(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0057073
(43) 공개일자 2025년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *C07H 21/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/1137 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7011783(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년09월18일
심사청구일자 2025년04월10일
(62) 원출원 특허 10-2021-7011204
원출원일자(국제) 2019년09월18일
심사청구일자 2022년09월16일
(85) 번역문제출일자 2025년04월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/051743
(87) 국제공개번호 WO 2020/061200
국제공개일자 2020년03월26일
(30) 우선권주장
62/733,152 2018년09월19일 미국(US)

(71) 출원인
아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아주 92010 칼스바드 2855 가젤 코트
(72) 발명자
프라이어, 수잔, 엠.
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855 아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드 내
부이, 후인-호아
미국 92010 캘리포니아주 칼스바드 가젤 코트 2855 아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드 내
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **PNPLA3 발현의 조절제**

(57) 요 약

본 구현예는 PNPLA3 발현을 억제하는 데 유용한 방법, 화합물 및 조성물을 제공하며, 이는 PNPLA3과 연관된 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 데 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
C07H 21/00 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/3341 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

SEQ ID NO: 1089의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결기, 적어도 하나의 변형된 당 및 적어도 하나의 변형된 핵염기로부터 선택된 적어도 하나의 변형을 포함하는 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제2항에 있어서, 변형된 당이 바이사이클릭 당인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 바이사이클릭 당이 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-$(CH_2)_2$-O-2' (ENA); 및 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (cEt)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제2항에 있어서, 변형된 당이 2'-O-메톡시에틸인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제2항에 있어서, 변형된 핵염기가 5-메틸시토신인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드가

연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

여기서 갭 세그먼트가 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트에 바로 인접하여 이들 사이에 위치하고, 각각의 윙 세그먼트의 각각의 뉴클레오시드는 변형된 당을 포함하는 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 컨쥬게이트 기를 추가로 포함하는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 컨쥬게이트 기가 1 내지 3개의 GalNAc 리간드를 포함하는 GalNAc 클러스터를 포함하는 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

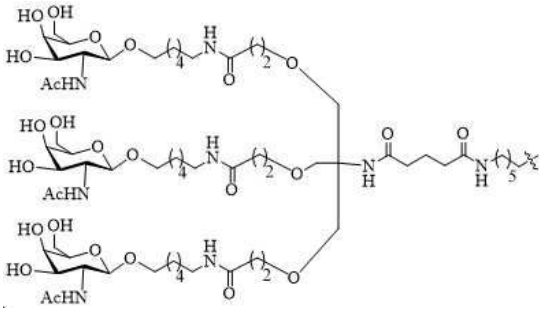
청구항 11

제9항에 있어서, 컨쥬게이트 기가 변형된 올리고뉴클레오티드의 5'-말단에서 변형된 올리고뉴클레오티드에 부착

된 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제10항에 있어서, 컨쥬게이트 기가



인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염이 나트륨 염인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염이 칼륨 염인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 치료법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, PNPLA3과 연관된 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, PNPLA3과 연관된 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 질병이 간 질병, NAFLD, 간 지방증, 비알코올성 지방간염 (NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염 (ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증, 또는 원발성 경화성 담관염인 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **서열 목록**

[0002] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 서열 목록은 480 kb 크기의 2018년 9월 13일에 생성된 BIOL0317USLSEQ_ST25.txt라는 제목의 파일로 제공된다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 그의 전체내용이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 발명의 구현예는 세포 또는 동물에서 PNPLA3(파타틴 유사 포스포리파제 도메인 함유 3; 가설 단백질 dJ796I17.1; 아디포뉴트린(adiponutrin); DJ796I17.1) 발현을 억제하기 위해, 그리고 특정 예에서 PNPLA3 단백질의 양을 감소시키기 위해 유용한 방법, 화합물 및 조성물을 제공하며, 이는 PNPLA3과 연관된 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위해 유용할 수 있다.

배 경 기 술

[0005] 비-알코올성 지방간 질병(NAFLD)은 지방증으로부터 비알코올성 지방간염(NASH) 및 경화증까지의 범위의 간 질병을 포괄한다. NAFLD는 상당한 알코올 섭취, 지방생성(steatogenic) 약제 또는 유전성 장애의 부재 하에서, 중량 기준 5%를 초과하는 간 내의 지방 축적으로 정의된다(문헌[Kotronen et al, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2008, 28: 27-38]).

[0006] 비-알코올성 지방간염(NASH)은 염증 및 간 손상의 징후를 갖는 NAFLD이다. NASH는 조직학적으로 거대수포성 지방증, 간세포 벌루닝(ballooning) 및 간소엽 염증성 침윤물에 의해 정의된다(문헌[Sanyal, Hepatol. Res. 2011. 41: 670-4]). NASH는 일반 인구의 2 내지 3%에게 영향을 미치는 것으로 추정된다. 다른 병적이상, 예컨대 비만 또는 당뇨병의 존재 하에, 추정되는 유병률은 각각 7% 및 62%로 증가한다(문헌[Hashimoto et al, J. Gastroenterol. 2011. 46(1): 63-69]).

[0007] PNPLA3은 ER 내에서 그리고 지질 소적 상에서 발현되는 파타틴-유사 포스포리파제 도메인-함유 과의 481개 아미노산 구성원이다. 인간에서, PNPLA3은 간에서 고도로 발현되는 반면, 지방 조직 발현은 5배 더 적다(문헌[Huang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010. 107: 7892-7]).

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 본원에 제공되는 특정 구현예는 세포 및 동물에서 PNPLA3 mRNA의 양 또는 활성을 감소시키기 위한, 그리고 특정 구현예에서는 PNPLA3 단백질의 양을 감소시키기 위한 화합물 및 방법이다. 특정 구현예에서, 동물은 간 질병을 갖는다. 특정 구현예에서, 질병은 NASH이다. 특정 구현예에서, 질병은 NAFLD이다. 특정 구현예에서, 질병은 간 지방증이다. 특정 구현예에서, 질병은 간 경화증이다. 특정 구현예에서, 질병은 간세포 암종이다. 특정 구현예에서, 질병은 알코올성 간 질병이다. 특정 구현예에서, 질병은 알코올성 지방간염(ASH)이다. 특정 구현예에서, 질병은 HCV 간염이다. 특정 구현예에서, 질병은 만성 간염이다. 특정 구현예에서, 질병은 유전성 혈색소증이다. 특정 구현예에서, 질병은 원발 경화성 담관염이다. 본원에 제공되는 특정 화합물은 동물에서 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 감소시키는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

[0009] 본원에 제공되는 특정 구현예는 PNPLA3 발현을 억제하기 위해 유용한 강력한 내약성 화합물 및 조성물에 관한 것이며, 이는 간 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하거나 그의 진행을 둔화시키기에 유용할 수 있다. 본원에 제공되는 특정 구현예는 공개적으로 개시된 화합물보다 더 강력하거나, 더 큰 치료적 가치를 갖는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 상기 일반적 설명 및 하기의 상세한 설명 둘 모두는 단지 예시적이고 설명을 위한 것으로, 청구되는 바와 같이 구현예를 제한하지 않음이 이해되어야 한다. 본원에서, 단수의 사용은 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 복수를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"의 사용은 달리 언급하지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대, "포함하다" 및 "포함된"의 사용은 제한하는 것이 아니다.

[0011] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 구성적 목적을 위한 것으로, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어선 안된다. 특허, 특허 출원, 논문, 서적, 보고서, 및 GenBank 및 NCBI 참조 서열 기록을 포함하나 이에 제한되지는 않는 본 출원에 인용된 모든 문서 또는 문서의 일부는 본원에서 논의된 문서의 일부뿐만 아니라 그들의 전체

내용이 참조로서 본원에 명백히 포함된다.

[0012] 본원에 포함된 실시예에서 각각의 SEQ ID NO에 기재된 서열은 당 모이어티, 뉴클레오시드간 연결기 또는 핵염기에 대한 임의의 변형과 독립적인 것이 이해된다. 이와 같이, SEQ ID NO에 의해 정의된 화합물은 독립적으로 당 모이어티, 뉴클레오시드간 연결기 또는 핵염기에 대한 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. ION 번호에 의해 기재된 화합물은 핵염기 서열, 화학적 변형 및 모티프의 조합을 나타낸다.

[0013] *정의*

[0014] 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0015] "2'-데옥시뉴클레오시드"는 천연 발생 데옥시리보핵산(DNA)에서 발견되는 바와 같이, 2'-H(H) 푸라노실 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 특정 구현예에서, 2'-데옥시뉴클레오시드는 변형된 핵염기를 포함할 수 있거나, RNA 핵염기(우라실)를 포함할 수 있다.

[0016] "2'-O-메톡시에틸"(또한, 2'-MOE)은 리보실 고리의 2'-OH 기를 대신하는 2'-O(CH_2)$_2$-OCH_3)을 지칭한다. 2'-O-메톡시에틸 변형된 당은 변형된 당이다.

[0017] "2'-MOE 뉴클레오시드"(또한, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오시드)는 2'-MOE 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0018] "2'-치환된 뉴클레오시드" 또는 "2-변형된 뉴클레오시드"는 2'-치환된 또는 2'-변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 당 모이어티와 관련하여 본원에서 사용되는 "2'-치환된" 또는 "2-변형된"은 H 또는 OH 이외의 적어도 하나의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 의미한다.

[0019] "3' 표적 부위"는 특정 화합물의 가장 3' 의 뉴클레오티드에 상보적인 표적 핵산의 뉴클레오티드를 지칭한다.

[0020] "5' 표적 부위"는 특정 화합물의 가장 5' 의 뉴클레오티드에 상보적인 표적 핵산의 뉴클레오티드를 지칭한다.

[0021] "5-메틸시토신"은 5 위치에 부착된 메틸기를 갖는 시토신을 의미한다.

[0022] "약"은 값의 ±10% 이내를 의미한다. 예를 들어, "화합물이 PNPLA3의 약 70% 억제에 영향을 미쳤다"라고 언급되는 경우, PNPLA3 수준이 60% 내지 80%의 범위 내에서 억제되는 것을 암시한다.

[0023] "투여" 또는 "투여하는"은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 이의 의도된 기능을 수행하기 위해 개체에 도입하는 경로를 나타낸다. 이용될 수 있는 투여 경로의 예는 비경구 투여, 예컨대, 피하, 정맥내 또는 근내 주사 또는 주입을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0024] "동시에 투여되는" 또는 "동시-투여"는 둘 모두의 약리학적 효과가 환자에서 나타나는 임의의 방식으로 2개 이상의 화합물을 투여하는 것을 의미한다. 동시 투여는 둘 모두의 화합물이 단일의 약제학적 조성물에서, 동일한 투여형으로, 동일한 투여 경로에 의해, 또는 동시에 투여되는 것을 요구하지 않는다. 둘 모두의 화합물의 효과는 그들 자체가 동시에 나타날 필요는 없다. 효과는 일정 기간 동안 중첩될 필요가 있을 뿐이며, 동일한 시간에 걸쳐 있을 필요는 없다. 동시 투여(concomitant administration) 또는 동시-투여(co-administration)는 병행적인 또는 순차적인 투여를 포괄한다.

