga tcccggccgt ggccaccacg gggatcctct cggcgtaggg ctgcaggatg
1860

cgcaagccac acagcctcct gttctggatc gtccactggc cctgggtgca cggcaaatca
1920

tacttctgcc tcctcagtgc ataggcatca aaccagaggg ccaagccgta gtccagagag
1980

ggcaccgtga ggtgccagga gcagtgggtt tggggcgagt agtagctggg gaagtacggg
2040

gtgctgagga cgccctggga gtcgagcctg ttgtccagcg tcaggttcac ttcacaggcc
2100

tggaagacca ccggctgcac ggagagcacg aaggggtcgt agtagctgtg caggcccttc
2160

ttccagacga ccgccatgat ggcccccgac gccagaacct ccaccacggg ctcctggcgg
2220

ctgcagccgt acaccgaggt gatgagcctc ttctccaggg gcccggccac gtcatacatg
2280

gccagtcggt cccggcactc tgccagcgtc cactccagcc ggagtttgag catgaggtcc
2340

ttggggccct gcaggtgcca caggcagctg gaggccaggt ggtcaggccc cttcagccgg
2400

aggacctggc cctggcccac gtagctgtag cggtaacaac ccagcgtgga attcaatgca
2460

gctatgtctt tcacactggc ttccaggatc actaggccct cggggtccac ttcgtactcg
2520

gccctgtagg ggacggcagc cgagctgttg actgtggaca gcagctcctc caccagcagt
2580

gcctgcacca cctcggggct cagcatcagc cggcggtgct cggggatttg gagaatgaac
2640

cagaagaagc aggtgagggg tccctcccca aaggaataga cggagctgga gttgtagtaa
2700

gttcccaggc gggtgctggt gatgagctcc ttgagcatct tctgggcttt ggcggtttca
2760

ctgcggaagg cactagattc ccggcgggta agatcctggg agaagtggcg attgagtaca
2820

cgcagactgc ctgagtacac ctggctgacc atcacctccg ccttgtaccc taggaaatac
2880

cagagtagca cccccgccga agccagcacg agcagggcca gcagcacaaa caggggcacc
2940

aggcggaggt agccccgggc ttttctcttg gagtcctcac aggccttgaa catcccctcc
3000

ggctccgctt cctcgccatc acctccgtcc ccctgcccgc cagccacctg gggggcctcg
3060

gccacgggca tccttttgga gtggaagagt aacaacatca ggcggcagtg actgcaagtg
3120

ggtgccgaga cagctcacag aggagggaag tgcatctcag gtcagctcgc accagagggc
3180

aggcaccaga gctggactgg gtctggctca ag
3212

<210> 7
<211> 3206
<212> ADN
<213> Chuột nhắt

<400> 7
ttttttttt tttttcagtg tcagggcttg gtcaagtgct ttattcccag aacagacagt
60

gggcctccag tgaatggcag ggaggcccct gtagcaggca gagcttcagc aggcatctgc
120

agctgaggct gcccggtgat ttggcttaga gtacagccca cttggcagac tcaagggctc
180

tgatagagcc ttgatagagg caccttcttt ctctgtgcag ttcccccaag aggcttttgc
240

aaggggaagg attctttctt tcctacagag acccggaggc caaggtcatg gccgccagac
300

cccactccaa aacagtggta ggagcaggga ggggaaagga ctagaataag aaagggttag
360

aagtgaaacc tagccgaggc tggcccctgg acctcaggag gcatcctaac caccagctga
420

catccttctc tgtactgtca ctggggtagg cctgagggaa acaggcctta gcagggtcac
480

ttgccccaga atacttgtgt cctggctggg tggacaccct gaacttggcc tggaggcagg
540

tccagctctg tagaacagcc ctcaggtcag cacctgctgg atccagttga tcacacgtgt
600

gacacgggtg tagacgccaa agaaattggg tcggccacag cccaggcccc agctaaccaa
660

ccctgccagg aaccagcggc cactgggctc cctgcaaacc agtgggcctc cagagtcacc
720

ctggcaggca tctttcttgc ccttgcggta gccagcacag agcatgcgtg gggacacctg
780

gtagcggtag gcctcactgc agaggtcctg agggaccagc tgtacgtcca ccttctgcag
840

ggtgttgctc accggaccac cctctcgctg ggctccccag cctgtgatcc agcagtgctg
900

gcctggctca aagaagtggg agcgggcagg caggcagacg gggcgcacag tggccgagta
960

caccacgggg tggtcgagct gcagcagggc cacgtcgtag tcatggctgt cctcctcgtg
1020

gtacgggtgc aggaacagac ggctcacctt gaaggacacc tcgcctggcc agcgcgagtt
1080

ctgccgcatc tttcccagga acacggtcca cagcttcggg gaggccatgc tgtcctcctg
1140

gaagcagtgg gcggccgtta tgacccagcg gtcagcgatg agagcccccc cacagatgtg
1200

tcgaccccga atctggaggc tggcctgcca tggccactca ccctcggagg acacggtccc
1260

gcccacaata cggctggaga ggccctggag gccacagtca cagtgttgct catctgagcc
1320

gtctctgcaa tctgactggc cgtcacactc tgggttgggc ttcttcacac agctccggtc
1380

ctcacactgg aaagtgaatg tcccacaggg cactccttct tggcactgtt cttcgtcact
1440

gccattgaga cagtcgggct gccggtcaca gactctaggc agtgaaatgc acgtgctgtc
1500

ctcttggcac tggaacatgg ctctgcagac acagtttctc tcatccaggc cattggggca
1560

gtccttgatc ccgtcacacg cagggacaca cagtccattc acagagcaga ggaactcacc
1620

agggcagggg tctgattggt tgtacaagct gtagtacact tgcacacccg ggcctgtgag
1680

ggagatctgg gaggtgaagt tgatggtgac accatctgag gccaccatgg ggatcctctc
1740

agcatatggc tgcagggtac ggaagccaca cagcctcctg ttctggatca tccactggcc
1800

ctgagtacac agtcggttgt acttctgcct cctcagtgcg taggcatcga accagagcgc
1860

caagccgtag tccagagagg gtaccgtgag atgccaggag cagtgggtac tgggagagta
1920

gtaactgggg tagtagggtg tacggaggaa gccctgtgtg tccagccggc cctccagtgt
1980

caggttcacc tggcagtcct ggaaggccac agacttcact gagagcagga aagggtcata
2040

gtagctatgc atgccctttt tccacaccac ggccatgacg gagcccgatg ccagcacctc
2100

catcacaggt tcctggcggc tgcacccata gaccgaggtg ataagtctct tctccagggg
2160

cccagctgcg tcgtacatcg ccaccctgtc tctgcaatcg acccgggtcc actccagccg
2220

cactttgatc atgaggtctt cgggcccttg cagatgccac aggcagcttg tggtctgctg
2280

gtcaggcccc ttcaatggga ggacctggcc tgggttcaca tagctgtagc gataacagcc
2340

cagcgtggaa ttcagtacga ctatgtcgtt cacactggct tccaggatca ccaggccttc
2400

cgggtccacc tcatattcgg tcttatagga agccagggtt gagctgttgg acagtagctc
2460

atccaccagg agctcgcgca ctacttcagg gctcagggtc agtcgctggt actcagggat
2520

gtcaaggata aaccagaaga agcaggtgag gggtccctcc ccaaaggagt agacagaact
2580

agagttgtag taagtaccca ggcgggtgct ggcaaccagt tcttggagca tcttctgggc
2640

tttggcagat tcactgcgga aagcaataga ctcccgtcgg cccaggtcct gggagaaatg
2700

acggttgagc acccggaggc tgccagagta cacctggctt acggtcactt ccgctttgta
2760

ccctaggaaa taccaaagca tgacccctgc tgagaccagc gcagccaaga ccagcaacag
2820

tggcgtgaag cggacgtagt cccggttttt tctcttggtg ttttttgggg gcttgaactt
2880

cccctctggc tcagcagctt cctctccatc acccgcatcg ccctgaccat cagccgcttg
2940

ggggacctcg gtggtgggca tcctggtaga acaggggagc tggaaacatc tcggcatctt
3000

caagagtgga aggtaggtgc cgggcctgca cacaggcctg gaggcctctg tttatccagg
3060

ccaaggtctt tccaccccca actggccagc ttaggttgga tcaatggcct ggagccatgg
3120

ctggggtgtc tggcccttgt cccttgtggc ctgtggcccc aagttccatg ggcctctcct
3180

gtcaggtcca gggcgacaat gaaact
3206

<210> 8
<211> 2999
<212> ADN
<213> Chuột nâu

<400> 8
gcttggccaa ctgctttatt tccggaacag acagtgggcc tccagtgaat ggcagggagg
60

gccctgtagc aggcagagca cagcaggcac ccgcagctga ggctgcccca tgatttggct
120

tacggtatgg ccctacttgg cagtctcaag ggctctgaca gagccttgat agaggcacct
180

tctttctcgg atccagttcc ccctagaggc ttttgcaagg ggaaggaatc ttactttccc
240

acagaccttg gaaccagcat cattgccacc agaccccacc ccaaaacagc agtaggaggg
300

gagaggggaa aggactagaa taagaaaggg ttggaagtga agccgagctg aggctagccc
360

ctggaggcat cctaaccacc agctgacatc cttctctgta ctgtccctgg ggtaggcatg
420

aggggacagg ccttagcagg gtcgctcgcc ccagaatact tgtgccctgg ctgggtggtc
480

acctgggctc cttgcaaacc agtgggcctc cagagtcgcc ctggcaggca tctttcttgc
540

ccttgcgata accagcacag agcatgcgtg gggtcacctg gtaacggtag gcctcattgc
600

acaggtcctg agggatcagt tgcacatcca ccttctgaag ggtgctgcta ccaggaccac
660

cctctcgctg ggctccccag cctgtgatcc agcagtgctg gcctggctca aagaagtgag
720

agcgtgcggg caggcagacg gggcgcacgg tggccgagta caccacaggg tggtccagct
780

gcagcagggc cacgtcgtag tcatggctgt cctcctcatg atacgggtgc aggaacaggc
840

ggctcacctt gaaggacacc tcgcccggcc agcgtgaatt ctgccgcatc tttcccagaa
900

acacggtcca cagcctcggg gaggccatgc tgtcctcctg gaagcagtga gcggctgtta
960

tgacccagcg gtcagcgatg agagcccccc cacagatgtg tcgaccccga atctggagac
1020

tggcctgcca gggccactca ccctccgagg acatggcccc gcccacaatg cggctggagg
1080

ggccctggag gccacagtca cagtgctcct catccgagcc atccctgcag tctgcctgcc
1140

cgtcacactc ggggttgggc ttcttcacac agctccggtc ctcacactgg aaagtgaatg
1200

tcccacaggg cactccttct tggcactgct cttcgtcgct accattgaga cagtcgggct
1260

gccggtcaca gactctcggc agtgagatgc acgtgctgtc ctcttggcac tggaacatgg
1320

ctctgcagac acagttcctc tcatccaggc cgttggggca gtccttgatt ccgtcacaag
1380

cagggacaca caatccattc acagagcaga ggaactctcc agggcagggg tctgattggt
1440

tgtacaagct gtagtacact tgcacacccg ggcctgtgag ggagatctgg gaggtgaagt
1500

tgatggtgat accatccgag gccaccacgg ggatcctctc agcatatggc tgcagggtac
1560

ggaagccaca tagcctcctg ttctggatca tccactggcc ctgagtacat agtaggttgt
1620

acttctgcct cctcagtgca taggcgtcaa accagagtgc caagccatag tccagagagg
1680

gaaccgtgag atgccaggag cagtgggtac tgggcgagta gtaactgggg tagtagggtg
1740

tacggaggaa gccctgtgga tccagccggc cttccagggt caggttcacc tggcagtcct
1800

ggaaggccac agacttcact gagagcagaa aagggtcata gaagctatgc aagcccttct
1860

tccacaccac ggccatgaca gagcccgacg ccagcacctc catcacgggt tcctggcggc
1920

tgcacccata gaccgaggtg ataagtctct tctccagggg cccagctgcg tcgtacatcg
1980

ccaccctgtc tctgcaatca acccgagtcc actctagctg cactttgagc atgaggtcct
2040

cgggcccctg caggtgccac aggcagctag tggtctgctg gtcgggcccc ctcaaccgga
2100

ggacctggcc cgggttcacg tagctgtagc ggtaacagcc cagcgtggaa ttcagtacga
2160

ctatgtcgtt cacgctggct tctagtatca ccaggccttc cgggtccacc tcatattcgg
2220

tcctatagga agccaaggct gagctgttgg acagtagctc acccaccagg agctcgcgca
2280

ccacctcagg gctcagggtc agtcgctggt actcggggat gtcaaggatg aaccagaaga
2340

agcagataag gggtccctcc ccaaaggcgt agatggaact ggagttgtag taagtaccca
2400

agcgggtgct ggcaaccagc tcttggaaca tcttctgggc tttggcagtt tcagtgcgga
2460

aagcaataga ctcccgtcgg gccaagtcct gtgaaaaatg gcggttgagc acccggaggc
2520

tgccagagta cacctggctt atggtcactt ccgccttgta ccctaggaaa taccagagca
2580

tgactcctgc cgaagccaac gcagccaaga ccagcaacag tggtgtgaag cggacgtagt
2640

ccctgtcttt tctcttggcg tttctggggg ccttgaacac cccctctggc tctgcagctt
2700

cctctccatc acctccatca ccctgaccac cagctgcttg gggaacctca gcggtgggca
2760

tcctggtaga acaggggagc tggaaacatc ttggcatctt caagagtgga aggtaggtgc
2820

tgggcctgaa cacaggcctg gaggcctctg tttatccagg ccaaggtctc tccacccaca
2880

actggccagc ttaggttgga tcaatagcct ggaaccatga ctggggtgtc tggcccttgt
2940

ccctcgtggc ctgtggcccc aagttccatg ggcctcctgt caggtccagg acggacaat
2999

<210> 9
<211> 2440
<212> ADN
<213> Khi nâu

<400> 9
gaggtgggac ctgctctgca ggggggcagt tcctcaggtc accacttgct ggatccagcc
60

gatcacacct gtgatgcggg tgtagacgcc gaagtagtta ggccggccac agcccaggcc
120

ccagctgacc agccctgcca ggaaccagcg gccactgagt gccttgcata ccagcggacc
180

acccgagtca ccctggcagg catccttctt gcccttgcgg tagccggcac acagcatgcg
240

tggcgtcacc tggtagcgat aggcctcgct gcacaggtcc tgtgggatca actgcacgtc
300

cactttctgc agagcattgc tggtggggcc gccttcgcgc agggcgcccc agccagtgat
360

ccagcagtgc aggccgggtt cgaagaagtg ggagcgcgcg ggcaggcaga ctggacgcac
420

ggcggccgag cgcaccaccg ggtggtcgag ctgcaacagc gccacgtcgt agtcgtggct
480

gtcctcttcg tgatacggat gcaggagtag gcggctcacc ttgaaggaca cctctccagg
540

ccagcgcgag ttctgccaca ccttgcccag gaacaccgtc cacagcgccg gggaggccat
600

gctgtcctcc tggaagcaat gggcagctgt tatcacccag cggtcagcga tgagggcgcc
660

cccacagatg tgtcgacccc gaacctggag gctggcctgc catggccact caccctcgga
720

ggacacggcc ccaccaacaa tgcgactgga ggggccctgg aggccacagt cacagtgctg
780

ctcgtctgag ccgtccctgc agtcgggccg cccatcacac tgtgggttgg gcttcttcac
840

gcagctctgg tcctcacact ggaaggtgaa tgtcccgcag ggcacccctt cctggcaccg
900

ctcttcatcg ctgccgttga gacagtcagg ctgcccgtca cagaccttaa gcagtgagat
960

gcacgtgctg tcctcttggc actggaatgt ggctctgcaa acgcagtttc tctcatccag
1020

gccgttgggg cagtccttga ccccatcaca ggcagggacg cagagtccgt tcacagagca
1080

gaggaactct ccagggcagg ggtccgactg gttgtacaag ccatagtgca cccgcacacc
1140

aggccctgtg agggagatct gggaggtgaa attgatggtg atgccggccg tggccaccac
1200

ggggatcctc tcggcgtaag gctgcaggat gcgcaggcca cacagcctcc tgttctggat
1260

cgtccactgg ccctgggtgc acggcaaatc atacttctgc ctccgcagtg cgtaggcgtc
1320

aaaccagagg gccaagccgt agtccagaga gggcaccgtg aggtgccagg agcagtgggt
1380

tcggggcgag tagtagctgg ggaagtacgg ggtgctgagg acgccctggg agtccagcct
1440

gtcatccagc gtcaggttta cctcgcaggc ctggaagacc accgactgca cggagagcat
1500

aaaggggtcg tagtagctgt gcaggccctt cttccagacc accgccatga tggcccccga
1560

tgccaggact tccaccacag gctcctggcg gctgcagcca tacaccgagg tgatgagcct
1620

cttctccagg ggcccagcca cgtcatacat ggccagtcgg tcccggcact cggccagcgt
1680

ccactccagc cggagtttca gcatgaggtc ttcggggccc tgcaggtgcc acaggcagct
1740

ggaggccagg tggtcgggtc ccttcagccg gaggacctga ccctggccca cgtagctgta
1800

gcggtaacaa cccagcgtgg aattcagtgc agctatgtct ttcacactgg cttctaggat
1860

cactaggccc tcggggtcca cttcgtactc ggccctgtag gggacagccg ccgagctgtt
1920

gactgtggac agcagctcct ccaccagcag tgcctgcacc acctcggggc tcagcatcag
1980

ccggcggtgc tcggggattt ggagaatgaa ccagaagaag caggtgagcg gtccctcccc
2040

aaaggaatag acggagctgg agttgtaata agttcccagg cgggtgctgg cgatgagctc
2100

cttgagcatc ttctgggctt tggcggtttc actgcggaag gcactggatt cccggcgggt
2160

aagatcctgg gagaagtggc gattgagcac gcgcaggctg cctgagtaca cctggctgac
2220

cgtcacctcc gccttgtacc ctaggaaata ccagagtagc acccccactg aagtcagcac
2280

aaccagggtc agccacaggg gcgccaggcg gaggtagccc cgggcttttc tcttggagtc
2340

ctcacgggcc tcgaacatcc cctctggctc cgcttcctcg ccatcacctc cgtccccctg
2400

cccaccagcc acctgggggg ccttggccac aggcatcctg
2440

<210> 10
<211> 3188
<212> ADN
<213> Khỉ nâu

<400> 10
ttggatcagg cagctttatt ccaaagggca gctgagctca cctgccggtg agggtctggg
60

ctgtgagggg ccaggtggca ggcaggggtg gggcaaggac cttggagtca gggcttcccc
120

accttttttg gcttacggtg gcagccggcc cacctggcag tccccggggc tgtgagggtc
180

ccctcctatg ggggcacctt ccattcccag atcccaagtt agaccagggg cttccgaagc
240

tggcatctgc tctctagagg caaggctgcc caagcagcct ctgtacagag tggggcacag
300

ctcagacact cctggggacg tagagccagc attcttgctg ctgagccact tccttgcaat
360

aggcagcagt ggaggaaggg gacagaggag agagaatcgg gaggcagaag ggctgggtgt
420

gggcctgggt ccctagggga cgtcttgacc cccagctgct ggcactcctc catcctcctg
480

ccatcactgg agcagacatc agggacaaga caagatgcca cctcctgcca ccacagggcc
540

tgctcgcgcc cccctccccc cagaatactt gtccccctgc ttggcaattg ccctgggctc
600

tctgagtcca agaggtggga cctgctctgc agggggggcag ttcctcaggt caccacttgc
660

tggatccagc cgatcacacc tgtgatgcgg gtgtagacgc cgaagtagtt aggccggcca
720

cagcccaggc cccagctgac cagccctgcc aggaaccagc ggccactgag tgccttgcat
780

accagcggac cacccgagtc accctggcag gcatccttct tgcccttgcg gtagccggca
840

cacagcatgc gtggcgtcac ctggtagcga taggcctcgc tgcacaggtc ctgtgggatc
900

aactgcacgt ccactttctg cagagcattg ctggtggggc cgccttcgcg cagggcgccc
960

cagccagtga tccagcagtg caggccgggt tcgaagaagt gggagcgcgc gggcaggcag
1020

actggacgca cggcggccga gcgcaccacc gggtggtcga gctgcaacag cgccacgtcg
1080

tagtcgtggc tgtcctcttc gtgatacgga tgcaggagta ggcggctcac cttgaaggac
1140

acctctccag gccagcgcga gttctgccac accttgccca ggaacaccgt ccacagcgcc
1200

ggggaggcca tgctgtcctc ctggaagcaa tgggcagctg ttatcaccca gcggtcagcg
1260

atgagggcgc ccccacagat gtgtcgaccc cgaacctgga ggctggcctg ccatggccac
1320

tcaccctcgg aggacacggc cccaccaaca atgcgactgg aggggccctg gaggccacag
1380

tcacagtgct gctcgtctga gccgtccctg cagtcgggcc gcccatcaca ctgtgggttg
1440

ggcttcttca cgcagctctg gtcctcacac tggaaggtga atgtcccgca gggcacccct
1500

tcctggcacc gctcttcatc gctgccgttg agacagtcag gctgcccgtc acagacctta
1560

agcagtgaga tgcacgtgct gtcctcttgg cactggaatg tggctctgca aacgcagttt
1620

ctctcatcca ggccgttggg gcagtccttg accccatcac aggcagggac gcagagtccg
1680

ttcacagagc agaggaactc tccagggcag gggtccgact ggttgtacaa gccatagtgc
1740

acccgcacac caggccctgt gagggagatc tgggaggtga aattgatggt gatgccggcc
1800

gtggccacca cggggatcct ctcggcgtaa ggctgcagga tgcgcaggcc acacagcctc
1860

ctgttctgga tcgtccactg gccctgggtg cacggcaaat catacttctg cctccgcagt
1920

gcgtaggcgt caaaccagag ggccaagccg tagtccagag agggcaccgt gaggtgccag
1980

gagcagtggg ttcggggcga gtagtagctg gggaagtacg gggtgctgag gacgccctgg
2040

gagtccagcc tgtcatccag cgtcaggttt acctcgcagg cctggaagac caccgactgc
2100

acggagagca taaaggggtc gtagtagctg tgcaggccct tcttccagac caccgccatg
2160

atggcccccg atgccaggac ttccaccaca ggctcctggc ggctgcagcc atacaccgag
2220

gtgatgagcc tcttctccag gggcccagcc acgtcataca tggccagtcg gtcccggcac
2280

tcggccagcg tccactccag ccggagtttc agcatgaggt cttcggggcc ctgcaggtgc
2340

cacaggcagc tggaggccag gtggtcgggt cccttcagcc ggaggacctg accctggccc
2400

acgtagctgt agcggtaaca acccagcgtg gaattcagtg cagctatgtc tttcacactg
2460

gcttctagga tcactaggcc ctcggggtcc acttcgtact cggccctgta ggggacagcc
2520

gccgagctgt tgactgtgga cagcagctcc tccaccagca gtgcctgcac cacctcgggg
2580

ctcagcatca gccggcggtg ctcggggatt tggagaatga accagaagaa gcaggtgagc
2640

ggtccctccc caaaggaata gacggagctg gagttgtaat aagttcccag gcgggtgctg
2700

gcgatgagct ccttgagcat cttctgggct ttggcggttt cactgcggaa ggcactggat
2760

tcccggcggg taagatcctg ggagaagtgg cgattgagca cgcgcaggct gcctgagtac
2820

acctggctga ccgtcacctc cgccttgtac cctaggaaat accagagtag cacccccact
2880

gaagtcagca caaccagggt cagccacagg ggcgccaggc ggaggtagcc ccgggctttt
2940

ctcttggagt cctcacgggc ctcgaacatc ccctctggct ccgcttcctc gccatcacct
3000

ccgtcccccc gcccaccagc cacctggggg gccttggcca caggcatcct ttcagagtgg
3060

aagagtaaca acatcaggcg gcagtgaccg gaagtgggtg ccgagacagt tcacagagga
3120

gcgaagtgca tctcaaggca gctcacccca gagggcaggc accagagctg gactgggtgt
3180

ggctcaag
3188

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> Chua rõ

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự chưa rõ: Peptit di chuyển qua màng kỵ nước mẫu"

<400> 11
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Chưa rõ

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự chưa rõ: peptit tương tự RFGF"

<400> 12
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<400> 13
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> Ruồi giấm

<400> 14
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 15
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 15
cuuacgcuga guacuucgat t
21

<210> 16
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 16
ucgaaguacu cagcguaagt t
21

<210> 17
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 17
uggccuggag agguguccuu c
21

<210> 18
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 18
ggggugcuac ucugguauuu c
21

<210> 19
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 19
caacggccug gaugagagaa a
21

<210> 20
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 20
aucgccacuu cucccaggau c
21

<210> 21
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 21
gguggcagga gguggcaucu u
21

<210> 22
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 22
gaccgacugg ccauguauga c
21

<210> 23
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 23
ggugugcggg ugcacuaugg c
21

<210> 24
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 24
ggccuggaug agagaaacug c
21

<210> 25
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 25

cucugguauu uccuagggua c
21

<210> 26
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 26
gccccugguc uaacuuggga u
21

<210> 27
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 27
gaggcagaag uaugauuugc c
21

<210> 28
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 28
aagccagugu gaaagacaua g
21

<210> 29
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 29
gccgggaccg acuggccaug u
21

<210> 30
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 30
cuccagguuc ggggucgaca c
21

<210> 31
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 31
agccccuggu cuaacuuggg a
21

<210> 32
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 32
ucgccacuuc ucccaggauc u
21

<210> 33
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 33
acucugguau uuccuagggu a
21

<210> 34
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 34
ucgcugaccg cugggugaua a
21

<210> 35
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 35
gccccaacgg ccuggaugag a
21

<210> 36
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 36
gccaagcagg gggacaagua u
21

<210> 37
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 37
uccccuacag ggccgaguac g
21

<210> 38
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 38
cuggguuguu accgcuacag c
21

<210> 39
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 39
cuggccugga gagguguccu u
21

<210> 40
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 40
gugcgggugc acuauggcuu g
21

<210> 41
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 41
uggcaggagg uggcaucuug u
21

<210> 42
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 42
cccuacaggg ccgaguacga a
21

<210> 43
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 43

accugcuucu ucugguucau u
21

<210> 44
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 44
ugccugugau ggggucaagg a
21

<210> 45
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 45
cagcuucgga agccccuggu c
21

<210> 46
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 46
ccccuggucu aacuugggau c
21