[0025] "개선"은 연관된 질병, 장애 또는 질환의 적어도 하나의 지표, 징후 또는 증상의 개선 또는 완화를 지칭한다. 특정 구현예에서, 개선은 질환 또는 질병의 하나 이상의 지표의 중증도 또는 진행의 지연 또는 둔화를 포함한다. 지표의 진행 또는 중증도는 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있는 주관적인 또는 객관적인 척도에 의해 결정될 수 있다.

[0026] "동물"은 인간, 또는 마우스, 랫트, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 및 원숭이 및 침팬지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-인간 영장류를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-인간 동물을 나타낸다.

[0027] "안티센스 활성"은 안티센스 화합물의 이의 표적 핵산으로의 하이브리드화에 기여할 수 있는 임의의 검출 가능한 및/또는 측정 가능한 활성을 의미한다. 특정 구현예에서, 안티센스 활성은 표적에 대한 안티센스 화합물의 부재 하에서의 표적 핵산 수준 또는 표적 단백질 수준에 비한 표적 핵산 또는 상기 표적 핵산에 의해 인코딩된 단백질의 양 또는 발현의 감소이다.

[0028] "안티센스 화합물"은 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 하나 이상의 추가 특징부, 예컨대, 컨쥬게이트 기 또는 말단 기를 포함하는 화합물을 의미한다. 안티센스 화합물의 예는 단일-가닥 및 이중-가닥 화합물, 예컨대, 올리

고뉴클레오티드, 리보자임, siRNA, shRNA, ssRNA, 및 점유-기반 화합물을 포함한다.

[0029] "안티센스 억제"는 안티센스 화합물의 부재 하에서의 표적 핵산 수준에 비한 표적 핵산에 상보적인 안티센스 화합물의 존재 하에서의 표적 핵산 수준의 감소를 의미한다.

[0030] "안티센스 메커니즘"은 화합물과 표적 핵산의 하이브리드화를 수반하는 모든 이들 메커니즘이며, 하이브리드화의 결과 또는 효과는, 예를 들어, 전사 또는 스플라이싱을 수반하는 세포 기구의 동시의 스톨링(stalling)과 함께 표적 점유 또는 표적 분해이다.

[0031] "안티센스 올리고뉴클레오티드"는 표적 핵산 또는 그의 영역 또는 세그먼트에 상보적인 핵염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산 또는 그의 영역 또는 세그먼트에 특이적으로 하이브리드화 가능하다.

[0032] "바이사이클릭 뉴클레오시드" 또는 "BNA"는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. "바이사이클릭 당" 또는 "바이사이클릭 당 모이어티"는 2개의 고리를 포함하는 변형된 당 모이어티를 의미하며, 제2 고리는 제1 고리 내의 원자 중 2개를 연결하는 브릿지를 통해 형성됨으로써, 바이사이클릭 구조를 형성한다. 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티의 제1 고리는 푸라노실 모이어티이다. 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티는 푸라노실 모이어티를 포함하지 않는다.

[0033] "분지 기"는 적어도 3개의 기에 공유적 연결기를 형성할 수 있는 적어도 3개의 위치를 갖는 원자의 기를 의미한다. 특정 구현예에서, 분지 기는 컨쥬게이트 링커 및/또는 절단 가능한 모이어티를 통해 올리고뉴클레오티드에 테더링된 리간드(tethered ligand)를 연결하기 위한 복수의 반응 부위를 제공한다.

[0034] "세포-표적화 모이어티"는 특정 세포 유형 또는 특정 세포 유형들에 결합할 수 있는 컨쥬게이트 기 또는 컨쥬게이트 기의 부분을 의미한다.

[0035] "cEt" 또는 "구속된 에틸"은 리보실 바이사이클릭 당 모이어티를 의미하며, 여기서, 바이사이클릭 당의 제2 고리는 4'-탄소 및 2'-탄소를 연결하는 브릿지를 통해 형성되며, 여기서, 브릿지는 식: 4'-CH(CH_3)-O-2'을 가지며, 브릿지의 메틸 기는 *S* 입체형태로 존재한다.

[0036] "cEt 뉴클레오시드"는 cEt 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0037] 화합물에서의 "화학적 변형"은 이러한 단위의 원래의 상태에 비한, 화합물 내의 임의의 단위의 화학 반응을 통한 치환 또는 변화를 기재한다. "변형된 뉴클레오시드"는 독립적으로 변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오시드를 의미한다. "변형된 올리고뉴클레오티드"는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결기, 변형된 당 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 의미한다.

[0038] "화학적으로 별개의 영역"은 동일한 화합물의 또 다른 영역과 어떤 측면에서 화학적으로 상이한 화합물의 영역을 나타낸다. 예를 들어, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오티드를 갖는 영역은 2'-O-메톡시에틸 변형이 없는 뉴클레오티드를 갖는 영역과 화학적으로 별개이다.

[0039] "키메라 안티센스 화합물"은 적어도 2개의 화학적으로 별개의 영역을 갖는 안티센스 화합물을 의미하며, 각각의 위치는 복수의 서브유닛을 갖는다.

[0040] "절단 가능한 결합"은 분할될 수 있는 임의의 화학 결합을 의미한다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 결합은 아미드, 폴리아미드, 에스테르, 에테르, 포스포디에스테르의 하나 또는 둘 모두의 에스테르, 포스페이트 에스테르, 카바메이트, 디-술피드 또는 펩티드로부터 선택된다.

[0041] "절단 가능한 모이어티"는 생리학적 조건 하에, 예를 들어, 세포, 동물 또는 인간 내측에서 절단되는 결합 또는 원자의 기를 의미한다.

[0042] 올리고뉴클레오티드와 관련하여 "상보적인"은 상기 올리고뉴클레오티드 또는 그의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열이, 2개의 핵염기 서열이 반대 방향으로 정렬되는 경우에 또 다른 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 또는 그의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열과 일치하는 것을 의미한다. 본원에 기재된 바와 같은 핵염기 일치 또는 상보적 핵염기는 달리 명시되지 않는 한 하기의 쌍으로 제한된다: 아데닌(A) 및 티민(T), 아데닌(A) 및 우라실(U), 시토신(C) 및 구아닌(G), 및 5-메틸 시토신(^{m}C) 및 구아닌(G). 상보적 올리고뉴클레오티드 및/또는 핵산은 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 상보성을 가질 필요는 없으며, 하나 이상의 핵염기 불일치를 포함할 수 있다. 대조적으로, 올리고뉴클레오티드와 관련하여 "완전히 상보적" 또는 "100% 상보적"은 상기 올리고뉴클레오티드가 어떠

한 핵염기 불일치 없이 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 일치를 갖는 것을 의미한다.

[0043] "컨쥬게이트 기"는 올리고뉴클레오티드에 부착되는 원자의 기를 의미한다. 컨쥬게이트 기는 컨쥬게이트 모이어티, 및 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 부착시키는 컨쥬게이트 링커를 포함한다.

[0044] "컨쥬게이트 링커"는 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시키는 적어도 하나의 결합을 포함하는 원자의 기를 의미한다.

[0045] "컨쥬게이트 모이어티"는 컨쥬게이트 링커를 통하여 올리고뉴클레오티드에 부착되는 원자의 기를 의미한다.

[0046] 올리고뉴클레오티드의 맥락에서 "인접"은 서로 바로 인접한 뉴클레오시드, 핵염기, 당 모이어티 또는 뉴클레오시드간 연결기를 지칭한다. 예를 들어, "인접 핵염기"는 서열에서 서로 바로 인접한 핵염기를 의미한다.

[0047] "설계하는" 또는 "설계된"은 선택된 핵산 분자와 특이적으로 하이브리드화되는 화합물을 설계하는 과정을 나타낸다.

[0048] "희석제"는, 약리학적 활성을 결여하지만, 약제학적으로 필요하거나 요망되는 조성물 중의 성분을 의미한다. 예를 들어, 주입되는 조성물 중 희석제는 액체, 예를 들어, 식염수 용액일 수 있다.

[0049] "상이하게 변형된"은 변형의 부재를 포함하는, 서로 상이한 화학적 변형 또는 화학적 치환기를 의미한다. 따라서, 예를 들어, MOE 뉴클레오시드 및 변형되지 않은 DNA 뉴클레오시드는 DNA 뉴클레오시드가 변형되지 않더라도 "상이하게 변형"된다. 마찬가지로, DNA 및 RNA는 둘 모두가 천연 발생의 변형되지 않은 뉴클레오시드인데도 "상이하게 변형"된다. 동일하나, 상이한 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드는 상이하게 변형되지 않는다. 예를 들어, 2'-OMe 변형된 당 및 변형되지 않은 아데닌 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드 및 2'-OMe 변형된 당 및 변형되지 않은 티민 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드는 상이하게 변형되지 않는다.

[0050] "용량"은 단일 투여, 또는 특정 기간에 제공되는 화합물 또는 약제학적 제제의 특정 양을 의미한다. 특정 구현예에서, 용량은 2회 이상의 볼루스, 정제, 또는 주사로 투여될 수 있다. 예를 들어, 피하 투여가 요구되는 특정 구현예에서, 원하는 용량은 단일 주사에 의해 용이하게 수용되지 않는 부피를 필요로 할 수 있다. 이러한 구현예에서, 원하는 용량을 달성하기 위해 2회 이상의 주사를 이용할 수 있다. 특정 구현예에서, 용량은 개체에서 주사 부위 반응을 최소화하기 위해 2회 이상의 주사로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물 또는 약제학적 제제는 연장된 기간에 걸쳐 또는 연속적으로 주입에 의해 투여된다. 용량은 시간, 일, 주 또는 개월 당 약제학적 제제의 양으로 언급될 수 있다.

[0051] "투여 요법"은 하나 이상의 원하는 효과를 달성하도록 설계된 용량의 조합이다.

[0052] "이중-가닥 안티센스 화합물"은 서로 상보적이고 듀플렉스를 형성하는 2개의 올리고머 화합물을 포함하는 안티센스 화합물을 의미하며, 2개의 상기 올리고머 화합물 중 하나는 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0053] "유효량"은 화합물을 필요로 하는 개체에서 원하는 생리학적 결과를 유발하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 유효량은 치료될 개체의 건강 및 신체 질환, 치료될 개체의 분류학적 그룹, 조성물의 제형, 개체의 의학적 질환의 평가, 및 다른 관련 요인에 따라 개체마다 가변적일 수 있다.

[0054] "효능"은 원하는 효과를 생성하는 능력을 의미한다.

[0055] "발현"은 유전자의 코딩된 정보가 세포 내에 존재하고 세포 내에서 작동하는 구조로 전환되는 모든 기능을 포함한다. 상기 구조는 전사 및 번역의 생성물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0056] "갭머"는 RNase H 절단을 지지하는 복수의 뉴클레오시드를 갖는 내부 영역이 하나 이상의 뉴클레오시드를 갖는 외부 영역 사이에 위치되는 올리고뉴클레오티드를 의미하며, 내부 영역을 포함하는 뉴클레오시드는 외부 영역을 포함하는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드들과 화학적으로 구별된다. 내부 영역은 "갭"으로 언급될 수 있으며, 외부 영역은 "윙"으로 언급될 수 있다.

[0057] "하이브리드화"는 올리고뉴클레오티드 및/또는 핵산의 어닐링을 의미한다. 특정 메커니즘에 제한되지 않지만, 가장 흔한 하이브리드화의 메커니즘은 상보적인 핵염기 사이의 수소 결합을 포함하며, 이는 왓슨-크릭, 후그스틴 또는 역 후그스틴 수소 결합일 수 있다. 특정 구현예에서, 상보적 핵산 분자는 안티센스 화합물 및 핵산 표적을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 상보적 핵산 분자는 올리고뉴클레오티드 및 핵산 표적을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0058] "바로 인접한"은 동일 종류의 바로 인접한 요소들 사이에 개재하는 요소가 없음(예를 들어, 바로 인접한 핵염기

사이에 개재하는 핵염기가 없음)을 의미한다.

[0059] "개체"는 치료 또는 치료법을 위해 선택된 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다.

[0060] "발현 또는 활성을 억제하는"은 미처리 또는 대조군 시료에서의 활성의 발현에 비한 발현 또는 활성의 감소 또는 차단을 나타내며, 반드시 발현 또는 활성의 완전한 제거를 나타내지는 않는다.

[0061] "뉴클레오시드간 연결기"는 올리고뉴클레오티드 내의 인접한 뉴클레오시드 사이에서 공유적 연결기를 형성하는 기 또는 결합을 의미한다. "변형된 뉴클레오시드간 연결기"는 천연 발생의 포스페이트 뉴클레오시드간 연결기가 아닌 임의의 뉴클레오시드간 연결기를 의미한다. 비-포스페이트 연결기는 본원에서 변형된 뉴클레오시드간 연결기로 언급된다.

[0062] "연장된 올리고뉴클레오티드"는 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 모체 올리고뉴클레오티드에 비해 하나 이상의 추가 뉴클레오시드를 갖는 올리고뉴클레오티드이다.

[0063] "연결된 뉴클레오시드"는 뉴클레오시드간 연결기에 의해 함께 연결된 인접한 뉴클레오시드를 의미한다.

[0064] "링커-뉴클레오시드"는 올리고뉴클레오티드를 컨쥬게이트 모이어티에 연결시키는 뉴클레오시드를 의미한다. 링커-뉴클레오시드는 화합물의 컨쥬게이트 링커 내에 위치한다. 링커-뉴클레오시드는 이들이 올리고뉴클레오티드와 인접하더라도, 화합물의 올리고뉴클레오티드 부분의 일부인 것으로 간주되지 않는다.

[0065] "불일치" 또는 "비-상보적"은 제1 및 제2 올리고뉴클레오티드가 정렬되는 경우 제2 올리고뉴클레오티드 또는 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 상보적이지 않은 제1 올리고뉴클레오티드의 핵염기를 의미한다. 예를 들어, 보편적 핵염기, 이노신, 및 하이포잔틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는 핵염기는 적어도 하나의 핵염기와 하이브리드화될 수 있으나, 그것이 하이브리드화되는 핵염기와 관련하여 여전히 불일치하거나 비-상보적이다. 또 다른 예로서, 제1 및 제2 올리고뉴클레오티드가 정렬되는 경우 제2 올리고뉴클레오티드 또는 표적 핵산의 상응하는 핵염기에 하이브리드화될 수 없는 제1 올리고뉴클레오티드의 핵염기는 불일치 또는 비-상보적 핵염기이다.

[0066] "조절하는"은 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 특징을 변화시키거나 조정하는 것을 나타낸다. 예를 들어, PNPLA3 RNA를 조절하는 것은 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 PNPLA3 RNA 및/또는 PNPLA3 단백질의 수준을 증가시키거나 감소시키는 것을 의미할 수 있다. "조절자"는 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 변화를 초래한다. 예를 들어, PNPLA3 화합물은 세포, 조직, 기관 또는 유기체에서 PNPLA3 RNA 및/또는 PNPLA3 단백질의 양을 감소시키는 조절자일 수 있다.

[0067] "MOE"는 메톡시에틸을 의미한다.

[0068] "단량체"는 올리고머의 단일 유닛을 나타낸다. 단량체는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0069] "모티프"는 올리고뉴클레오티드에서 변형되지 않은 및/또는 변형된 당 모이어티, 핵염기 및/또는 뉴클레오시드간 연결기의 패턴을 의미한다.

[0070] "천연" 또는 "천연 발생"은 천연에서 발견되는 것을 의미한다.

[0071] "비-바이사이클릭 변형된 당" 또는 "비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티"는 변형, 예컨대, 제2 고리를 형성하도록 당의 2개의 원자 사이에 브릿지를 형성하지 않는 치환기를 포함하는 변형된 당 모이어티를 의미한다.

[0072] "핵산"은 단량체 뉴클레오티드로 구성된 분자를 나타낸다. 핵산은 리보핵산(RNA), 데옥시리보핵산(DNA), 단일-가닥 핵산, 및 이중-가닥 핵산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0073] "핵염기"는 또 다른 핵산의 염기와 쌍을 이룰 수 있는 헤테로사이클릭 모이어티를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "천연 발생 핵염기"는 아데닌(A), 티민(T), 시토신(C), 우라실(U) 및 구아닌(G)이다. "변형된 핵염기"는 화학적으로 변형된 천연 발생 핵염기이다. "보편적 염기" 또는 "보편적 핵염기"는 천연 발생 핵염기 및 변형된 핵염기 이외의 핵염기이며, 임의의 핵염기와 쌍을 이룰 수 있다.

[0074] "핵염기 서열"은 임의의 당 또는 뉴클레오시드간 연결기와 독립적인 핵산 또는 올리고뉴클레오티드 내의 인접 핵염기의 순서를 의미한다.

[0075] "뉴클레오시드"는 핵염기 및 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 핵염기 및 당 모이어티는 각각 독립적으로 변형되지 않거나 변형된다. "변형된 뉴클레오시드"는 변형된 핵염기 및/또는 변형된 당 모이어티를 포함하

는 뉴클레오시드를 의미한다. 변형된 뉴클레오시드는 핵염기가 결여된 무염기 뉴클레오시드를 포함한다.

[0076] "올리고머 화합물"은 단일의 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 하나 이상의 추가 특징부, 예컨대, 컨쥬게이트기 또는 말단 기를 포함하는 화합물을 의미한다.

[0077] "올리고뉴클레오티드"는 각각이 서로 독립적으로 변형되거나 변형되지 않을 수 있는 연결된 뉴클레오시드의 중합체를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 올리고뉴클레오티드는 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. "변형된 올리고뉴클레오티드"는 적어도 하나의 당, 핵염기 또는 뉴클레오시드간 연결기가 변형되는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. "변형되지 않은 올리고뉴클레오티드"는 임의의 당, 핵염기 또는 뉴클레오시드간 변형을 포함하지 않는 올리고뉴클레오티드를 의미한다.

[0078] "모체 올리고뉴클레오티드"는 유사한 서열이나 상이한 길이, 모티프 및/또는 화학적 성질을 갖는 더 많은 올리고뉴클레오티드에 대한 설계의 기초로서 서열이 사용되는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 새로 설계된 올리고뉴클레오티드는 모체 올리고뉴클레오티드와 동일하거나 중복되는 서열을 가질 수 있다.

[0079] "비경구 투여"는 주사 또는 주입을 통한 투여를 의미한다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근내 투여, 동맥내 투여, 복막내 투여, 또는 두개내 투여, 예를 들어, 수막강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.

[0080] "약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제"는 개체에게 투여하는 데 사용하기에 적합한 임의의 물질을 의미한다. 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 멸균 수용액, 예컨대, PBS 또는 주사용수일 수 있다.

[0081] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물, 예컨대, 올리고머 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 생리학적 및 약제학적으로 허용 가능한 염, 즉, 모체 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고, 원하지 않는 독성 효과를 부여하지 않는 염을 의미한다.

[0082] "약제학적 제제"는 개체에게 투여되는 경우 치료적 이익을 제공하는 화합물을 의미한다.

[0083] "약제학적 조성물"은 개체에게 투여하기에 적합한 물질의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 또는 그의 염 및 멸균 수용액을 포함할 수 있다.

[0084] "포스포로티오에이트 연결기"는 비-브릿징 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체된 변형된 포스페이트 연결기를 의미한다. 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기는 변형된 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0085] "인 모이어티"는 인 원자를 포함하는 원자의 기를 의미한다. 특정 구현예에서, 인 모이어티는 모노-, 디-, 또는 트리-포스페이트, 또는 포스포로티오에이트를 포함한다.

[0086] "부분"은 핵산의 정의된 수의 인접(즉, 연결된) 핵염기를 의미한다. 특정 구현예에서, 부분은 표적 핵산의 정의된 수의 인접 핵염기이다. 특정 구현예에서, 부분은 올리고머 화합물의 정의된 수의 인접 핵염기이다.

[0087] "예방한다"는 수분 내지 영구적인 기간 동안 질병, 장애 또는 질환의 발병, 발생 또는 진행을 지연시키거나 방지하는 것을 지칭한다.

[0088] "전구약물"은 개체에게 투여되는 경우 신체 또는 그의 세포 내에서 또 다른 형태로 대사되는, 신체의 외측에서의 화합물의 형태를 의미한다. 특정 구현예에서, 대사된 형태는 화합물(예를 들어, 약물)의 활성, 또는 더욱 활성인 형태이다. 전형적으로, 신체 내의 전구약물의 전환은 세포 또는 조직에 존재하는 효소(들)(예를 들어, 내인성 또는 바이러스 효소) 또는 화학물질(들)의 작용에 의해 및/또는 생리학적 조건에 의해 촉진된다.

[0089] "감소시킨다"는 더 작은 정도, 크기, 양 또는 수로 줄이는 것을 의미한다.

[0090] "RefSeq No."는 서열이 특정 표적 전사물(예를 들어, 표적 유전자)에 대한 것임을 나타내도록 서열에 지정된 문자와 수의 독특한 조합이다. 이러한 서열 및 표적 유전자에 관한 정보(집합적으로, 유전자 기록)는 유전자 서열 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 유전 서열 데이터베이스는 NCBI 참조 서열 데이터베이스(NCBI Reference Sequence database), GenBank, 유럽 뉴클레오티드 아카이브(European Nucleotide Archive) 및 일본의 DNA 데이터 은행(DNA Data Bank of Japan)을 포함한다(마지막 3개는 국제 뉴클레오티드 서열 데이터베이스 협력기구(International Nucleotide Sequence Database Collaboration) 또는 INSDC를 형성함).

[0091] "영역"은 적어도 하나의 확인 가능한 구조, 기능, 또는 특징을 갖는 표적 핵산의 부분으로 정의된다.

[0092] "RNAi 화합물"은 표적 핵산 및/또는 표적 핵산에 의해 인코딩된 단백질을 조절하도록, 적어도 부분적으로 RISC 또는 Ago2를 통해 작용하고, RNase H를 통해서는 작용하지 않는 안티센스 화합물을 의미한다. RNAi 화합물은 이중-가닥 siRNA, 단일-가닥 RNA(ssRNA), 및 마이크로RNA, 예를 들어, 마이크로RNA 모방체를 포함하나, 이에 제한

되지는 않는다.