<210> 47
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 47
ugcuucuucu gguucauucu c
21

<210> 48
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 48
cccaacggcc uggaugagag a
21

<210> 49
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 49
aagggccugc acagcuacua c
21

<210> 50
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 50
gucuaacuug ggaucuggga a
21

<210> 51
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 51
agcuucggaa gccccugguc u
21

<210> 52
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 52
ccagugugaa agacauagcu g
21

<210> 53
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 53
ccagguucgg ggucgacaca u
21

<210> 54
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 54
uccacgcugg guuguuaccg c
21

<210> 55
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 55
ugccaagcag ggggacaagu a
21

<210> 56
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 56
auccagaaca ggaggcugug u
21

<210> 57
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 57
uucaccuccc agaucucccu c
21

<210> 58
<211> 21

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 58
ccuccgaggg ugaguggcca u
21

<210> 59
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 59
uccagaacag gaggcugugu g
21

<210> 60
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 60
guguccuccg agggugagug g
21

<210> 61
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 61

uucggggucg acacaucugu g
21

<210> 62
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 62
ucggggucga cacaucugug g
21

<210> 63
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 63
ugcuuccagg aggacagcau g
21

<210> 64
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 64
ucugguauuu ccuaggguac a
21

<210> 65
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 65
uugaaggaca ccucuccagg cca
23

<210> 66
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 66
aggaaauacc agaguagcac ccc
23

<210> 67
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 67
aguuucucuc auccaggccg uug
23

<210> 68
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 68
aagauccugg gagaaguggc gau
23

<210> 69
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 69
acaagaugcc accuccugcc acc
23

<210> 70
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 70
acgucauaca uggccagucg guc
23

<210> 71
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 71
aagccauagu gcacccgcac acc
23

<210> 72
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 72
acgcaguuuc ucucauccag gcc
23

<210> 73
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 73
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 74
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 74
agaucccaag uuagaccagg ggc
23

<210> 75
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 75
acggcaaauc auacuucugc cuc
23

<210> 76
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 76
agcuaugucu uucacacugg cuu
23

<210> 77
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 77
auacauggcc agucgguccc ggc
23

<210> 78
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 78
augugucgac cccgaaccug gag
23

<210> 79
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 79

gaucccaagu uagaccaggg gcu
23

<210> 80
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 80
uaagauccug ggagaagugg cga
23

<210> 81
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 81
uguacccuag gaaauaccag agu
23

<210> 82
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 82
uguuaucacc cagcggucag cga
23

<210> 83
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 83
ucucucaucc aggccguugg ggc
23

<210> 84
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 84
gaauacuugu cccccugcuu ggc
23

<210> 85
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 85
uucguacucg gcccuguagg gga
23

<210> 86
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 86
uagcuguagc gguaacaacc cag
23

<210> 87
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 87
ugaaggacac cucuccaggc cag
23

<210> 88
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 88
uacaagccau agugcacccg cac
23

<210> 89
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 89
agacaagaug ccaccuccug cca
23

<210> 90
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 90
acuucguacu cggcccugua ggg
23

<210> 91
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 91
agaaugaacc agaagaagca ggu
23

<210> 92
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 92
aguccuugac cccaucacag gca
23

<210> 93
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 93
uagaccaggg gcuuccgaag cug
23

<210> 94
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 94
cagaucccaa guuagaccag ggg
23

<210> 95
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 95
uggagaauga accagaagaa gca
23

<210> 96
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 96
uuucucucau ccaggccguu ggg
23

<210> 97
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 97

ucguaguagc ugugcaggcc cuu
23

<210> 98
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 98
cauucccaga ucccaaguua gac
23

<210> 99
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 99
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu
23

<210> 100
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 100
ugcagcuaug ucuuucacac ugg
23

<210> 101
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 101
agaugugucg accccgaacc ugg
23

<210> 102
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 102
uagcgguaac aacccagcgu gga
23

<210> 103
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 103
aauacuuguc ccccugcuug gca
23

<210> 104
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 104
ccacacagcc uccuguucug gau
23

<210> 105
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 105
gugagggaga ucugggaggu gaa
23

<210> 106
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 106
ccauggccac ucacccucgg agg
23

<210> 107
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 107
gccacacagc cuccuguucu gga
23

<210> 108
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 108
ggccacucac ccucggagga cac
23

<210> 109
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 109
cccacagaug ugucgacccc gaa
23

<210> 110
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 110
ccccacagau gugucgaccc cga
23

<210> 111
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 111
gccaugcugu ccuccuggaa gca
23

<210> 112
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 112
uguacccuag gaaauaccag agu
23

<210> 113
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 113
uggccuggag agguguccuu c
21

<210> 114
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 114
ggggugcuac ucugguauuu c
21

<210> 115
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 115
caacggccug gaugagagaa a
21

<210> 116
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 116
aucgccacuu cucccaggau c
21

<210> 117

<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 117
gguggcagga gguggcaucu u
21

<210> 118
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 118
gaccgacugg ccauguauga c
21

<210> 119
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 119
ggugugcggg ugcacuaugg c
21

<210> 120
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 120
ggccuggaug agagaaacug c
21

<210> 121
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 121
cucugguauu uccuagggua c
21

<210> 122
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 122
gccccugguc uaacuuggga u
21

<210> 123
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 123
gaggcagaag uaugauuugc c
21

<210> 124
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 124
aagccagugu gaaagacaua g
21

<210> 125
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 125
gccgggaccg acuggccaug u
21

<210> 126
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 126
cuccagguuc ggggucgaca c
21

<210> 127
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 127
agccccuggu cuaacuuggg a
21

<210> 128
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 128
ucgccacuuc ucccaggauc u
21

<210> 129
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 129
acucugguau uuccuagggu a
21

<210> 130
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 130
ucgcugaccg cugggugaua a
21

<210> 131
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 131
gccccaacgg ccuggaugag a
21

<210> 132
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 132
gccaagcagg gggacaagua u
21

<210> 133
<211> 21
<212> ARN

<213> Người hiện đại

<400> 133
ucccuacag ggccgaguac g
21

<210> 134
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 134
cuggguuguu accgcuacag c
21

<210> 135
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 135
cuggccugga gagguguccu u
21

<210> 136
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 136
gugcgggugc acuauggcuu g
21

<210> 137
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 137
uggcaggagg uggcaucuug u
21

<210> 138
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 138

cccuacaggg ccgaguacga a
21

<210> 139
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 139
accugcuucu ucugguucau u
21

<210> 140
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 140
ugccugugau ggggucaagg a
21

<210> 141
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 141
cagcuucgga agccccuggu c
21

<210> 142
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 142
ccccuggucu aacuugggau c
21

<210> 143
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 143
ugcuucuucu gguucauucu c
21

<210> 144
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 144
cccaacggcc uggaugagag a
21

<210> 145
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 145
aagggccugc acagcuacua c
21

<210> 146
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 146
gucuaacuug ggaucuggga a
21

<210> 147
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 147
agcuucggaa gccccugguc u
21

<210> 148
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 148
ccagugugaa agacauagcu g
21

<210> 149
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 149
ccagguucgg ggucgacaca u
21

<210> 150
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 150
uccacgcugg guuguuaccg c
21

<210> 151
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 151
ugccaagcag ggggacaagu a
21

<210> 152
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 152
auccagaaca ggaggcugug u
21

<210> 153
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 153
uucaccuccc agaucucccu c
21

<210> 154
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 154
ccuccgaggg ugaguggcca u
21

<210> 155
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 155
uccagaacag gaggcugugu g
21

<210> 156
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 156
guguccuccg agggugagug g
21

<210> 157
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 157
uucggggucg acacaucugu g
21

<210> 158
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 158
ucggggucga cacaucugug g
21

<210> 159
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 159
ugcuuccagg aggacagcau g
21

<210> 160
<211> 21

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 160
ucugguauuu ccuaggguac a
21

<210> 161
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 161
uugaaggaca ccucuccagg cca
23

<210> 162
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 162
aggaaauacc agaguagcac ccc
23

<210> 163
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 163
aguuucucuc auccaggccg uug
23

<210> 164
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 164
aagauccugg gagaaguggc gau
23

<210> 165
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 165

acaagaugcc accuccugcc acc
23

<210> 166
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 166
acgucauaca uggccagucg guc
23

<210> 167
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 167
aagccauagu gcacccgcac acc
23

<210> 168
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 168
acgcaguuuc ucucauccag gcc
23

<210> 169
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 169
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 170
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 170
agaucccaag uuagaccagg ggc
23

<210> 171
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 171
acggcaaauc auacuucugc cuc
23

<210> 172
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 172
agcuaugucu uucacacugg cuu
23

<210> 173
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 173
auacauggcc agucgguccc ggc
23

<210> 174
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 174
augugucgac cccgaaccug gag
23

<210> 175
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 175
gaucccaagu uagaccaggg gcu
23

<210> 176
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 176
uaagauccug ggagaagugg cga
23

<210> 177
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 177
uguacccuag gaaauaccag agu
23

<210> 178
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 178
uguuaucacc cagcggucag cga
23

<210> 179
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 179
ucucucaucc aggccguugg ggc
23

<210> 180
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 180
gaauacuugu cccccugcuu ggc
23

<210> 181
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 181
uucguacucg gcccuguagg gga
23

<210> 182
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 182
uagcuguagc gguaacaacc cag
23

<210> 183
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 183
ugaaggacac cucuccaggc cag
23

<210> 184
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 184
uacaagccau agugcacccg cac
23

<210> 185
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 185
agacaagaug ccaccuccug cca
23

<210> 186
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 186
acuucguacu cggcccugua ggg
23

<210> 187
<211> 23

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 187
agaaugaacc agaagaagca ggu
23

<210> 188
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 188
aguccuugac cccaucacag gca
23

<210> 189
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 189
uagaccaggg gcuuccgaag cug
23

<210> 190
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 190
cagaucccaa guuagaccag ggg
23

<210> 191
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 191
uggagaauga accagaagaa gca
23

<210> 192
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 192

uuucucucau ccaggccguu ggg
23

<210> 193
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 193
ucguaguagc ugugcaggcc cuu
23

<210> 194
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 194
cauucccaga ucccaaguua gac
23

<210> 195
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 195
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu
23

<210> 196
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 196
ugcagcuaug ucuuucacac ugg
23

<210> 197
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 197
agaugugucg accccgaacc ugg
23

<210> 198
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 198
uagcgguaac aacccagcgu gga
23

<210> 199
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 199
aauacuuguc ccccugcuug gca
23

<210> 200
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 200
ccacacagcc uccuguucug gau
23

<210> 201
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 201
gugagggaga ucugggaggu gaa
23

<210> 202
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 202
ccauggccac ucacccucgg agg
23

<210> 203
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 203
gccacacagc cuccuguucu gga
23

<210> 204
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 204
ggccacucac ccucggagga cac
23

<210> 205
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 205
cccacagaug ugucgacccc gaa
23

<210> 206
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 206
ccccacagau gugucgaccc cga
23

<210> 207
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 207
gccaugcugu ccuccuggaa gca
23

<210> 208
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 208
uguacccuag gaaauaccag agu
23

<210> 209
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 209
ugguauuucc uaggguacat t
21

<210> 210
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 210
uguacccuag gaaauaccat t
21

<210> 211
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 211
ggugcuacuc ugguauuucc u
21

<210> 212
<211> 21

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 212
ucugguauuu ccuaggguac a
21

<210> 213
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 213
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 214
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 214
ugguauuucc uaggguacaa a
21

<210> 215
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 215
gguauuuccu aggguacaag a
21

<210> 216
<211> 19
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 216
ugguauuucc uaggguaca
19

<210> 217
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 217

guauuuccua ggguacaagg a
21

<210> 218
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 218
auuuccuagg guacaaggcg a
21

<210> 219
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 219
uuuccuaggg uacaaggcgg a
21

<210> 220
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 220
cgccacuucu cccaggaucu u
21

<210> 221
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 221
gccacuucuc ccaggaucuu a
21

<210> 222
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 222
cugcuucuuc ugguucauuc u
21

<210> 223
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 223
cuucuucugg uucauucucc a
21

<210> 224
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 224
cccuacaggg ccgaguacga a
21

<210> 225
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 225
cuacagggcc gaguacgaag u
21

<210> 226
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 226
gccaguguga aagacauagc u
21

<210> 227
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 227
agugugaaag acauagcugc a
21

<210> 228
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 228
cacgcugggu uguuaccgcu a
21

<210> 229
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 229
ggguuguuac cgcuacagcu a
21

<210> 230
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 230
cgggaccgac uggccaugua u
21

<210> 231
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 231
ccgacuggcc auguaugacg u
21

<210> 232
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 232
gggccugcac agcuacuacg a
21

<210> 233
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 233
ggcagaagua ugauuugccg u
21

<210> 234
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 234
ccagaacagg aggcugugug g
21

<210> 235
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 235
cagaacagga ggcugugugg c
21

<210> 236
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 236
caccucccag aucucccuca c
21

<210> 237
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 237
caccucccag aucucccuca a
21

<210> 238
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 238
ugugcgggug cacuauggcu u
21

<210> 239
<211> 21

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 239
gcgggugcac uauggcuugu a
21

<210> 240
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 240
ccccugcccu ggagaguucc u
21

<210> 241
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 241
cccugcccug gagaguuccu a
21

<210> 242
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 242
ccugcccugg agaguuccuc u
21

<210> 243
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 243
cugcccugga gaguuccucu a
21