[0093] "세그먼트"는 핵산 내의 영역의 더 작은 부분 또는 하위-부분으로 정의된다.

[0094] "부작용"은 원하는 효과가 아닌 치료로 인한 생리학적 질병 및/또는 질환을 의미한다. 특정 구현예에서, 부작용은 주사 부위 반응, 간 기능 검사 이상, 신장 기능 이상, 간 독성, 신장 독성, 중추신경계 이상, 근육병증, 및 권태를 포함한다. 예를 들어, 혈청 중 증가된 아미노트랜스퍼라제 수준은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 증가된 빌리루빈은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다.

[0095] 화합물과 관련하여 "단일-가닥"은 화합물이 단지 하나의 올리고뉴클레오티드를 갖는 것을 의미한다. "자기-상보적"은 적어도 부분적으로 그 자체에 하이브리드화되는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 화합물의 올리고뉴클레오티드가 자기-상보적인 하나의 올리고뉴클레오티드로 이루어진 화합물은 단일-가닥 화합물이다. 단일-가닥 화합물은 상보적 화합물에 결합하여 듀플렉스를 형성할 수 있다.

[0096] "부위"는 표적 핵산 내의 독특한 핵염기 위치로 정의된다.

[0097] "특이적으로 하이브리드화 가능한"은 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이에 충분한 정도의 상보성을 가져 비-표적 핵산에 대해 최소의 효과를 나타내거나 효과를 나타내지 않으면서 원하는 효과를 유도하는 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 특정 구현예에서, 특이적 하이브리드화는 생리학적 조건 하에서 발생한다.

[0098] 표적 핵산과 관련하여 "특이적으로 억제"하는 것은 비-표적 핵산에 대해 더 적은 효과를 나타내거나, 최소의 효과를 나타내거나, 효과를 나타내지 않으면서 표적 핵산의 발현을 감소시키거나 차단하는 것을 의미한다. 감소는 반드시 표적 핵산 발현의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

[0099] "표준 세포 검정"은 실시예에 기재된 검정(들) 및 그의 타당한 변형을 의미한다.

[0100] "표준 생체 내 실험"은 실시예(들)에 기재된 절차(들) 및 그의 타당한 변형을 의미한다.

[0101] 동일한 분자식의 분자의 집단의 맥락에서 "입체무작위 키랄 중심"은 무작위 입체화학적 입체형태를 갖는 키랄 중심을 의미한다. 예를 들어, 입체무작위 키랄 중심을 포함하는 분자의 집단에서, 입체무작위 키랄 중심의 (*S*) 입체형태를 갖는 분자의 수는 입체무작위 키랄 중심의 (*R*) 입체형태를 갖는 분자의 수와 동일할 수 있으나 반드시 그러한 것은 아니다. 키랄 중심의 입체화학적 입체형태는 입체화학적 입체형태를 제어하도록 설계되지 않은 합성 방법의 결과인 경우, 무작위인 것으로 간주된다. 특정 구현예에서, 입체무작위 키랄 중심은 입체무작위 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0102] "당 모이어티"는 변형되지 않은 당 모이어티 또는 변형된 당 모이어티를 의미한다. "변형되지 않은 당 모이어티" 또는 "변형되지 않은 당"은 RNA에서 발견되는 바와 같은 2'-OH(H) 리보실 모이어티("변형되지 않은 RNA 당 모이어티"), 또는 DNA에서 발견되는 바와 같은 2'-H(H) 모이어티("변형되지 않은 DNA 당 모이어티")를 의미한다. "변형된 당 모이어티" 또는 "변형된 당"은 변형된 푸라노실 당 모이어티 또는 당 대용물을 의미한다. "변형된 푸라노실 당 모이어티"는 변형되지 않은 당 모이어티의 적어도 하나의 수소 또는 하이드록실 대신에 비-수소 치환기를 포함하는 푸라노실 당을 의미한다. 특정 구현예에서, 변형된 푸라노실 당 모이어티는 2'-치환된 당 모이어티이다. 이러한 변형된 푸라노실 당 모이어티는 바이사이클릭 당 및 비-바이사이클릭 당을 포함한다.

[0103] "당 대용물"은 핵염기를 올리고뉴클레오티드 내의 또 다른 기, 예컨대, 뉴클레오시드간 연결기, 컨쥬게이트 기, 또는 말단 기에 연결시킬 수 있는 푸라노실 모이어티 이외의 것을 갖는 변형된 당 모어이티를 의미한다. 당 대용물을 포함하는 변형된 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드 내의 하나 이상의 위치 내로 혼입될 수 있으며, 이러한 올리고뉴클레오티드는 상보적 화합물 또는 핵산에 하이브리드화될 수 있다.

[0104] "상승작용" 또는 "상승작용시킨다"는 동일한 용량의 단독의 각 성분의 효과를 더한 것보다 더 큰 조합물의 효과를 지칭한다.

[0105] "PNPLA3"은 PNPLA3의 임의의 핵산 또는 단백질을 의미한다. "PNPLA3 핵산"은 PNPLA3을 인코딩하는 임의의 핵산을 의미한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, PNPLA3 핵산은 PNPLA3을 인코딩하는 DNA 서열, PNPLA3을 인코딩하는 DNA(인트론 및 엑손을 포함하는 게놈 DNA 포함)로부터 전사되는 RNA 서열 및, PNPLA3을 인코딩하는 mRNA 서열을 포함한다. "PNPLA3 mRNA"는 PNPLA3 단백질을 인코딩하는 mRNA를 의미한다. 표적은 대문자 또는 소문자로 언급될 수 있다.

[0106] "PNPLA3 특이적 억제제"는 분자 수준에서 PNPLA3 RNA 및/또는 PNPLA3 단백질 발현 또는 활성을 특이적으로 억제할 수 있는 임의의 제제를 지칭한다. 예를 들어, PNPLA3 특이적 억제제는 PNPLA3 RNA 및/또는 PNPLA3 단백질의

발현을 억제할 수 있는 핵산(안티센스 화합물 포함), 펩티드, 항체, 소분자 및 다른 제제를 포함한다.

[0107] "표적 유전자"는 표적을 인코딩하는 유전자를 나타낸다.

[0108] "표적화하는"은 요망되는 효과를 유도하기 위한 표적 핵산으로의 화합물의 특이적인 하이브리드화를 의미한다.

[0109] "표적 핵산", "표적 RNA", "표적 RNA 전사물" 및 "핵산 표적"은 모두 본원에 기재된 화합물에 의해 표적화될 수 있는 핵산을 의미한다.

[0110] "표적 영역"은 하나 이상의 화합물이 표적화하는 표적 핵산의 부분을 의미한다.

[0111] "표적 세그먼트"는 화합물이 표적화하는 표적 핵산의 뉴클레오티드의 서열을 의미한다. "5' 표적 부위"는 표적 세그먼트의 가장 5’의 뉴클레오티드를 나타낸다. "3' 표적 부위"는 표적 세그먼트의 가장 3’의 뉴클레오티드를 나타낸다.

[0112] "말단 기"는 올리고뉴클레오티드의 말단에 공유적으로 연결되는 화학기 또는 원자의 기를 의미한다.

[0113] "치료적 유효량"은 개체에게 치료적 이익을 제공하는 화합물, 약제학적 제제, 또는 조성물의 양을 의미한다.

[0114] "치료하다"는 동물에서 질병, 장애, 또는 질환의 변경 또는 개선을 가져오기 위해 동물에게 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 나타낸다.

[0115] *특정 구현예*

[0116] 특정 구현예는 PNPLA3(PNPLA3) 발현을 억제하기 위한 방법, 화합물 및 조성물을 제공한다.

[0117] 특정 구현예는 PNPLA3 핵산에 표적화된 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, PNPLA3 핵산은 RefSeq 또는 GENBANK 수탁 번호 NM_025225.2(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 1로 개시됨); 뉴클레오티드 43921001 내지 43954500의 트렁케이션된 NC_000022.11(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 2로 개시됨); AK123806.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 3으로 개시됨); BQ686328.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 4로 개시됨); BF762711.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 5로 개시됨); DA290491.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 6으로 개시됨)에 기재된 서열; 및 SEQ ID No 7, 8, 9 및 10으로 열거된 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일-가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥이다.

[0118] 특정 구현예에서, 화합물은 16개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다.

[0119] 특정 구현예는 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일-가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다.

[0120] 특정 구현예는 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일-가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥이다.

[0121] 특정 구현예는 SEQ ID NO: 2의 핵염기 5567 내지 5642, 5644 내지 5731, 5567 내지 5731, 5567 내지 5620, 13697 내지 13733, 20553 내지 20676, 20664 내지 20824, 20553 내지 20824 및 25844 내지 25912 내에서 상보적인 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물을 제공하며, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 2와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일-가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다.

[0122] 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3 핵산의 뉴클레오티드 5567 내지 5620을 표적화한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 2의 핵염기 서열을 갖는 PNPLA3 핵산의 뉴클레오티드 5567 내지 5642, 5644 내지 5731, 5567 내지 5731, 5567 내지 5620 이내를 표적화한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 2의 핵염기 서열을 갖는 PNPLA3 핵산의 뉴클레오티드 5567 내지 5642, 5644 내지 5731, 5567 내지 5731, 5567 내지 5620 내의 동일한

길이 부분과 상보적인 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 핵염기 부분을 갖는다. 특정 구현예에서, 이들 화합물은 안티센스 화합물, 올리고머 화합물 또는 올리고뉴클레오티드이다.

[0123] 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다.

[0124] 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다.

[0125] 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0126] 특정 구현예에서, PNPLA3에 표적화된 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 하기 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 스크리닝한 2,384개 초과의 화합물 중에, ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 및 975612가 상위 선도 화합물로서 나타났다.

[0127] 특정 구현예에서, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 것은 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결기, 적어도 하나의 변형된 당 및/또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함한다.

[0128] 특정 구현예에서, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 것은 적어도 하나의 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 당은 2'-O-메톡시에틸기를 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 당은 바이사이클릭 당, 예컨대 4'-CH(CH3)-O-2' 기, 4'-CH2-O-2' 기 또는 4'-(CH2)2-O-2' 기이다.

[0129] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다.

[0130] 특정 구현예에서, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 것은 적어도 하나의 변형된 핵염기, 예컨대 5-메틸시토신을 포함한다.

[0131] 특정 구현예에서, 상기 변형된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 것은

[0132] 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

[0133] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

[0134] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

[0135] 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트 사이에 위치하며, 각각의 윙 세그먼트의 각 뉴클레오시드는 변형된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나에 열거된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나에 열거된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나에 열거된 서열로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 16개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다.

[0136] 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나에 열거된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 핵염기 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나, 이로 이루어지며, 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0137] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

[0138] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

[0139] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

[0140] 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트 사이에 위치하며, 각각의 윙 세그먼트의 각 뉴클레오시드는

cEt 당을 포함하며; 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이며, 각각의 시토신은 5-메틸 시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다.

[0141] 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어지며, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연결된 뉴클레오시드 길이이며, SEQ ID NO: 1089의 서열로 이루어지며, 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0142] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

[0143] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

[0144] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

[0145] 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트 사이에 위치하며, 각각의 윙 세그먼트의 각 뉴클레오시드는 cEt 당을 포함하며; 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이며; 각각의 시토신은 5-메틸 시토신이다.

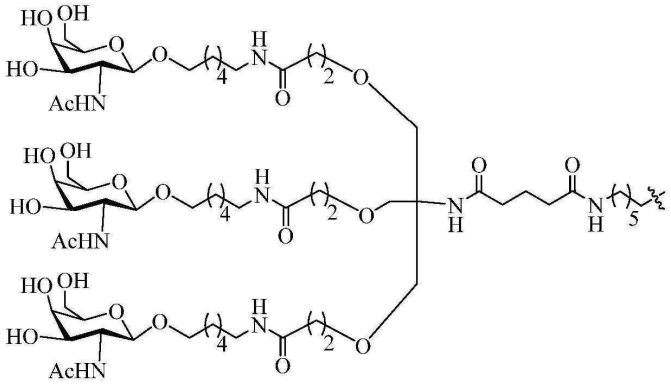
[0146] 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드 및 컨쥬게이트 기로 이루어지며, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연결된 뉴클레오시드 길이이며, SEQ ID NO: 1089의 서열로 이루어지며, 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0147] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

[0148] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

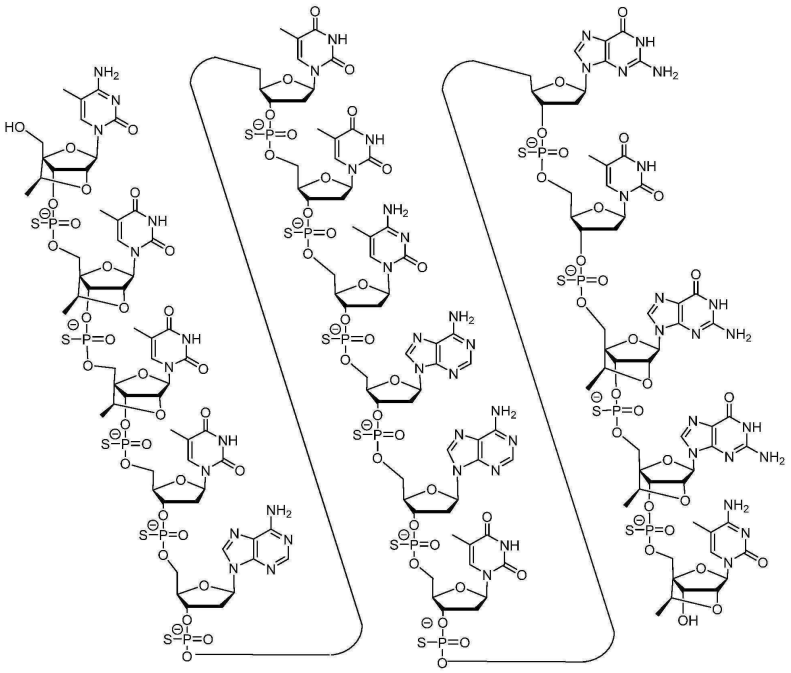
[0149] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

[0150] 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트 사이에 위치하며, 각각의 윙 세그먼트의 각 뉴클레오시드는 cEt 당을 포함하며; 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이며; 각각의 시토신은 5-메틸 시토신이며; 컨쥬게이트 기는 변형된 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 위치하며,

[0151] 

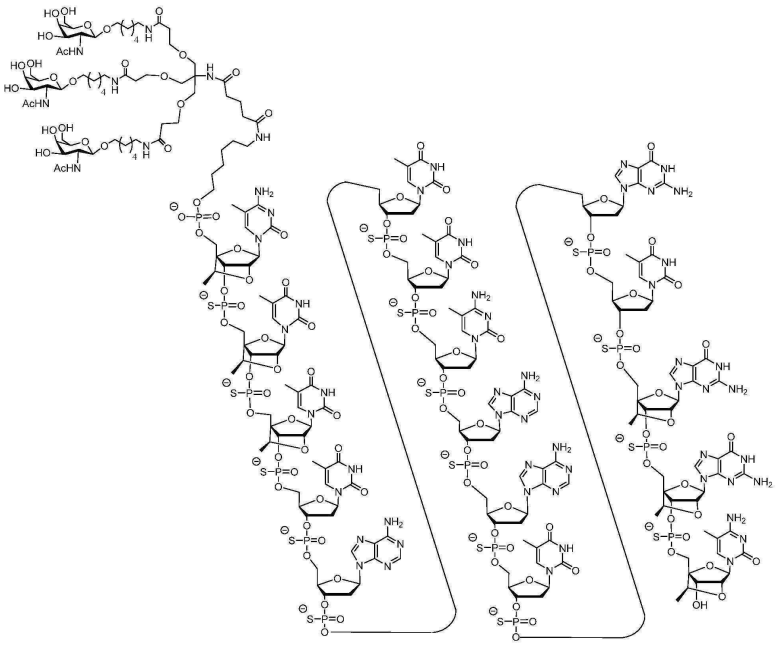
이다.

[0152] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 916333 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:



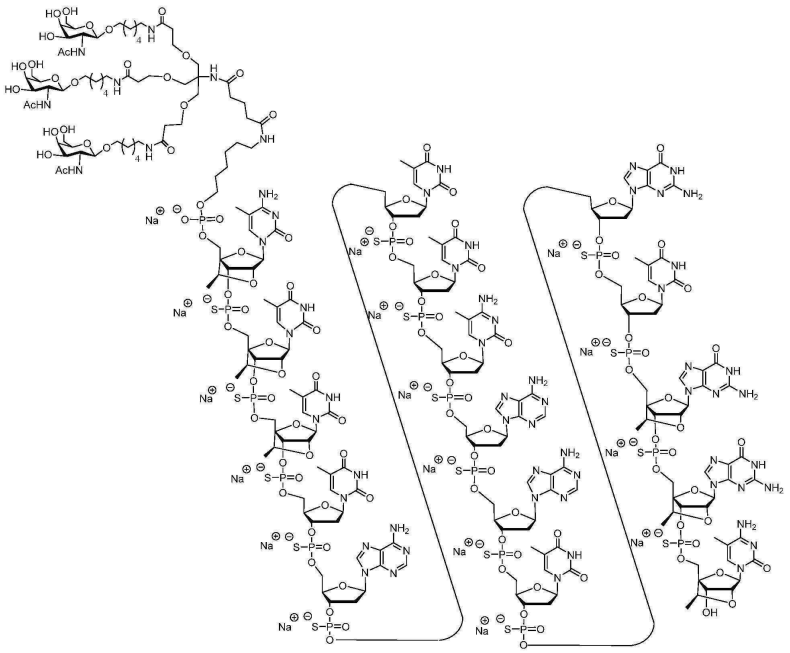
[0153] .

[0154] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 975616 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

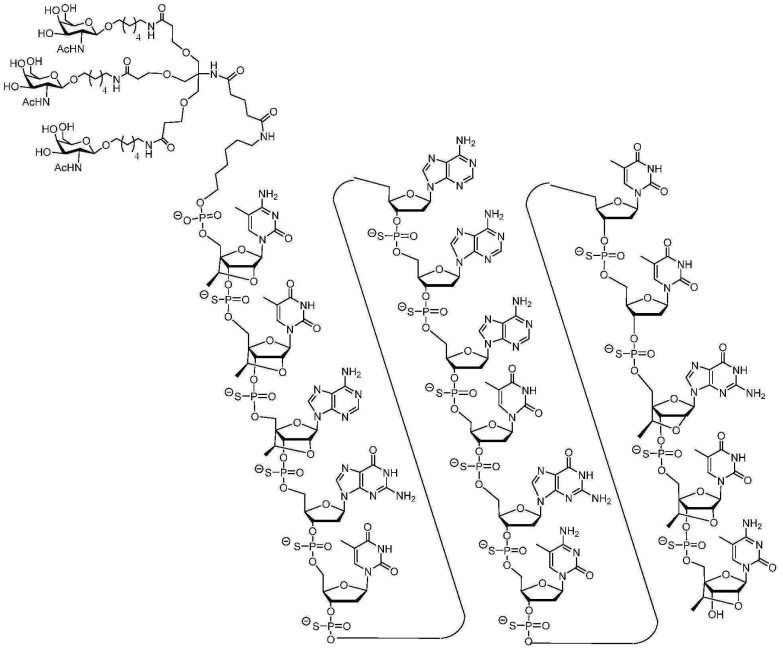


[0155] .

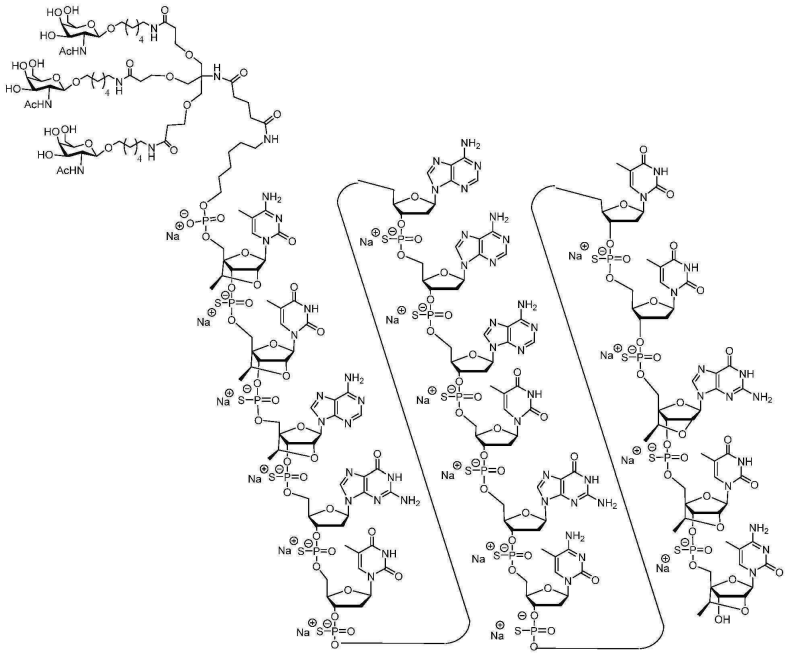
[0156] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 975616의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0157] 
.