<210> 244
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 244

ccugugaugg ggucaaggac u
21

<210> 245
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 245
ggacugcccc aacggccugg a
21

<210> 246
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 246
acugccccaa cggccuggau a
21

<210> 247
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 247
cugccccaac ggccuggaug a
21

<210> 248
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 248
ugccccaacg gccuggauga a
21

<210> 249
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 249
gccccaacgg ccuggaugag a
21

<210> 250
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 250
ccccaacggc cuggaugaga a
21

<210> 251
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 251
cccaacggcc uggaugagag a
21

<210> 252
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 252
caacggccug gaugagagaa a
21

<210> 253
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 253
acggccugga ugagagaaac u
21

<210> 254
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 254
ccuggaugag agaaacugcg u
21

<210> 255
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 255
cacugugacu guggccucca a
21

<210> 256
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 256
guccuccgag ggugaguggc c
21

<210> 257
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 257
cuccgagggu gaguggccau a
21

<210> 258
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 258
uccgagggug aguggccaug g
21

<210> 259
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 259
ccagguucgg ggucgacaca u
21

<210> 260
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 260
agguucgggg ucgacacauc u
21

<210> 261
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 261
cggggucgac acaucugugg g
21

<210> 262
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 262
cggggucgac acaucugugg a
21

<210> 263
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 263
ggggucgaca caucuguggg g
21

<210> 264
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 264
ggggucgaca caucuguggg a
21

<210> 265
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 265
gggucgacac aucugugggg a
21

<210> 266
<211> 21

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 266
gcugaccgcu gggugauaac a
21

<210> 267
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 267
cuuccaggag gacagcaugg c
21

<210> 268
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 268
ggccuggaga gguguccuuc a
21

<210> 269
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 269
gccuggagag guguccuuca a
21

<210> 270
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 270
ccaagcaggg ggacaaguau u
21

<210> 271
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 271

caagcagggg gacaaguauu c
21

<210> 272
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 272
uggcaggagg uggcaucuug u
21

<210> 273
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 273
gcaggaggug gcaucuuguc u
21

<210> 274
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 274
gcuucggaag ccccuggucu a
21

<210> 275
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 275
cuucggaagc cccuggucua a
21

<210> 276
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 276
ccccuggucu aacuugggau c
21

<210> 277
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 277
cccuggucua acuugggauc u
21

<210> 278
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 278
ccuggucuaa cuugggaucu g
21

<210> 279
<211> 21
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 279
cuaacuuggg aucugggaau g
21

<210> 280
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 280
aggaaauacc agaguagcac ccc
23

<210> 281
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 281
uguacccuag gaaauaccag agu
23

<210> 282
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 282
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 283
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 283
uuuguacccu aggaaauacc aga
23

<210> 284
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 284
ucuuguaccc uaggaaauac cag
23

<210> 285
<211> 19
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 285
uguacccuag gaaauacca
19

<210> 286
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 286
uccuuguacc cuaggaaaua cca
23

<210> 287
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 287
ucgccuugua cccuaggaaa uac
23

<210> 288
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 288
uccgccuugu acccuaggaa aua
23

<210> 289
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 289
aagauccugg gagaaguggc gau
23

<210> 290
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 290
uaagauccug ggagaagugg cga
23

<210> 291
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 291
agaaugaacc agaagaagca ggu
23

<210> 292
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 292
uggagaauga accagaagaa gca
23

<210> 293
<211> 23

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 293
uucguacucg gcccuguagg gga
23

<210> 294
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 294
acuucguacu cggcccugua ggg
23

<210> 295
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 295
agcuaugucu uucacacugg cuu
23

<210> 296
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 296
ugcagcuaug ucuuucacac ugg
23

<210> 297
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 297
uagcgguaac aacccagcgu gga
23

<210> 298
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 298

uagcuguagc gguaacaacc cag
23

<210> 299
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 299
auacauggcc agucgguccc ggc
23

<210> 300
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 300
acgucauaca uggccagucg guc
23

<210> 301
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 301
ucguaguagc ugugcaggcc cuu
23

<210> 302
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 302
acggcaaauc auacuucugc cuc
23

<210> 303
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 303
ccacacagcc uccuguucug gau
23

<210> 304
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 304
gccacacagc cuccuguucu gga
23

<210> 305
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 305
gugagggaga ucugggaggu gaa
23

<210> 306
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 306
uugagggaga ucugggaggu gaa
23

<210> 307
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 307
aagccauagu gcacccgcac acc
23

<210> 308
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 308
uacaagccau agugcacccg cac
23

<210> 309
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 309
aggaacucuc cagggcaggg guc
23

<210> 310
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 310
uaggaacucu ccagggcagg ggu
23

<210> 311
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 311
agaggaacuc uccagggcag ggg
23

<210> 312
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 312
uagaggaacu cuccagggca ggg
23

<210> 313
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 313
aguccuugac cccaucacag gca
23

<210> 314
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 314
uccaggccgu uggggcaguc cuu
23

<210> 315
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 315
uauccaggcc guuggggcag ucc
23

<210> 316
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 316
ucauccaggc cguuggggca guc
23

<210> 317
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 317
uucauccagg ccguuggggc agu
23

<210> 318
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 318
ucucauccag gccguugggg cag
23

<210> 319
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 319
uucucaucca ggccguuggg gca
23

<210> 320
<211> 23

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 320
ucucucaucc aggccguugg ggc
23

<210> 321
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 321
uuucucucau ccaggccguu ggg
23

<210> 322
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 322
aguuucucuc auccaggccg uug
23

<210> 323
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 323
acgcaguuuc ucucauccag gcc
23

<210> 324
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 324
uuggaggcca cagucacagu gcu
23

<210> 325
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 325

ggccacucac ccucggagga cac
23

<210> 326
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 326
uauggccacu cacccucgga gga
23

<210> 327
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 327
ccauggccac ucacccucgg agg
23

<210> 328
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 328
augugucgac cccgaaccug gag
23

<210> 329
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 329
agaugugucg accccgaacc ugg
23

<210> 330
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 330
cccacagaug ugucgacccc gaa
23

<210> 331
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 331
uccacagaug ugucgacccc gaa
23

<210> 332
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 332
ccccacagau gugucgaccc cga
23

<210> 333
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 333
ucccacagau gugucgaccc cga
23

<210> 334
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 334
uccccacaga ugugucgacc ccg
23

<210> 335
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 335
uguuaucacc cagcggucag cga
23

<210> 336
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 336
gccaugcugu ccuccuggaa gca
23

<210> 337
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 337
ugaaggacac cucuccaggc cag
23

<210> 338
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 338
uugaaggaca ccucuccagg cca
23

<210> 339
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 339
aauacuuguc ccccugcuug gca
23

<210> 340
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 340
gaauacuugu cccccugcuu ggc
23

<210> 341
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 341
acaagaugcc accuccugcc acc
23

<210> 342
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 342
agacaagaug ccaccuccug cca
23

<210> 343
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 343
uagaccaggg gcuuccgaag cug
23

<210> 344
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 344
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu
23

<210> 345
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 345
gaucccaagu uagaccaggg gcu
23

<210> 346
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 346
agaucccaag uuagaccagg ggc
23

<210> 347
<211> 23

<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 347
cagaucccaa guuagaccag ggg
23

<210> 348
<211> 23
<212> ARN
<213> Người hiện đại

<400> 348
cauucccaga ucccaaguua gac
23

<210> 349
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 349
ugguauuucc uaggguacat t
21

<210> 350
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 350
ucugguauuu ccuaggguac a
21

<210> 351

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 351
gccuggagag guguccuuca a
21

<210> 352
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 352
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 353
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 353
gcaggaggug gcaucuuguc u
21

<210> 354
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 354
gggccugcac agcuacuacg a
21

<210> 355
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 355
caccucccag aucucccuca c
21

<210> 356
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 356
ggugcuacuc ugguauuucc u
21

<210> 357
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 357
cccuggucua acuugggauc u
21

<210> 358
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 358
gcugaccgcu gggugauaac a
21

<210> 359
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 359
cuacagggcc gaguacgaag u
21

<210> 360
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 360
cuaacuuggg aucugggaau g
21

<210> 361
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 361
uccgagggug aguggccaug g
21

<210> 362
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 362
acggccugga ugagagaaac u
21

<210> 363
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 363
ggcagaagua ugauuugccg u
21

<210> 364
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 364
cccaacggcc uggaugagag a
21

<210> 365
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 365
cugcuucuuc ugguucauuc u
21

<210> 366
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 366
cuucggaagc cccuggucua a
21

<210> 367
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 367
cagaacagga ggcugugugg c
21

<210> 368
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 368
cgccacuucu cccaggaucu u
21

<210> 369

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 369
gccaguguga aagacauagc u
21

<210> 370
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 370
caagcagggg gacaaguauu c
21

<210> 371
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 371
ccugugaugg ggucaaggac u
21

<210> 372
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 372
agugugaaag acauagcugc a
21

<210> 373
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 373
guccuccgag ggugaguggc c
21

<210> 374
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 374
uggcaggagg uggcaucuug u
21

<210> 375
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 375
cgggaccgac uggccaugua u
21

<210> 376
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 376
cccuacaggg ccgaguacga a
21

<210> 377
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 377
gcuucggaag ccccuggucu a
21

<210> 378
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 378
agguucgggg ucgacacauc u
21

<210> 379
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 379
cggggucgac acaucugugg g
21

<210> 380
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 380
ccgacuggcc auguaugacg u
21

<210> 381
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 381
ccagguucgg ggucgacaca u
21

<210> 382
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 382
ggguuguuac cgcuacagcu a
21

<210> 383
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 383
ccuggucuaa cuugggaucu g
21

<210> 384
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 384
cacgcugggu uguuaccgcu a
21

<210> 385
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 385
ggggucgaca caucuguggg g
21

<210> 386
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 386
ugugcgggug cacuauggcu u
21

<210> 387

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 387
ccccuggucu aacuugggau c
21

<210> 388
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 388
ggccuggaga gguguccuuc a
21

<210> 389
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 389
cuucuucugg uucauucucc a
21

<210> 390
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 390
ccaagcaggg ggacaaguau u
21

<210> 391
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 391
cuuccaggag gacagcaugg c
21

<210> 392
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 392
ccuggaugag agaaacugcg u
21

<210> 393
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 393
gccacuucuc ccaggaucuu a
21

<210> 394
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 394
gcgggugcac uauggcuugu a
21

<210> 395
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 395
caacggccug gaugagagaa a
21

<210> 396
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 396
ccagaacagg aggcugugug g
21

<210> 397
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 397
gggucgacac aucugugggg a
21

<210> 398
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 398
ccccaacggc cuggaugaga a
21

<210> 399
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 399
gccccaacgg ccuggaugag a
21

<210> 400
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 400
cugcccugga gaguuccucu a
21

<210> 401
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 401
cggggucgac acaucugugg a
21

<210> 402
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 402
uuuccuaggg uacaaggcgg a
21

<210> 403
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 403
acugccccaa cggccuggau a
21

<210> 404
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 404
ggggucgaca caucuguggg a
21

<210> 405

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 405
cugccccaac ggccuggaug a
21

<210> 406
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 406
auuuccuagg guacaaggcg a
21

<210> 407
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 407
ccccugcccu ggagaguucc u
21

<210> 408
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 408
cccugcccug gagaguuccu a
21

<210> 409
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 409
cacugugacu guggccucca a
21

<210> 410
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 410
ggacugcccc aacggccugg a
21

<210> 411
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 411
gguauuuccu aggguacaag a
21

<210> 412
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 412
caccucccag aucucccuca a
21

<210> 413
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 413
ugguauuucc uaggguacaa a
21

<210> 414
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 414
guauuuccua ggguacaagg a
21

<210> 415
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 415
cuccgagggu gaguggccau a
21

<210> 416
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 416
ugccccaacg gccuggauga a
21

<210> 417
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 417
ccugcccugg agaguuccuc u
21

<210> 418
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 418
uguacccuag gaaauaccat t
21

<210> 419
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 419
uguacccuag gaaauaccag agu
23

<210> 420
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 420
uugaaggaca ccucuccagg cca
23

<210> 421
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 421
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 422
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 422

agacaagaug ccaccuccug cca
23

<210> 423
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 423
ucguaguagc ugugcaggcc cuu
23

<210> 424
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 424
gugagggaga ucugggaggu gaa
23

<210> 425
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 425
aggaaauacc agaguagcac ccc
23

<210> 426
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 426
agaucccaag uuagaccagg ggc
23

<210> 427
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 427
uguuaucacc cagcggucag cga
23

<210> 428
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 428
acuucguacu cggcccugua ggg
23

<210> 429
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 429
cauucccaga ucccaaguua gac
23

<210> 430
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 430
ccauggccac ucacccucgg agg
23

<210> 431
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 431
aguuucucuc auccaggccg uug
23

<210> 432
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 432
acggcaaauc auacuucugc cuc
23

<210> 433
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 433
ucucucaucc aggccguugg ggc
23

<210> 434
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 434
agaaugaacc agaagaagca ggu
23

<210> 435
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 435
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu
23

<210> 436
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 436
gccacacagc cuccuguucu gga
23

<210> 437
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 437
aagauccugg gagaaguggc gau
23

<210> 438
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 438
agcuaugucu uucacacugg cuu
23

<210> 439
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 439
gaauacuugu cccccugcuu ggc
23

<210> 440
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 440

aguccuugac cccaucacag gca
23

<210> 441
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 441
ugcagcuaug ucuuucacac ugg
23

<210> 442
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 442
ggccacucac ccucggagga cac
23

<210> 443
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 443
acaagaugcc accuccugcc acc
23

<210> 444
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 444
auacauggcc agucgguccc ggc
23

<210> 445
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 445
uucguacucg gcccuguagg gga
23

<210> 446
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 446
uagaccaggg gcuuccgaag cug
23

<210> 447
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 447
agaugugucg accccgaacc ugg
23

<210> 448
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 448
cccacagaug ugucgacccc gaa
23

<210> 449
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 449
acgucauaca uggccagucg guc
23

<210> 450
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 450
augugucgac cccgaaccug gag
23

<210> 451
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 451
uagcuguagc gguaacaacc cag
23

<210> 452
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 452
cagaucccaa guuagaccag ggg
23

<210> 453
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 453
uagcgguaac aacccagcgu gga
23

<210> 454
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 454
ccccacagau gugucgaccc cga
23

<210> 455
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 455
aagccauagu gcacccgcac acc
23

<210> 456
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 456
gaucccaagu uagaccaggg gcu
23

<210> 457
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 457
ugaaggacac cucuccaggc cag
23

<210> 458
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 458

uggagaauga accagaagaa gca
23

<210> 459
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 459
aauacuuguc ccccugcuug gca
23

<210> 460
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 460
gccaugcugu ccuccuggaa gca
23

<210> 461
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 461
acgcaguuuc ucucauccag gcc
23

<210> 462
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 462
uaagauccug ggagaagugg cga
23

<210> 463
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 463
uacaagccau agugcacccg cac
23

<210> 464
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 464
uuucucucau ccaggccguu ggg
23

<210> 465
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 465
ccacacagcc uccuguucug gau
23

<210> 466
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 466
uccccacaga ugugucgacc ccg
23

<210> 467
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 467
uucucaucca ggccguuggg gca
23

<210> 468
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 468
ucucauccag gccguuggggg cag
23

<210> 469
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 469
uagaggaacu cuccagggca ggg
23

<210> 470
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 470
uccacagaug ugucgacccc gaa
23

<210> 471
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 471
uccgccuugu acccuaggaa aua
23

<210> 472
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 472
uauccaggcc guuggggcag ucc
23

<210> 473
<211> 23

<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 473
ucccacagau gugucgaccc cga
23

<210> 474
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 474
ucauccaggc cguuggggca guc
23

<210> 475
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 475
ucgccuugua cccuaggaaa uac
23

<210> 476
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 476

aggaacucuc cagggcaggg guc
23

<210> 477
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 477
uaggaacucu ccagggcagg ggu
23

<210> 478
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 478
uuggaggcca cagucacagu gcu
23

<210> 479
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 479
uccaggccgu uggggcaguc cuu
23

<210> 480
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 480
ucuuguaccc uaggaaauac cag
23

<210> 481
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 481
uugagggaga ucugggaggu gaa
23

<210> 482
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 482
uuuguacccu aggaaauacc aga
23

<210> 483
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 483
uccuuguacc cuaggaaaua cca
23

<210> 484
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 484
uauggccacu cacccucgga gga
23

<210> 485
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 485
uucauccagg ccguuggggc agu
23

<210> 486
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 486
agaggaacuc uccagggcag ggg
23

<210> 487
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 487
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 488
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 488
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 489
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 489
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 490
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 490

cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 491
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 491
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 492
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 492
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 493
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 493
gguauuuccu aggguacaa
19

<210> 494
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 494
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 495
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 495
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 496
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 496
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 497
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 497
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 498
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 498
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 499
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 499
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 500
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 500
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 501
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 501
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 502
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 502
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 503
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 503
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 504
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 504

cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 505
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 505
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 506
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 506
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 507
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 507
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 508
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 508
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 509
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 509
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 510
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 510
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 511
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 511
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 512
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 512
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 513
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 513
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 514
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 514
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 515
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 515
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 516
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 516
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 517
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 517
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 518
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 518
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 519
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 519
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 520
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 520
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 521
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 521
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 522

<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 522
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 523
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> Thymidine-glycol nucleic acid (GNA) S-Isomer

<400> 523
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 524
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 524
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 525
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 525
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 526
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 526
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 527
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 527
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 528
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 528
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 529
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 529
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 530
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 530
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 531
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 531
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 532
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 532
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 533
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 533
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 534

<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 534
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 535
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 535
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 536
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 536
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 537
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 537
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 538
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 538
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 539
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 539
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 540
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 540
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 541
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 541
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 542
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 542
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 543
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 543
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 544
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 544
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 545
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 545
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 546
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 546
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 547
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 547
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 548
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 548
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 549
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 549
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 550

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 550
uuguacccua ggaaauacca g
21

<210> 551
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 551
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 552
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 552
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 553
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 553
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 554
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 554
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 555
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 555
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 556
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 556
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 557
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 557
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 558
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 558
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 559
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 559
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 560
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 560
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 561
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 561
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 562
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 562
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 563
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 563
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 564
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 564
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 565
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 565
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 566
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 566
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 567
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 567
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 568

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 568
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 569
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 569
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 570
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 570
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 571
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 571
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 572
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 572
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 573
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 573
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 574
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 574
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 575
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 575
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 576
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 576
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 577
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 577
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 578
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 578
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 579
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 579
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 580
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 580
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 581
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 581
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 582
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 582
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 583
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 583
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 584
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 584
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 585
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 585
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 586

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 586
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 587
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 587
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 588
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 588
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 589
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 589
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 590
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 590
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 591
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 591
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 592
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 592
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 593
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 593
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 594
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 594
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 595
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 595
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 596
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 596
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 597
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 597
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 598
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 598
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 599
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 599
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 600
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 600
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 601
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 601
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 602
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 602
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 603
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 603

cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 604
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 604
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 605
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 605
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 606
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 606
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 607
<211> 19
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 607
gguauuuccu aggguacaa
19

<210> 608
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 608
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 609
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 609
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 610
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 610
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 611
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 611
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 612
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 612
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 613
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 613
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 614
<211> 21
<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 614
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 615
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 615
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 616
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 616
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 617
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 617

cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 618
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 618
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 619
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 619
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 620
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 620
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 621
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 621
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 622
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 622
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 623
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 623
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 624
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 624
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 625
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 625
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 626
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 626
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 627
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 627
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 628
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 628
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 629
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 629
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 630
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 630
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 631
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 631
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 632
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 632
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 633
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 633
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 634
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 634
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 635

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 635
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 636
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 636
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 637
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> Thymidine-glycol nucleic acid (GNA) S-Isomer

<400> 637
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 638
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 638
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 639
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 639
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 640
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 640
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 641
<211> 21
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 641
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 642
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 642
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 643
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 643
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 644
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 644
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 645
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 645
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 646
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 646
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 647

<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 647
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 648
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 648
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 649
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 649
cugguauuuc cuagggtaca a
21

<210> 650
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 650
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 651
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 651
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 652
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 652
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 653
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 653
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 654
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 654
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 655
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 655
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 656
<211> 21
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 656
cugguauuuc ctaggguaca a
21

<210> 657
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 657
cugguauuuc cuaggguaca a
21

<210> 658
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 658
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 659
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 659
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 660
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 660
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 661
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 661
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 662
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 662
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 663

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 663
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 664
<211> 21
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 664
uuguacccua ggaaauacca g
21

<210> 665
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 665
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 666
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 666
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 667
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 667
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 668
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 668
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 669
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 669
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 670
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 670
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 671
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 671
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 672
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 672
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 673
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 673
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 674
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 674
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 675
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 675
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 676
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 676
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 677
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 677
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 678
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 678
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 679
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 679
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 680
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 680
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 681

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 681
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 682
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 682
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 683
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 683
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 684
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 684
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 685
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 685
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 686
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 686
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 687
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 687
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 688
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 688
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 689
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 689
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 690
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 690
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 691
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 691
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 692
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 692
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 693
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 693
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 694
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 694
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 695
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 695
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 696
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 696
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 697
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 697
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 698
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 698
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 699

<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 699
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 700
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 700
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 701
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 701
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 702
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 702
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 703
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 703
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 704
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 704
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 705
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 705
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 706
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 706
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 707
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 707
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 708
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 708
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 709
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 709
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 710
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 710
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 711
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 711
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 712
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 712
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 713
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 713
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 714
<211> 23
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 714
uuguacccua ggaaauacca gag
23

<210> 715
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 715
ugagccagac ccaguccagt t
21

<210> 716
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 716
gacccagucc agcucuggut t
21

<210> 717
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 717
cucuggugcc ugcccucugt t
21

<210> 718
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 718
gcccucuggu gcgagcugat t
21

<210> 719
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 719
ggugcgagcu gaccugagat t
21

<210> 720
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 720
ugaccugaga ugcacuucct t
21

<210> 721
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 721
ugcacuuccc uccucugugt t
21

<210> 722
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 722
cugugagcug ucucggcact t
21

<210> 723
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 723
gucucggcac ccacuugcat t
21

<210> 724
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 724
ccacuugcag ucacugccgt t
21

<210> 725
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 725
gucacugccg ccugauguut t
21

<210> 726
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 726
gccugauguu guuacucuut t
21

<210> 727
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 727
uuacucuucc acuccaaaat t
21

<210> 728
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 728
acuccaaaag gaugcccgut t
21

<210> 729
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 729
ugcccguggc cgaggcccct t
21

<210> 730

<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 730
uggccgaggc cccccaggut t
21

<210> 731
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 731
ccagguggcu ggcgggcagt t
21

<210> 732
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 732
gcgggcaggg ggacggaggt t
21

<210> 733
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 733
ggacggaggu gauggcgagt t
21

<210> 734
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 734
gugauggcga ggaagcggat t
21

<210> 735
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 735
gaagcggagc cggaggggat t
21

<210> 736
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 736
gccggagggg auguucaagt t
21

<210> 737
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 737
uguucaaggc cugugaggat t
21

<210> 738
<211> 21
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 738
cugugaggac uccaagagat t
21

<210> 739
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 739
acuccaagag aaaagcccgt t
21

<210> 740
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 740

gcccggggcu accuccgcct t
21

<210> 741
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 741
accuccgccu ggugccccut t
21

<210> 742
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 742
gccuggugcc ccuguuugut t
21

<210> 743
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 743
uguuugugcu gcuggcccut t
21

<210> 744
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 744
ugcuggcccu gcucgugcut t
21

<210> 745
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 745
gcucgugcug gcuucggcgt t
21

<210> 746
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 746
ucggcggggg ugcuacucut t
21

<210> 747
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 747
cggcgggggu gcuacucugt t
21

<210> 748
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 748
ggcgggggug cuacucuggt t
21

<210> 749
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 749
gcgggggugc uacucuggut t
21

<210> 750
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 750
cgggggugcu acucugguat t
21

<210> 751
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 751
gggggugcua cucugguaut t
21

<210> 752
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 752
gggugcuacu cugguauuut t
21

<210> 753
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 753
ggugcuacuc ugguauuuct t
21

<210> 754
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 754
gugcuacucu gguauuucct t
21

<210> 755
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 755
gcuacucugg uauuuccuat t
21

<210> 756
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 756
cuacucuggu auuuccuagt t
21

<210> 757
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 757
uacucuggua uuuccuaggt t
21

<210> 758
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 758
acucugguau uuccuagggt t
21

<210> 759
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 759
cucugguauu uccuagggut t
21

<210> 760
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 760
cugguauuuc cuaggguact t
21

<210> 761
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 761
guauuuccua ggguacaagt t
21

<210> 762
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 762
uauuuccuag gguacaaggt t
21

<210> 763
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 763
auuuccuagg guacaaggct t
21

<210> 764
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 764
uuuccuaggg uacaaggcgt t
21

<210> 765
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 765
uuccuagggu acaaggcggt t
21

<210> 766
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 766
ccuaggguac aaggcggagt t
21

<210> 767
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 767

cuaggguaca aggcggaggt t
21

<210> 768
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 768
uaggguacaa ggcggaggut t
21

<210> 769
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 769
aggguacaag gcggaggugt t
21

<210> 770
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 770
ggguacaagg cggaggugat t
21

<210> 771
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 771
gguacaaggc ggaggugaut t
21

<210> 772
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 772
guacaaggcg gaggugaugt t
21

<210> 773
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 773
uacaaggcgg aggugauggt t
21

<210> 774
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 774
acaaggcgga ggugauggut t
21

<210> 775
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 775
caaggcggag gugaugguct t
21

<210> 776
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 776
aaggcggagg ugauggucat t
21

<210> 777
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 777
aggcggaggu gauggucagt t
21

<210> 778
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 778
ugauggucag ccagguguat t
21

<210> 779
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 779
ccagguguac ucaggcagut t
21

<210> 780
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 780
gcagucugcg uguacucaat t
21

<210> 781
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 781
gcguguacuc aaucgccact t
21

<210> 782
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 782
ucgccacuuc ucccaggaut t
21

<210> 783
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 783
cucccaggau cuuacccgct t
21

<210> 784
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 784
uacccgccgg gaaucuagut t
21

<210> 785
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 785
ccgggaaucu agugccuuct t
21

<210> 786
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 786
agugccuucc gcagugaaat t
21

<210> 787
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 787
gugaaaccgc caaagcccat t
21

<210> 788
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 788
cgccaaagcc cagaagaugt t
21

<210> 789
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 789
cagaagaugc ucaaggagct t
21

<210> 790
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 790
ucaaggagcu caucaccagt t
21