[0158] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 975613 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

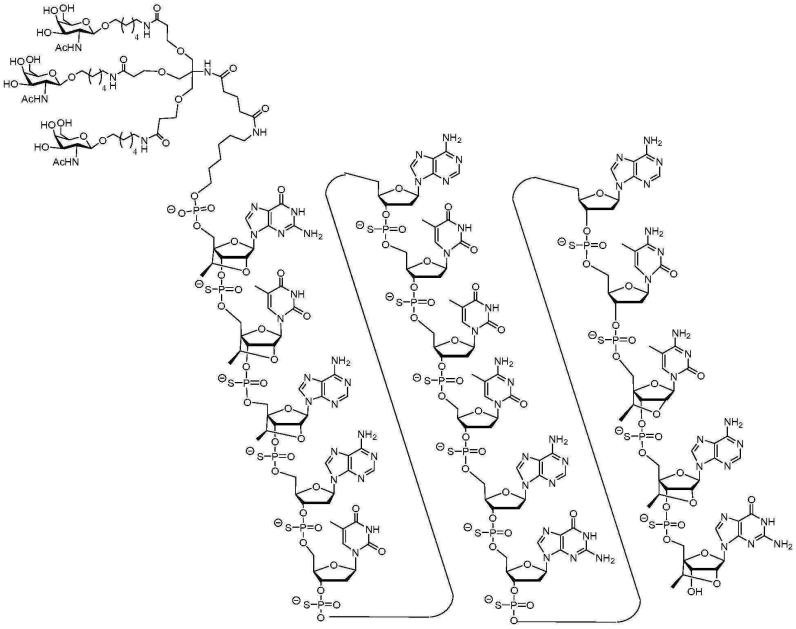
[0159] 
.

[0160] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 975613의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:



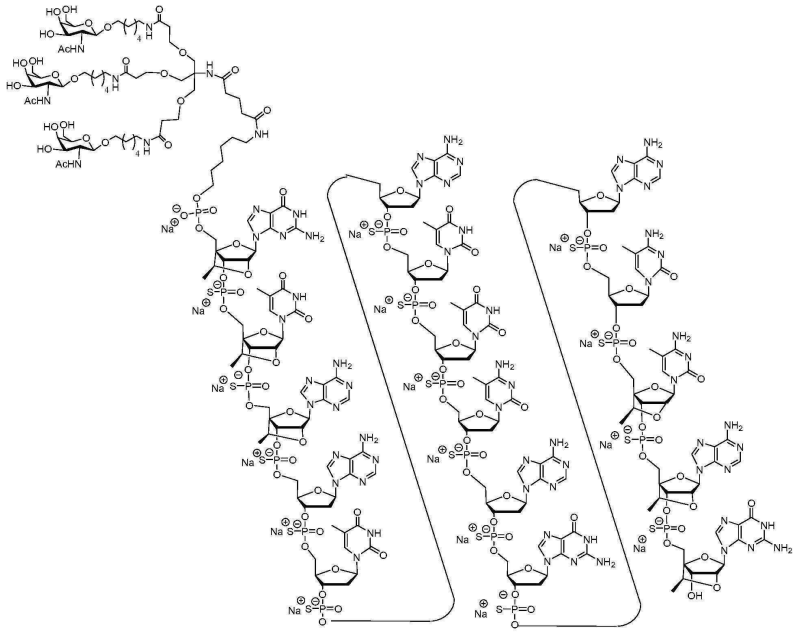
[0161] .

[0162] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 975612 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

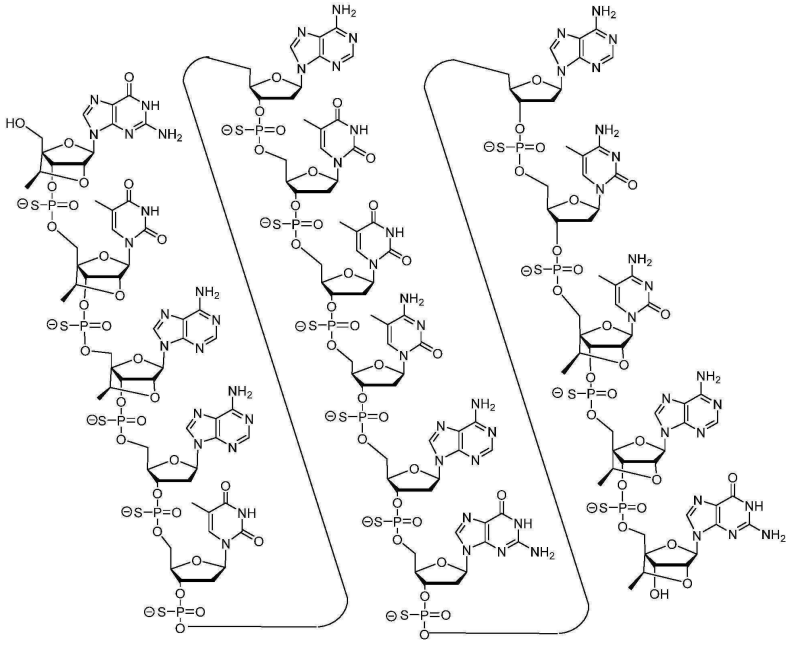


[0163] .

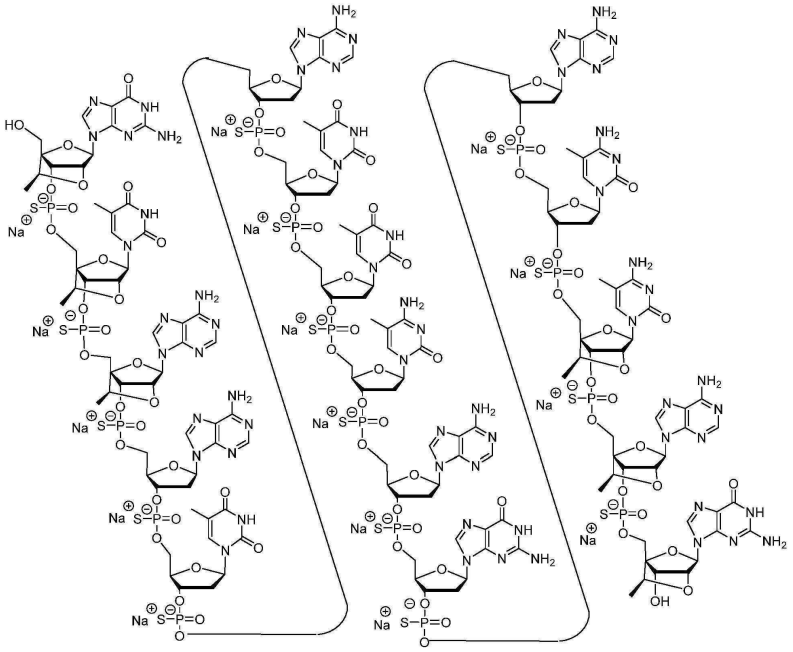
[0164] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 975612의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0165] 

[0166] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 916789 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

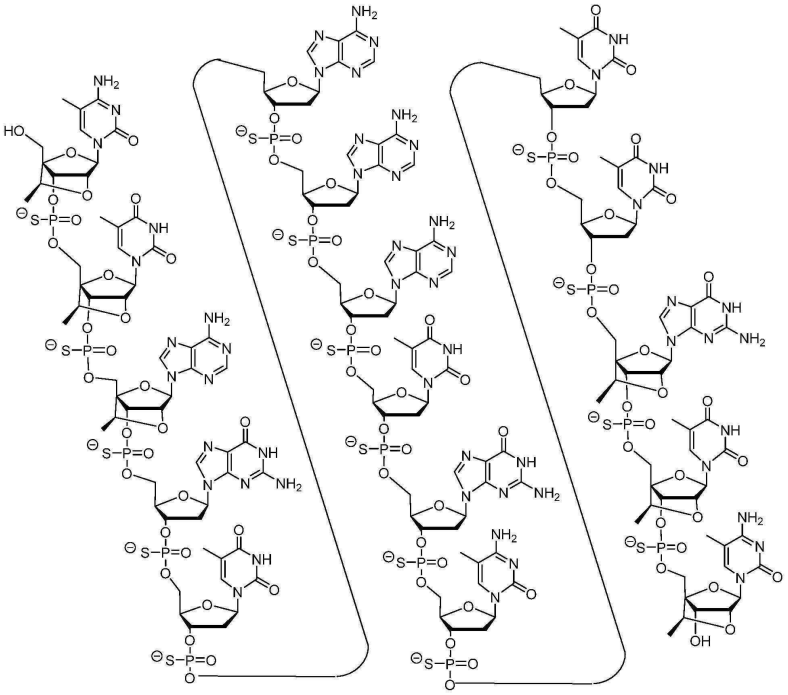
[0167] 

[0168] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 916789의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:



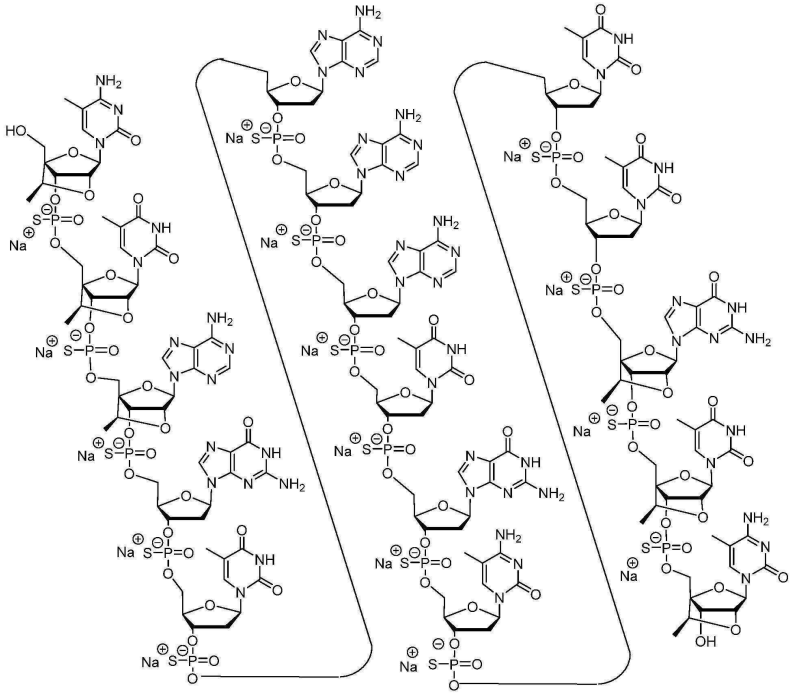
[0169] .

[0170] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 916602 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:



[0171] .

[0172] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 916602의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0173] 

[0174] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 PNPLA3을 인코딩하는 핵산과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 상보적일 수 있다.

[0175] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥이며, 리보뉴클레오티드를 포함한다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다.

[0176] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 8 내지 80개, 10 내지 30개, 12 내지 50개, 13 내지 30개, 13 내지 50개, 14 내지 30개, 14 내지 50개, 15 내지 30개, 15 내지 50개, 16 내지 30개, 16 내지 50개, 17 내지 30개, 17 내지 50개, 18 내지 22개, 18 내지 24개, 18 내지 30개, 18 내지 50개, 19 내지 22개, 19 내지 30개, 19 내지 50개 또는 20 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0177] 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 기재된 변형된 올리고뉴클레오티드 및 컨쥬게이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 변형된 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 변형된 올리고뉴클레오티드에 연결된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 변형된 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에서 변형된 올리고뉴클레오티드에 연결된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 적어도 하나의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc), 적어도 2개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 또는 적어도 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)을 포함한다.

[0178] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 화합물 또는 조성물은 변형된 올리고뉴클레오티드의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 나트륨 염이다. 특정 구현예에서, 염은 칼륨 염이다.