<210> 791
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 791
accagcaccc gccugggaat t
21

<210> 792
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 792
gccugggaac uuacuacaat t
21

<210> 793
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 793
gaacuuacua caacuccagt t
21

<210> 794
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 794

aacuccagcu ccgucuauut t
21

<210> 795
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 795
ccgucuauuc cuuuggggat t
21

<210> 796
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 796
uuggggaggg accccucact t
21

<210> 797
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 797
ccccucaccu gcuucuucut t
21

<210> 798
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 798
cugcuucuuc ugguucauut t
21

<210> 799
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 799
cugguucauu cuccaaauct t
21

<210> 800
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 800
ucuccaaauc cccgagcact t
21

<210> 801
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 801
ccgagcaccg ccggcugaut t
21

<210> 802
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 802
ggcugaugcu gagccccgat t
21

<210> 803
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 803
ugagccccga gguggugcat t
21

<210> 804
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 804
uggugcaggc acugcuggut t
21

<210> 805
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 805
aggcacugcu gguggaggat t
21

<210> 806
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 806
guggaggagc ugcuguccat t
21

<210> 807
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 807
uguccacagu caacagcuct t
21

<210> 808
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 808
ucaacagcuc ggcugccgut t
21

<210> 809
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 809
ucggcugccg uccccuacat t
21

<210> 810
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 810
aguggacccc gagggccuat t
21

<210> 811
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 811
agggccuagu gauccuggat t
21

<210> 812
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 812
uagugauccu ggaagccagt t
21

<210> 813
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 813
aagccagugu gaaagacaut t
21

<210> 814
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 814
ugaaagacau agcugcauut t
21

<210> 815
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 815
ugcauugaau uccacgcugt t
21

<210> 816
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 816
cuacagcuac gugggccagt t
21

<210> 817
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 817
cuacgugggc cagggccagt t
21

<210> 818
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 818
agggccaggu ccuccggcut t
21

<210> 819
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 819
ccggcugaag gggccugact t
21

<210> 820
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 820
gggccugacc accuggccut t
21

<210> 821
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 821

ccaccuggcc uccagcugct t
21

<210> 822
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 822
ccagcugccu guggcaccut t
21

<210> 823
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 823
cuguggcacc ugcagggcct t
21

<210> 824
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 824
cugcagggcc ccaaggacct t
21

<210> 825
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 825
ccaaggaccu caugcucaat t
21

<210> 826
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 826
ugcucaaacu ccggcuggat t
21

<210> 827
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 827
ccggcuggag uggacgcugt t
21

<210> 828
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 828
gacgcuggca gagugccggt t
21

<210> 829
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 829
ggcagagugc cgggaccgat t
21

<210> 830
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 830
accgacuggc cauguaugat t
21

<210> 831
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 831
ccauguauga cguggccggt t
21

<210> 832
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 832
guggccgggc cccuggagat t
21

<210> 833
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 833
cccuggagaa gaggcucaut t
21

<210> 834
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 834
agaagaggcu caucaccuct t
21

<210> 835
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 835
accucggugu acggcugcat t
21

<210> 836
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 836
acggcugcag ccgccaggat t
21

<210> 837
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 837
gccgccagga gcccguggut t
21

<210> 838
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 838
agcccguggu ggagguucut t
21

<210> 839
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 839
guggagguuc uggcgucggt t
21

<210> 840
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 840
uggcgucggg ggccaucaut t
21

<210> 841
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 841
ccaucauggc ggucgucugt t
21

<210> 842
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 842
gcggucgucu ggaagaaggt t
21

<210> 843
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 843
ggaagaaggg ccugcacagt t
21

<210> 844
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 844
ccugcacagc uacuacgact t
21

<210> 845
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 845
acuacgaccc cuucgugcut t
21

<210> 846
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 846
ccuucgugcu cuccgugcat t
21

<210> 847
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 847
ccgugcagcc gguggucuut t
21

<210> 848
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 848

cgguggucuu ccaggccugt t
21

<210> 849
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 849
aggccuguga agugaaccut t
21

<210> 850
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 850
aagugaaccu gacgcuggat t
21

<210> 851
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 851
gacgcuggac aacaggcuct t
21

<210> 852
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 852
acaacaggcu cgacucccat t
21

<210> 853
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 853
acucccaggg cguccucagt t
21

<210> 854
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 854
ccccguacuu ccccagcuat t
21

<210> 855
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 855
uuccccagcu acuacucgct t
21

<210> 856
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 856
acuacucgcc ccaaacccat t
21

<210> 857
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 857
cccaaaccca cugcuccugt t
21

<210> 858
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 858
gcuccuggca ccucacggut t
21

<210> 859
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 859
accucacggu gcccucucut t
21

<210> 860
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 860
cucucuggac uacggcuugt t
21

<210> 861
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 861
gacuacggcu uggcccucut t
21

<210> 862
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 862
cccucugguu ugaugccuat t
21

<210> 863
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 863
guuugaugcc uaugcacugt t
21

<210> 864
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 864
gcacugagga ggcagaagut t
21

<210> 865
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 865
ggaggcagaa guaugauuut t
21

<210> 866
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 866
augauuugcc gugcacccat t
21

<210> 867
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 867
ugcacccagg gccaguggat t
21

<210> 868
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 868
gccaguggac gauccagaat t
21

<210> 869
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 869
ggacgaucca gaacaggagt t
21

<210> 870
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 870
acaggaggcu guguggcuut t
21

<210> 871
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 871
cuguguggcu ugcgcaucct t
21

<210> 872
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 872
ugcgcauccu gcagcccuat t
21

<210> 873
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 873
agcccuacgc cgagaggaut t
21

<210> 874
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 874
ccgagaggau ccccguggut t
21

<210> 875
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 875

ccgugguggc cacggccggt t
21

<210> 876
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 876
ccacggccgg gaucaccaut t
21

<210> 877
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 877
ggaucaccau caacuucact t
21

<210> 878
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 878
ucaacuucac cucccagaut t
21

<210> 879
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 879
cccagaucuc ccucaccggt t
21

<210> 880
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 880
cccucaccgg gcccggugut t
21

<210> 881
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 881
cccggugugc gggugcacut t
21

<210> 882
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 882
gcuuguacaa ccagucggat t
21

<210> 883
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 883
acaaccaguc ggaccccugt t
21

<210> 884
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 884
accccugccc uggagaguut t
21

<210> 885
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 885
ccuggagagu uccucuguut t
21

<210> 886
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 886
ucuguucugu gaauggacut t
21

<210> 887
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 887
gaauggacuc uguguccccut t
21

<210> 888
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 888
cuguguccccu gccugugaut t
21

<210> 889
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 889
cugccuguga uggggucaat t
21

<210> 890
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 890
ggucaaggac ugccccaact t
21

<210> 891
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 891
ugccccaacg gccuggaugt t
21

<210> 892
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 892
cggccuggau gagagaaact t
21

<210> 893
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 893
gagagaaacu gcguuugcat t
21

<210> 894
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 894
uuugcagagc cacauuccat t
21

<210> 895
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 895
gccacauucc agugcaaagt t
21

<210> 896
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 896
gugcaaagag gacagcacat t
21

<210> 897
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 897
gaggacagca caugcaucut t
21

<210> 898
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 898
gcaucucacu gcccaaggut t
21

<210> 899
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 899
gcccaagguc ugugaugggt t
21

<210> 900
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 900
ugugaugggc agccugauut t
21

<210> 901
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 901
gcagccugau ugucucaact t
21

<210> 902
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 902

gucucaacgg cagcgacgat t
21

<210> 903
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 903
gcgacgaaga gcagugccat t
21

<210> 904
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 904
agcagugcca ggaaggggut t
21

<210> 905
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 905
gaaggggugc caugugggat t
21

<210> 906
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 906
ccauguggga cauucaccut t
21

<210> 907
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 907
cauucaccuu ccagugugat t
21

<210> 908
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 908
cagugugagg accggagcut t
21

<210> 909
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 909
gaccggagcu gcgugaagat t
21

<210> 910
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 910
cugcgugaag aagcccaact t
21

<210> 911
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 911
agcccaaccc gcagugugat t
21

<210> 912
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 912
cagugugaug ggcggcccgt t
21

<210> 913
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 913
gcggcccgac ugcagggact t
21

<210> 914
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 914
cugcagggac ggcucggaut t
21

<210> 915
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 915
acggcucgga ugaggagcat t
21

<210> 916
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 916
ugaggagcac ugugacugut t
21

<210> 917
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 917
cugugacugu ggccuccagt t
21

<210> 918
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 918
gccuccaggg ccccuccagt t
21

<210> 919
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 919
ccccuccagc cgcauuguut t
21

<210> 920
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 920
ccgcauuguu gguggagcut t
21

<210> 921
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 921
guggagcugu guccuccgat t
21

<210> 922
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 922
cuccgagggu gaguggccat t
21

<210> 923
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 923
gggugagugg ccauggcagt t
21

<210> 924
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 924
auggcaggcc agccuccagt t
21

<210> 925
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 925
ccuccagguu cggggucgat t
21

<210> 926
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 926
gguucggggu cgacacauct t
21

<210> 927
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 927
acaucugugg gggggcccut t
21

<210> 928
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 928
gugggggggc ccucaucgct t
21

<210> 929
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 929

aucgcugacc gcugggugat t
21

<210> 930
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 930
accgcugggu gauaacagct t
21

<210> 931
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 931
ugauaacagc ugcccacugt t
21

<210> 932
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 932
cccacugcuu ccaggaggat t
21

<210> 933
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 933
ccaggaggac agcauggcct t
21

<210> 934
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 934
acagcauggc cuccacggut t
21

<210> 935
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 935
ccacggugcu guggaccgut t
21

<210> 936
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 936
ggaccguguu ccugggcaat t
21

<210> 937
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 937
uccugggcaa gguguggcat t
21

<210> 938
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 938
gugуggcaga acucgcgcut t
21

<210> 939
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 939
gaacucgcgc uggccuggat t
21

<210> 940
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 940
ggccuggaga gguguccuut t
21

<210> 941
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 941
agguguccuu caaggugagt t
21

<210> 942
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 942
caaggugagc cgccugcuct t
21

<210> 943
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 943
gccugcuccu gcacccguat t
21

<210> 944
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 944
gcacccguac cacgaagagt t
21

<210> 945
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 945
ccacgaagag gacagccaut t
21

<210> 946
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 946
aggacagcca ugacuacgat t
21

<210> 947
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 947
acuacgacgu ggcgcugcut t
21

<210> 948
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 948
uggcgcugcu gcagcucgat t
21

<210> 949
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 949
agcucgacca cccgguggut t
21

<210> 950
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 950
ccgguggugc gcucggccgt t
21

<210> 951
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 951
ugcgcucggc cgccgugcgt t
21

<210> 952
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 952
ccgugcgccc cgucugccut t
21

<210> 953
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 953
ccgucugccu gcccgcgcgt t
21

<210> 954
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 954
ccgcgcgcuc ccacuucuut t
21

<210> 955
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 955
cccacuucuu cgagcccggt t
21

<210> 956
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 956

gagcccggcc ugcacugcut t
21

<210> 957
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 957
ggccugcacu gcuggauuat t
21

<210> 958
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 958
uggauuacgg gcuggggcgt t
21

<210> 959
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 959
gcuggggcgc cuugcgcgat t
21

<210> 960
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 960
ugcgcgaggg cggccccaut t
21

<210> 961
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 961
agggcggccc caucagcaat t
21

<210> 962
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 962
ucagcaacgc ucugcagaat t
21

<210> 963
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 963
ugcagaaagu ggaugugcat t
21

<210> 964
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 964
aaguggaugu gcaguugaut t
21

<210> 965
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 965
gcaguugauc ccacaggact t
21

<210> 966
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 966
cacaggaccu gugcagcgat t
21

<210> 967
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 967
gcagcgaggu cuaucgcuat t
21

<210> 968
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 968
gucuaucgcu accaggugat t
21

<210> 969
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 969
ccaggugacg ccacgcaugt t
21

<210> 970
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 970
ccacgcaugc ugugugccgt t
21

<210> 971
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 971
cugugugccg gcuaccgcat t
21

<210> 972
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 972
accgcaaggg caagaaggat t
21

<210> 973
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 973
gcaagaagga ugccugucat t
21

<210> 974
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 974
gccugucagg gugacucagt t
21

<210> 975
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 975
gugacucagg ugguccgcut t
21

<210> 976
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 976
gugguccgcu ggugugcaat t
21

<210> 977
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 977
uggugugcaa ggcacucagt t
21

<210> 978
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 978
gcacucagug gccgcuggut t
21

<210> 979
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 979
gccgcugguu ccuggcgggt t
21

<210> 980
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 980
uccuggcggg gcuggucagt t
21

<210> 981
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 981
gcuggucagc uggggccugt t
21

<210> 982
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 982
gggccuggge uguggccggt t
21

<210> 983
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 983

ggcuguggcc ggccuaacut t
21

<210> 984
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 984
cuaacuacuu cggcgucuat t
21

<210> 985
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 985
cggcgucuac acccgcauct t
21

<210> 986
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 986
acacccgcau cacaggugut t
21

<210> 987
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 987
acagguguga ucagcuggat t
21

<210> 988
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 988
ucagcuggau ccagcaagut t
21

<210> 989
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 989
cagcaagugg ugaccugagt t
21

<210> 990
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 990
ugaccugagg aacugcccct t
21

<210> 991
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 991
ggaacugccc cccugcaaat t
21

<210> 992
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 992
cugcaaagca gggcccacct t
21

<210> 993
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 993
gcagggccca ccuccuggat t
21

<210> 994
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 994
ccuccuggac ucagagagct t
21

<210> 995
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 995
cucagagagc ccagggcaat t
21

<210> 996
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 996
ccagggcaac ugccaagcat t
21

<210> 997
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 997
ggacaaguau ucuggcgggt t
21

<210> 998
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 998
cuggcggggg gugggggagt t
21

<210> 999
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 999
ggguggggga gagagcaggt t
21

<210> 1000
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1000
agagagcagg cccuguggut t
21

<210> 1001
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1001
cccuguggug gcaggaggut t
21

<210> 1002
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1002
ggagguggca ucuugucuct t
21

<210> 1003
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1003
caucuugucu cgucccugat t
21

<210> 1004
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1004
cccugauguc ugcuccagut t
21

<210> 1005
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1005
cugcuccagu gauggcaggt t
21

<210> 1006
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1006
auggcaggag gauggagaat t
21

<210> 1007
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1007
ggauggagaa gugccagcat t
21

<210> 1008
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1008
ugccagcagc ugggggucat t
21

<210> 1009
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1009
agcugggggu caagacguct t
21

<210> 1010
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1010

ucaagacguc cccugaggat t
21

<210> 1011
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1011
cccugaggac ccaggcccat t
21

<210> 1012
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1012
gcccacaccc agcccuucut t
21

<210> 1013
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1013
agcccuucug ccucccaaut t
21

<210> 1014
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1014
ccucccaauu cucucuccut t
21

<210> 1015
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1015
cucucuccuc cgucccccuut t
21

<210> 1016
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1016
uccgucccccu uccuccacut t
21

<210> 1017
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1017
cuuccuccac ugcugccuat t
21

<210> 1018
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1018
cugccuaaug caaggcagut t
21

<210> 1019
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1019
gcaaggcagu ggcucagcat t
21

<210> 1020
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1020
uggcucagca gcaagaaugt t
21

<210> 1021
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1021
caagaaugcu gguucuacat t
21

<210> 1022
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1022
ugguucuaca ucccgaggat t
21

<210> 1023
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1023
cccgaggagu gucugaggut t
21

<210> 1024
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1024
gucugaggug cgccccacut t
21

<210> 1025
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1025
gccccacucu guacagaggt t
21

<210> 1026
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1026
cuguacagag gcuguuuggt t
21

<210> 1027
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1027
cuguuugggc agccuugcct t
21

<210> 1028
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1028
cuugccucca gagagcagat t
21

<210> 1029
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1029
uccagagagc agauuccagt t
21

<210> 1030
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1030
gauuccagcu ucggaagcct t
21

<210> 1031
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1031
gaauggaagg ugcucccaut t
21

<210> 1032
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1032
gugcucccau cggaggggat t
21

<210> 1033
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1033
ucggagggga cccucagagt t
21

<210> 1034
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1034
cccucagagc ccuggagact t
21

<210> 1035
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1035
gagacugcca ggugggccut t
21

<210> 1036
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1036
aggugggccu gcugccacut t
21

<210> 1037
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1037

cugccacugu aagccaaaat t
21

<210> 1038
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1038
cuguaagcca aaaggugggt t
21

<210> 1039
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1039
guggggaagu ccugacucct t
21

<210> 1040
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1040
ccugacucca ggguccuugt t
21

<210> 1041
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1041
ggguccuugc cccacccccut t
21

<210> 1042
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1042
gccccacccc ugccugccat t
21

<210> 1043
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1043
ccugccaccu gggcccucat t
21

<210> 1044
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1044
cugggcccuc acagcccagt t
21

<210> 1045
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1045
ucacagccca gacccucact t
21

<210> 1046
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1046
cucacuggga ggugagcuct t
21

<210> 1047
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1047
ggugagcuca gcugcccuut t
21

<210> 1048
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1048
uggaauaaag cugccugaut t
21

<210> 1049
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1049
cuggacuggg ucuggcucat t
21

<210> 1050
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1050
accagagcug gacuggguct t
21

<210> 1051
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1051
cagagggcag gcaccagagt t
21

<210> 1052
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1052
ucagcucgca ccagagggct t
21

<210> 1053
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1053
ucucagguca gcucgcacct t
21

<210> 1054
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1054
ggaagugcau cucaggucat t
21

<210> 1055
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1055
cacagaggag ggaagugcat t
21

<210> 1056
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1056
gugccgagac agcucacagt t
21

<210> 1057
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1057
ugcaaguggg ugccgagact t
21

<210> 1058
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1058
cggcagugac ugcaaguggt t
21

<210> 1059
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1059
aacaucaggc ggcagugact t
21

<210> 1060
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1060
aagaguaaca acaucaggct t
21

<210> 1061
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1061
uuuuggagug gaagaguaat t
21

<210> 1062
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1062
acgggcaucc uuuuggagut t
21

<210> 1063
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1063
ggggccucgg ccacgggcat t
21

<210> 1064
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1064

accuggggg ccucggccat t
21

<210> 1065
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1065
cugcccgcca gccaccuggt t
21

<210> 1066
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1066
ccuccguccc ccugcccgct t
21

<210> 1067
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1067
cucgccauca ccuccgucct t
21

<210> 1068
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1068
uccgcuuccu cgccaucact t
21

<210> 1069
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1069
uccccuccgg cuccgcuuct t
21

<210> 1070
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1070
cuugaacauc cccuccggct t
21

<210> 1071
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1071
uccucacagg ccuugaacat t
21

<210> 1072
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1072
ucucuuggag uccucacagt t
21

<210> 1073
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1073
cgggcuuuuc ucuuggagut t
21

<210> 1074
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1074
ggcggaggua gccccgggct t
21

<210> 1075
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1075
aggggcacca ggcggaggut t
21

<210> 1076
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1076
acaaacaggg gcaccaggct t
21

<210> 1077
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1077
agggccagca gcacaaacat t
21

<210> 1078
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1078
agcacgagca gggccagcat t
21

<210> 1079
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1079
cgccgaagcc agcacgagct t
21

<210> 1080
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1080
agaguagcac ccccgccgat t
21

<210> 1081
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1081
cagaguagca cccccgccgt t
21

<210> 1082
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1082
ccagaguagc acccccgcct t
21

<210> 1083
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1083
accagaguag cacccccgct t
21

<210> 1084
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1084
uaccagagua gcacccccgt t
21

<210> 1085
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1085
auaccagagu agcacccccct t
21

<210> 1086
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1086
aaauaccaga guagcaccct t
21

<210> 1087
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1087
gaaauaccag aguagcacct t
21

<210> 1088
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1088
ggaaauacca gaguagcact t
21

<210> 1089
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1089
uaggaaauac cagaguagct t
21

<210> 1090
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1090
cuaggaaaua ccagaguagt t
21

<210> 1091
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1091

ccuaggaaau accagaguat t
21

<210> 1092
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1092
cccuaggaaa uaccagagut t
21

<210> 1093
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1093
acccuaggaa auaccagagt t
21

<210> 1094
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1094
guacccuagg aaauaccagt t
21

<210> 1095
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1095
cuuguacccu aggaaauact t
21

<210> 1096
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1096
ccuuguaccc uaggaaauat t
21

<210> 1097
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1097
gccuuguacc cuaggaaaut t
21

<210> 1098
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1098
cgccuuguac ccuaggaaat t
21

<210> 1099
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1099
ccgccuugua cccuaggaat t
21

<210> 1100
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1100
cuccgccuug uacccuaggt t
21

<210> 1101
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1101
ccuccgccuu guacccuagt t
21

<210> 1102
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1102
accuccgccu uguacccuat t
21

<210> 1103
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1103
caccuccgcc uuguacccut t
21

<210> 1104
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1104
ucaccuccgc cuuguaccct t
21

<210> 1105
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1105
aucaccuccg ccuuguacct t
21

<210> 1106
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1106
caucaccucc gccuuguact t
21

<210> 1107
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1107
ccaucaccuc cgccuuguat t
21

<210> 1108
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1108
accaucaccu ccgccuugut t
21

<210> 1109
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1109
gaccaucacc uccgccuugt t
21

<210> 1110
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1110
ugaccaucac cuccgccuut t
21

<210> 1111
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1111
cugaccauca ccuccgccut t
21

<210> 1112
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1112
uacaccuggc ugaccaucat t
21

<210> 1113
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1113
acugccugag uacaccuggt t
21

<210> 1114
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1114
uugaguacac gcagacugct t
21

<210> 1115
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1115
guggcgauug aguacacgct t
21

<210> 1116
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1116
auccugggag aaguggcgat t
21

<210> 1117
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1117
gcggguaaga uccugggagt t
21

<210> 1118
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1118

acuagauucc cggcggguat t
21

<210> 1119
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1119
gaaggcacua gauucccggt t
21

<210> 1120
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1120
uuucacugcg gaaggcacut t
21

<210> 1121
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1121
ugggcuuugg cgguuucact t
21

<210> 1122
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1122
caucuucugg gcuuuggcgt t
21

<210> 1123
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1123
gcuccuugag caucuucugt t
21

<210> 1124
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1124
cuggugauga gcuccuugat t
21

<210> 1125
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1125
uucccaggcg ggugcuggut t
21

<210> 1126
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1126
uuguaguaag uucccaggct t
21

<210> 1127
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1127
cuggaguugu aguaaguuct t
21

<210> 1128
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1128
aauagacgga gcuggaguut t
21

<210> 1129
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1129
uccccaaagg aauagacggt t
21

<210> 1130
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1130
gugagggguc ccuccccaat t
21

<210> 1131
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1131
agaagaagca ggugaggggt t
21

<210> 1132
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1132
aaugaaccag aagaagcagt t
21

<210> 1133
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1133
gauuuggaga augaaccagt t
21

<210> 1134
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1134
gugcucgggg auuuggagat t
21

<210> 1135
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1135
aucagccggc ggugcucggt t
21

<210> 1136
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1136
ucggggcuca gcaucagcct t
21

<210> 1137
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1137
ugcaccaccu cggggcucat t
21

<210> 1138
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1138
accagcagug ccugcaccat t
21

<210> 1139
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1139
uccuccacca gcagugccut t
21

<210> 1140
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1140
uggacagcag cuccuccact t
21

<210> 1141
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1141
gagcuguuga cuguggacat t
21

<210> 1142
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1142
acggcagccg agcuguugat t
21

<210> 1143
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1143
uguaggggac ggcagccgat t
21

<210> 1144
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1144
uaggcccucg ggguccacut t
21

<210> 1145
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1145

uccaggauca cuaggcccut t
21

<210> 1146
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1146
cuggcuucca ggaucacuat t
21

<210> 1147
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1147
augucuuuca cacuggcuut t
21

<210> 1148
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1148
aaugcagcua ugucuuucat t
21

<210> 1149
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1149
cagcguggaa uucaaugcat t
21

<210> 1150
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1150
cuggcccacg uagcuguagt t
21

<210> 1151
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1151
cuggcccugg cccacguagt t
21

<210> 1152
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1152
agccggagga ccuggcccut t
21

<210> 1153
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1153
gucaggcccc uucagccggt t
21

<210> 1154
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1154
aggccaggug gucaggccct t
21

<210> 1155
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1155
gcagcuggag gccagguggt t
21

<210> 1156
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1156
aggugccaca ggcagcuggt t
21

<210> 1157
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1157
ggcccugcag gugccacagt t
21

<210> 1158
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1158
gguccuuggg gcccugcagt t
21

<210> 1159
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1159
uugagcauga gguccuuggt t
21

<210> 1160
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1160
uccagccgga guuugagcat t
21

<210> 1161
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1161
cagcguccac uccagccggt t
21

<210> 1162
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1162
ccggcacucu gccagcguct t
21

<210> 1163
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1163
ucggucccgg cacucugcct t
21

<210> 1164
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1164
ucauacaugg ccagucggut t
21

<210> 1165
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1165
ccggccacgu cauacauggt t
21

<210> 1166
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1166
ucuccagggg cccggccact t
21

<210> 1167
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1167
augagccucu ucuccagggt t
21

<210> 1168
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1168
gaggugauga gccucuucut t
21

<210> 1169
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1169
ugcagccgua caccgaggut t
21

<210> 1170
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1170
uccuggcggc ugcagccgut t
21

<210> 1171
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1171
accacgggcu ccuggcggct t
21

<210> 1172
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1172

agaaccucca ccacgggcut t
21

<210> 1173
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1173
ccgacgccag aaccuccact t
21

<210> 1174
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1174
augauggccc ccgacgccat t
21

<210> 1175
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1175
cagacgaccg ccaugauggt t
21

<210> 1176
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1176
ccuucuucca gacgaccgct t
21

<210> 1177
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1177
cugugcaggc ccuucuucct t
21

<210> 1178
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1178
gucguaguag cugugcaggt t
21

<210> 1179
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1179
agcacgaagg ggucguagut t
21

<210> 1180
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1180
ugcacggaga gcacgaaggt t
21

<210> 1181
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1181
aagaccaccg gcugcacggt t
21

<210> 1182
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1182
caggccugga agaccaccgt t
21

<210> 1183
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1183
agguucacuu cacaggccut t
21

<210> 1184
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1184
uccagcguca gguucacuut t
21

<210> 1185
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1185
gagccuguug uccagcguct t
21

<210> 1186
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1186
ugggagucga gccuguugut t
21