[0179] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 2 μM 미만, 1.5 μM 미만, 1 μM 미만, 0.9 μM 미만, 0.8 μM 미만, 0.7 μM 미만, 0.6 μM 미만, 0.5 μM 미만, 0.4 μM 미만, 0.3 μM 미만, 0.2 μM 미만, 0.1 μM 미만, 0.05 μM 미만, 0.04 μM 미만, 0.03 μM 미만, 0.02 μM 미만 또는 0.01 μM 미만의 시험관내 IC_{50} 중 적어도 하나를 가지므로 활성이다.

[0180] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 대조군 동물에 비하여 4배, 3배 또는 2배 이하의 알라닌 트랜스아미나제(ALT) 또는 아스파르트산염 트랜스아미나제(AST) 값의 증가, 또는 대조군 동물에 비하여 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% 또는 2% 이하의 간, 비장 또는 신장 중량의 증가 중 적어도 하나를 갖는 것에 의해 입증되는 바와 같이 고도로 내약성이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 대조군 동물에 비하여 ALT 또는 AST의 증가를 갖지 않는 것에 의해 입증되는 바와 같이 고도로 내약성이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 대조군 동물에 비하여, 간, 비장 또는 신장 중량의 증가를 갖지

않는 것에 의해 입증되는 바와 같이 고도로 내약성이다.

[0181] 특정 구현예는 상기 구현예 중 임의의 것의 화합물 또는 그의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 조성물은 약 40 센티푸아즈(cP) 미만, 약 30 센티포즈(cP) 미만, 약 20 센티포즈(cP) 미만, 약 15 센티포즈(cP) 미만 또는 약 10 센티포즈(cP) 미만의 점도를 갖는다. 특정 구현예에서, 전술된 점도 중 임의의 것을 갖는 조성물은 약 100 ㎎/㎖, 약 125 ㎎/㎖, 약 150 ㎎/㎖, 약 175 ㎎/㎖, 약 200 ㎎/㎖, 약 225 ㎎/㎖, 약 250 ㎎/㎖, 약 275 ㎎/㎖ 또는 약 300 ㎎/㎖의 농도로 본원에 제공된 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 전술된 점도 및/또는 화합물 농도 중 임의의 것을 갖는 조성물은 실온 또는 약 20℃, 약 21℃, 약 22℃, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 약 26℃, 약 27℃, 약 28℃, 약 29℃ 또는 약 30℃의 온도를 갖는다.

[0182] *특정 적응증*

[0183] 본원에 제공된 특정 구현예는 PNPLA3을 표적화하는 화합물의 투여에 의해 개체에서 PNPLA3과 연관된 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 데 유용할 수 있는, PNPLA3 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3 특이적 억제제일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물, 올리고머 화합물, 또는 올리고뉴클레오티드일 수 있다.

[0184] 본원에 제공되는 방법으로 치료 가능하고/하거나, 예방 가능하고/하거나 개선 가능한 PNPLA3과 연관된 질병의 예에는 간 질병, NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염이 포함된다. 본원에 제공되는 특정 화합물은 동물에서 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 감소시키는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

[0185] 특정 구현예에서, 개체에서 PNPLA3과 연관된 질병을 치료하거나, 예방하거나 개선하는 방법은 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여함으로써 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 PNPLA3과 연관된 질병을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 것으로 확인된다. 특정 구현예에서, 질병은 간 질병이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물의 투여는 동물에서 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 경화증, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 개선하거나, 보존하거나, 예방한다.

[0186] 특정 구현예에서, 동물에서 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법은 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여함으로써 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이

루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물의 투여는 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 개선하거나, 보존하거나, 예방한다. 특정 구현예에서, 개체는 PNPLA3과 연관된 질병을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0187] 특정 구현예에서, PNPLA3과 연관된 질병을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 개체에서 PNPLA3의 발현을 억제하는 방법은 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여함으로써 개체에서 PNPLA3의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물의 투여는 간에서 PNPLA3의 발현을 억제한다. 특정 구현예에서, 질병은 간 질병이다. 특정 구현예에서, 개체는 NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염을 갖거나, 이를 가질 위험이 있다. 특정 구현예에서, 개체는 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 갖거나, 이를 가질 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물의 투여는 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 개선하거나, 보존하거나, 예방한다.

[0188] 특정 구현예에서, 세포에서 PNPLA3의 발현을 억제하는 방법은 세포를 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물과 접촉시킴으로써, 세포에서 PNPLA3의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 간세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 간 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 세포는, 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 개체의 간 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머

화합물일 수 있다.

[0189] 특정 구현예에서, PNPLA3과 연관된 질병을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 개체에서 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 감소시키거나 억제하는 방법은 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여함으로써 개체에서 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 감소시키거나 억제하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염을 갖거나, 이를 가질 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 개체는 PNPLA3과 연관된 질병을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0190] 특정 구현예는 PNPLA3과 연관된 질병의 치료에 사용하기 위한 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물에 주목한다. 특정 구현예에서, 질병은 NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다.

[0191] 특정 구현예는 NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 개체에서 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적을 감소시키거나 억제하는 데 사용하기 위한 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물에 주목한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO:

1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다.

[0192] 특정 구현예는 PNPLA3과 연관된 질병의 치료용 약제의 제작 또는 제조를 위한 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 주목한다. 특정 구현예는 PNPLA3과 연관된 질병의 치료용 약제의 제조를 위한 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 주목한다. 특정 구현예에서, 질병은 간 질병이다. 특정 구현예에서, 질병은 NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다.

[0193] 특정 구현예는, PNPLA3과 연관된 간 질병을 갖거나, 이를 가질 위험이 있는 개체에서의 간 손상, 지방증, 간 섬유증, 간 염증, 간 반흔 또는 경화증, 간부전, 간 비대, 트랜스아미나제 상승 또는 간 지방 축적의 감소용 또는 억제용 약제의 제작 또는 제조를 위한 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 주목한다. 특정 구현예에서, 간 질병은 NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염이다. 특정 구현예는 PNPLA3과 연관된 질병의 치료용 약제의 제조를 위한 PNPLA3 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 주목한다. 특정 구현예에서, 질병은 NAFLD, 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 간 경화증, 간세포 암종, 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염(ASH), HCV 간염, 만성 간염, 유전성 혈색소증 또는 원발 경화성 담관염이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 안티센스 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나로 이루어진 핵염기 서열을 갖는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 ION 975616, 994284, 975605, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 또는 975612이다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물일 수 있다.

[0194] 상기 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 PNPLA3에 표적화될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 8 내지 80개의 연결된 뉴클레오시드 길이, 10 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이, 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이 또는 20개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 1 내지 10에 열거된 핵염기 서열 중 임의의 것과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상보

적이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결기, 적어도 하나의 변형된 당 및/또는 적어도 하나의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이며, 변형된 당은 바이사이클릭 당 또는 2'-O-메톡시에틸 변형된 당이며, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트; 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며, 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트에 바로 인접하여 그 사이에 위치하며, 각각의 윙 세그먼트의 각 뉴클레오시드는 변형된 당을 포함한다.

[0195] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 12 내지 30개, 15 내지 30개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 16 내지 24개, 17 내지 24개, 18 내지 24개, 19 내지 24개, 20 내지 24개, 19 내지 22개, 20 내지 22개, 16 내지 20개, 또는 16 또는 20개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 1 내지 10에 열거된 핵염기 서열 중 임의의 것과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상보적이다.

[0196] 상기 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나, 이로 이루어지며, 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0197] 연결된 2'-데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

[0198] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

[0199] 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

[0200] 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트 사이에 위치하며, 각각의 윙 세그먼트의 각 뉴클레오시드는 변형된 당을 포함한다.

[0201] 상기 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 SEQ ID NO: 1089, 1757, 141, 1982, 330, 1665, 408, 830 및 899 중 어느 하나에 열거된 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 16개의 연결된 뉴클레오시드 길이의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나, 이로 이루어지며, 변형된 올리고뉴클레오티드는

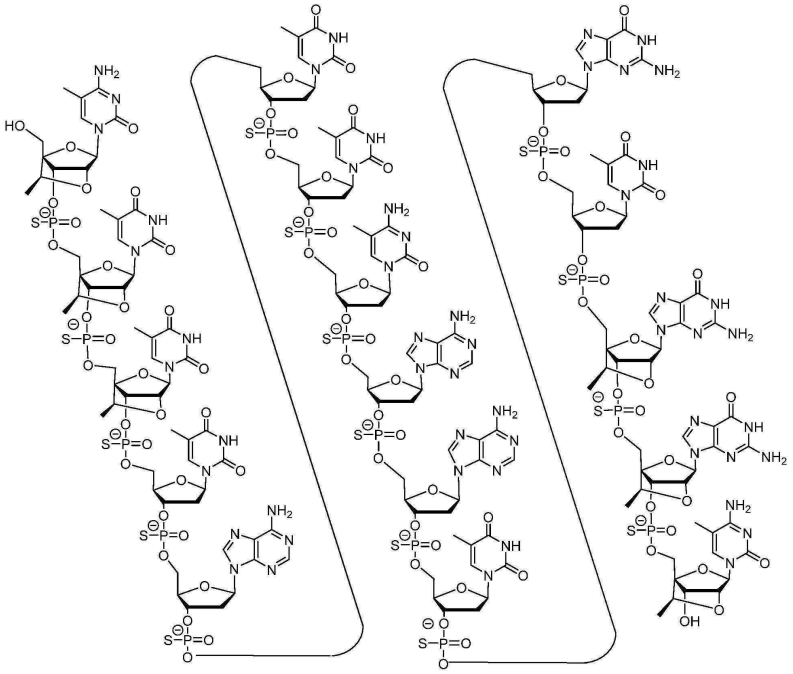
[0202] 10개의 연결된 데옥시뉴클레오시드로 이루어진 갭 세그먼트;

[0203] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 5' 윙 세그먼트; 및

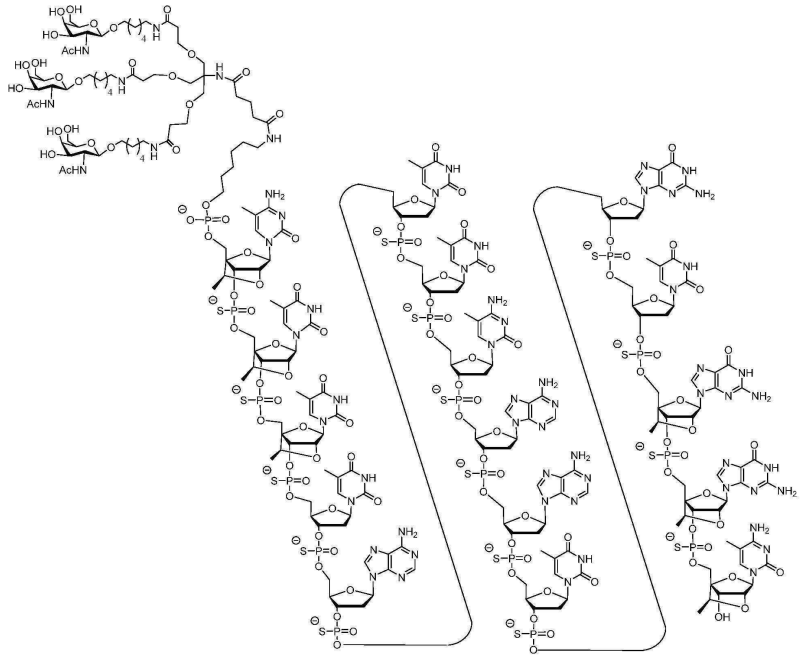
[0204] 3개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 3' 윙 세그먼트를 포함하며;

[0205] 갭 세그먼트는 5' 윙 세그먼트와 3' 윙 세그먼트 사이에 위치하며, 각각의 윙 세그먼트의 각 뉴클레오시드는 cEt 당을 포함하며; 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이며, 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다.