<210> 1187
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1187
cugaggacgc ccugggagut t
21

<210> 1188
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1188
uagcugggga aguacggggt t
21

<210> 1189
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1189
gcgaguagua gcuggggaat t
21

<210> 1190
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1190
uggguuuggg gcgaguagut t
21

<210> 1191
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1191
caggagcagu ggguuugggt t
21

<210> 1192
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1192
accgugaggu gccaggagct t
21

<210> 1193
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1193
agagagggca ccgugaggut t
21

<210> 1194
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1194
caagccguag uccagagagt t
21

<210> 1195
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1195
agagggccaa gccguaguct t
21

<210> 1196
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1196
uaggcaucaa accagagggt t
21

<210> 1197
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1197
cagugcauag gcaucaaact t
21

<210> 1198
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1198
acuucugccu ccucagugct t
21

<210> 1199
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1199

aaaucauacu ucugccucct t
21

<210> 1200
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1200
ugggugcacg gcaaaucaut t
21

<210> 1201
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1201
uccacuggcc cugggugcat t
21

<210> 1202
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1202
uucuggaucg uccacuggct t
21

<210> 1203
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1203
cuccuguucu ggaucgucct t
21

<210> 1204
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1204
aagccacaca gccuccugut t
21

<210> 1205
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1205
ggaugcgcaa gccacacagt t
21

<210> 1206
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1206
uagggcugca ggaugcgcat t
21

<210> 1207
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1207
auccucucgg cguagggcut t
21

<210> 1208
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1208
accacgggga uccucucggt t
21

<210> 1209
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1209
ccggccgugg ccaccacggt t
21

<210> 1210
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1210
auggugaucc cggccguggt t
21

<210> 1211
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1211
gugaaguuga uggugaucct t
21

<210> 1212
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1212
aucugggagg ugaaguugat t
21

<210> 1213
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1213
ccggugaggg agaucugggt t
21

<210> 1214
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1214
acaccgggcc cggugagggt t
21

<210> 1215
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1215
agugcacccg cacaccgggt t
21

<210> 1216
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1216
uccgacuggu uguacaagct t
21

<210> 1217
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1217
cagggguccg acugguugut t
21

<210> 1218
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1218
aacucuccag ggcaggggut t
21

<210> 1219
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1219
aacagaggaa cucuccaggt t
21

<210> 1220
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1220
aguccauuca cagaacagat t
21

<210> 1221
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1221
agggacacag aguccauuct t
21

<210> 1222
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1222
aucacaggca gggacacagt t
21

<210> 1223
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1223
uugaccccau cacaggcagt t
21

<210> 1224
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1224
guuggggcag uccuugacct t
21

<210> 1225
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1225
cauccaggcc guuggggcat t
21

<210> 1226
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1226

guuucucuca uccaggccgt t
21

<210> 1227
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1227
ugcaaacgca guuucucuct t
21

<210> 1228
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1228
uggaaugugg cucugcaaat t
21

<210> 1229
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1229
cuuugcacug gaauguggct t
21

<210> 1230
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1230
ugugcugucc ucuuugcact t
21

<210> 1231
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1231
agaugcaugu gcuguccuct t
21

<210> 1232
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1232
accuugggca gugagaugct t
21

<210> 1233
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1233
cccaucacag accuugggct t
21

<210> 1234
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1234
aaucaggcug cccaucacat t
21

<210> 1235
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1235
guugagacaa ucaggcugct t
21

<210> 1236
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1236
ucgucgcugc cguugagact t
21

<210> 1237
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1237
uggcacugcu cuucgucgct t
21

<210> 1238
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1238
accccuuccu ggcacugcut t
21

<210> 1239
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1239
ucccacaugg caccccuuct t
21

<210> 1240
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1240
aggugaaugu cccacauggt t
21

<210> 1241
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1241
ucacacugga aggugaaugt t
21

<210> 1242
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1242
agcuccgguc cucacacugt t
21

<210> 1243
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1243
ucuucacgca gcuccgguct t
21

<210> 1244
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1244
guugggcuuc uucacgcagt t
21

<210> 1245
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1245
ucacacugcg gguuggggcut t
21

<210> 1246
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1246
cgggccgccc aucacacugt t
21

<210> 1247
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1247
gucccugcag ucgggccgct t
21

<210> 1248
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1248
auccgagccg ucccugcagt t
21

<210> 1249
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1249
ugcuccucau ccgagccgut t
21

<210> 1250
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1250
acagucacag ugcuccucat t
21

<210> 1251
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1251
cuggaggcca cagucacagt t
21

<210> 1252
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1252
cuggaggggc ccuggaggct t
21

<210> 1253
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1253

aacaaugcgg cuggaggggt t
21

<210> 1254
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1254
agcuccacca acaaugcggt t
21

<210> 1255
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1255
ucggaggaca cagcuccact t
21

<210> 1256
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1256
uggccacuca cccucggagt t
21

<210> 1257
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1257
cugccauggc cacucaccct t
21

<210> 1258
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1258
cuggaggcug gccugccaut t
21

<210> 1259
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1259
ucgacccga accuggaggt t
21

<210> 1260
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1260
gaugugucga ccccgaacct t
21

<210> 1261
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1261
agggcccccc cacagaugut t
21

<210> 1262
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1262
gcgaugaggg ccccccccact t
21

<210> 1263
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1263
ucacccagcg gucagcgaut t
21

<210> 1264
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1264
gcuguuauca cccagcggut t
21

<210> 1265
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1265
cagugggcag cuguuaucat t
21

<210> 1266
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1266
uccuccugga agcagugggt t
21

<210> 1267
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1267
ggccaugcug uccuccuggt t
21

<210> 1268
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1268
accguggagg ccaugcugut t
21

<210> 1269
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1269
acgguccaca gcaccguggt t
21

<210> 1270
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1270
uugcccagga acacggucct t
21

<210> 1271
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1271
ugccacaccu ugcccaggat t
21

<210> 1272
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1272
agcgcgaguu cugccacact t
21

<210> 1273
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1273
uccaggccag cgcgaguuct t
21

<210> 1274
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1274
aaggacaccu cuccaggcct t
21

<210> 1275
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1275
cucaccuuga aggacaccut t
21

<210> 1276
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1276
gagcaggcgg cucaccuugt t
21

<210> 1277
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1277
uacgggugca ggagcaggct t
21

<210> 1278
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1278
cucuucgugg uacgggugct t
21

<210> 1279
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1279
auggcugucc ucuucguggt t
21

<210> 1280
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1280

ucguagucau ggcuguccut t
21

<210> 1281
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1281
agcagcgcca cgucguagut t
21

<210> 1282
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1282
ucgagcugca gcagcgccat t
21

<210> 1283
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1283
accaccgggu ggucgagcut t
21

<210> 1284
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1284
cggccgagcg caccaccggt t
21

<210> 1285
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1285
cgcacggcgg ccgagcgcat t
21

<210> 1286
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1286
aggcagacgg ggcgcacggt t
21

<210> 1287
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1287
cgcgcgggca ggcagacggt t
21

<210> 1288
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1288
aagaaguggg agcgcgcggt t
21

<210> 1289
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1289
ccgggcucga agaagugggt t
21

<210> 1290
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1290
agcagugcag gccgggcuct t
21

<210> 1291
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1291
uaauccagca gugcaggcct t
21

<210> 1292
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1292
cgccccagcc cguaauccat t
21

<210> 1293
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1293
ucgcgcaagg cgccccagct t
21

<210> 1294
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1294
auggggccgc ccucgcgcat t
21

<210> 1295
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1295
uugcugaugg ggccgcccut t
21

<210> 1296
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1296
uucugcagag cguugcugat t
21

<210> 1297
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1297
ugcacaucca cuuucugcat t
21

<210> 1298
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1298
aucaacugca cauccacuut t
21

<210> 1299
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1299
guccuguggg aucaacugct t
21

<210> 1300
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1300
ucgcugcaca gguccugugt t
21

<210> 1301
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1301
uagcgauaga ccucgcugct t
21

<210> 1302
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1302
ucaccuggua gcgauagact t
21

<210> 1303
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1303
caugcguggc gucaccuggt t
21

<210> 1304
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1304
cggcacacag caugcguggt t
21

<210> 1305
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1305
ugcgguagcc ggcacacagt t
21

<210> 1306
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1306
uccuucuugc ccuugcggut t
21

<210> 1307
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1307

ugacaggcau ccuucuugct t
21

<210> 1308
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1308
cugagucacc cugacaggct t
21

<210> 1309
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1309
agcggaccac cugagucact t
21

<210> 1310
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1310
uugcacacca gcggaccact t
21

<210> 1311
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1311
cugagugccu ugcacaccat t
21

<210> 1312
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1312
accagcggcc acugagugct t
21

<210> 1313
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1313
cccgccagga accagcggct t
21

<210> 1314
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1314
cugaccagcc ccgccaggat t
21

<210> 1315
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1315
caggccccag cugaccagct t
21

<210> 1316
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1316
ccggccacag cccaggccct t
21

<210> 1317
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1317
aguuaggccg gccacagcct t
21

<210> 1318
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1318
uagacgccga aguaguuagt t
21

<210> 1319
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1319
gaugcgggug uagacgccgt t
21

<210> 1320
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1320
acaccuguga ugcgggugut t
21

<210> 1321
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1321
uccagcugau cacaccugut t
21

<210> 1322
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1322
acuugcugga uccagcugat t
21

<210> 1323
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1323
cucaggucac cacuugcugt t
21

<210> 1324
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1324
ggggcaguuc cucaggucat t
21

<210> 1325
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1325
uuugcagggg ggcaguucct t
21

<210> 1326
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1326
ggugggcccu gcuuugcagt t
21

<210> 1327
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1327
uccaggaggu gggcccugct t
21

<210> 1328
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1328
gcucucugag uccaggaggt t
21

<210> 1329
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1329
uugcccuggg cucucugagt t
21

<210> 1330
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1330
ugcuuggcag uugcccuggt t
21

<210> 1331
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1331
cccgccagaa uacuugucct t
21

<210> 1332
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1332
cucccccacc ccccgccagt t
21

<210> 1333
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1333
ccugcucucu cccccaccct t
21

<210> 1334
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1334

accacagggc cugcucucut t
21

<210> 1335
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1335
accuccugcc accacagggt t
21

<210> 1336
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1336
gagacaagau gccaccucct t
21

<210> 1337
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1337
ucagggacga gacaagaugt t
21

<210> 1338
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1338
acuggagcag acaucagggt t
21

<210> 1339
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1339
ccugccauca cuggagcagt t
21

<210> 1340
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1340
uucuccaucc uccugccaut t
21

<210> 1341
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1341
ugcuggcacu ucuccaucct t
21

<210> 1342
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1342
ugacccccag cugcuggcat t
21

<210> 1343
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1343
gacgucuuga cccccagcut t
21

<210> 1344
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1344
uccucagggg acgucuugat t
21

<210> 1345
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1345
ugggccuggg uccucagggt t
21

<210> 1346
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1346
agaagggcug gguguggggct t
21

<210> 1347
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1347
auugggaggc agaagggcut t
21

<210> 1348
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1348
aggagagaga auugggaggt t
21

<210> 1349
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1349
aaggggacgg aggagagagt t
21

<210> 1350
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1350
aguggaggaa ggggacggat t
21

<210> 1351
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1351
uaggcagcag uggaggaagt t
21

<210> 1352
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1352
acugccuugc auuaggcagt t
21

<210> 1353
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1353
ugcugagcca cugccuugct t
21

<210> 1354
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1354
cauucuugcu gcugagccat t
21

<210> 1355
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1355
uguagaacca gcauucuugt t
21

<210> 1356
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1356
uccucgggau guagaaccat t
21

<210> 1357
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1357
accucagaca cuccucgggt t
21

<210> 1358
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1358
agugggcgc accucagact t
21

<210> 1359
<211> 21

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1359
ccucuguaca gagugggget t
21

<210> 1360
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1360
ccaaacagcc ucuguacagt t
21

<210> 1361
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1361

ggcaaggcug cccaaacagt t
21

<210> 1362
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1362
ucugcucucu ggaggcaagt t
21

<210> 1363
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1363
cuggaaucug cucucuggat t
21

<210> 1364
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1364
ggcuuccgaa gcuggaauct t
21

<210> 1365
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1365
augggagcac cuuccauuct t
21

<210> 1366
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1366
uccccuccga ugggagcact t
21

<210> 1367
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1367
cucugagggu ccccuccgat t
21

<210> 1368
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1368
gucuccaggg cucugagggt t
21

<210> 1369
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1369
aggcccaccu ggcagucuct t
21

<210> 1370
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1370
aguggcagca ggcccaccut t
21

<210> 1371
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1371
uuuuggcuua caguggcagt t
21

<210> 1372
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1372
cccaccuuuu ggcuuacagt t
21

<210> 1373
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1373
ggagucagga cuucccccact t
21

<210> 1374
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1374
caaggacccu ggagucaggt t
21

<210> 1375
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1375
aggggugggg caaggaccct t
21

<210> 1376
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1376
uggcaggcag ggguggggct t
21

<210> 1377
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1377
ugagggccca gguggcaggt t
21

<210> 1378
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1378
cugggcugug agggcccagt t
21

<210> 1379
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1379
gugagggucu gggcugugat t
21

<210> 1380
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1380
gagcucaccu cccagugagt t
21

<210> 1381
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1381
aagggcagcu gagcucacct t
21

<210> 1382
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1382
aucaggcagc uuuauuccat t
21