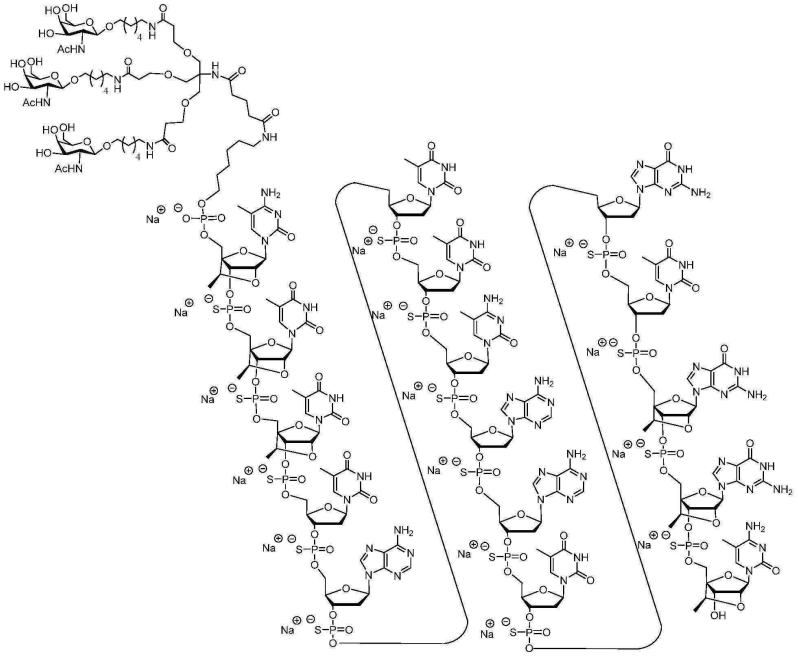
[0206] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 916333 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0207] 
.

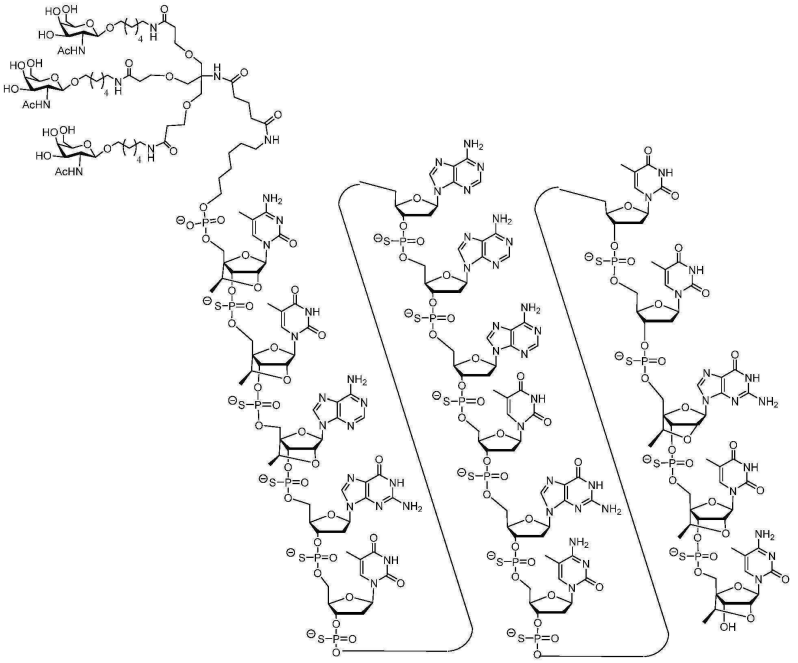
[0208] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 975616 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0209] 
.

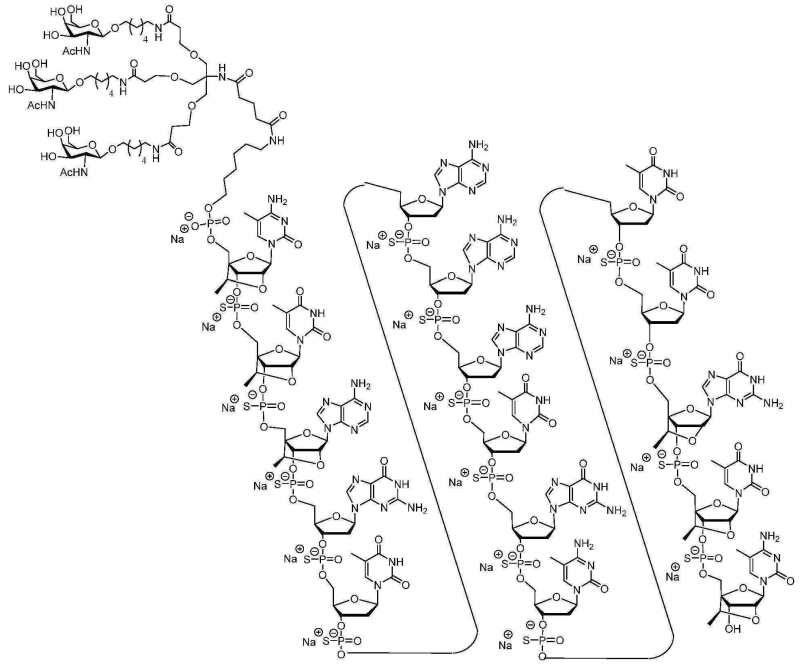
[0210] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 975616의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0211] 

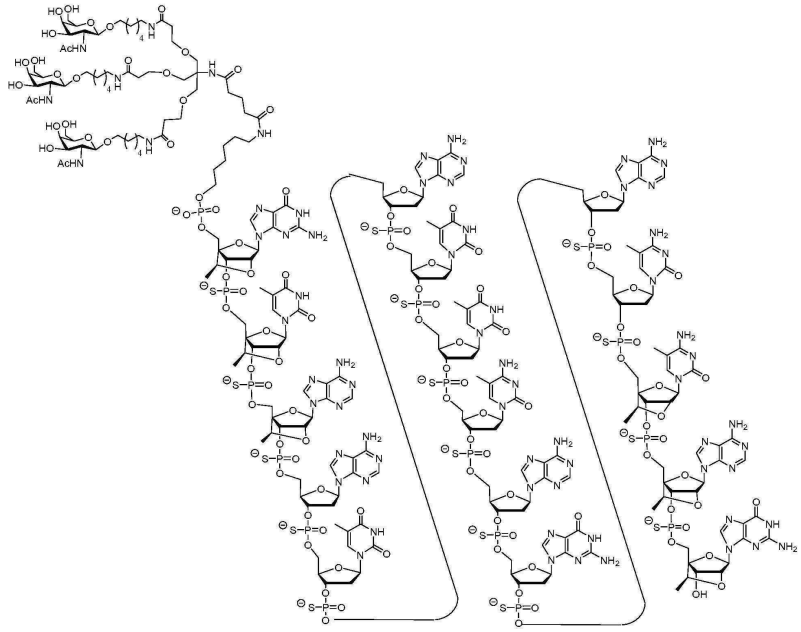
[0212] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 975613 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0213] 

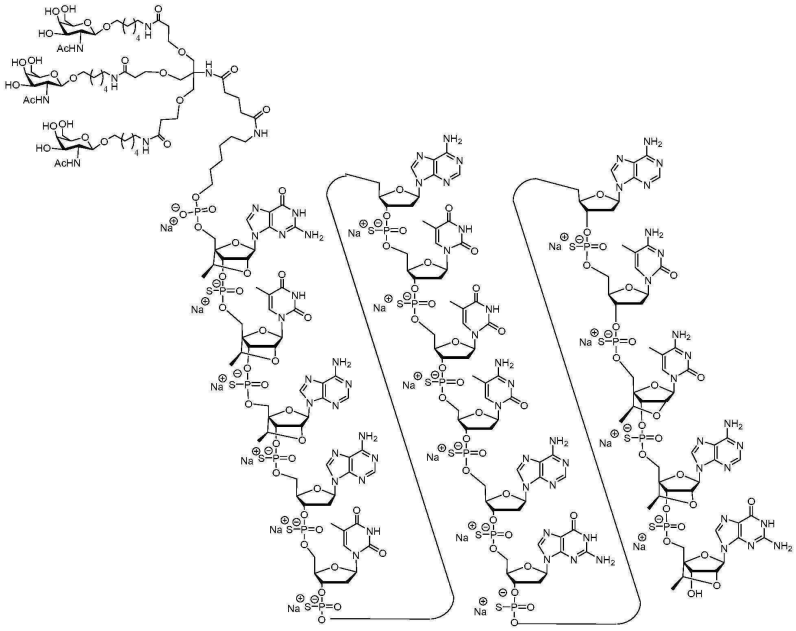
[0214] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 975613의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0215] 
.

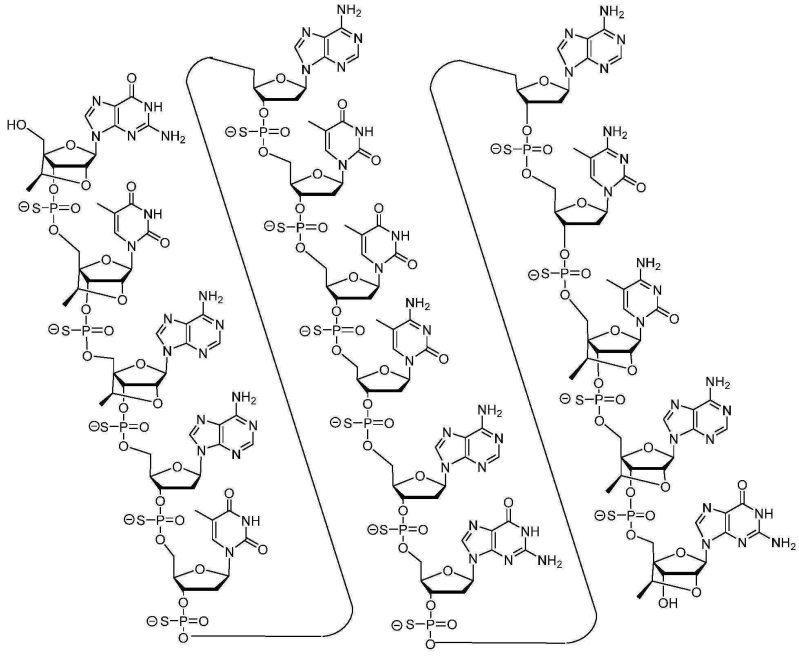
[0216] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 975612 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0217] 
.

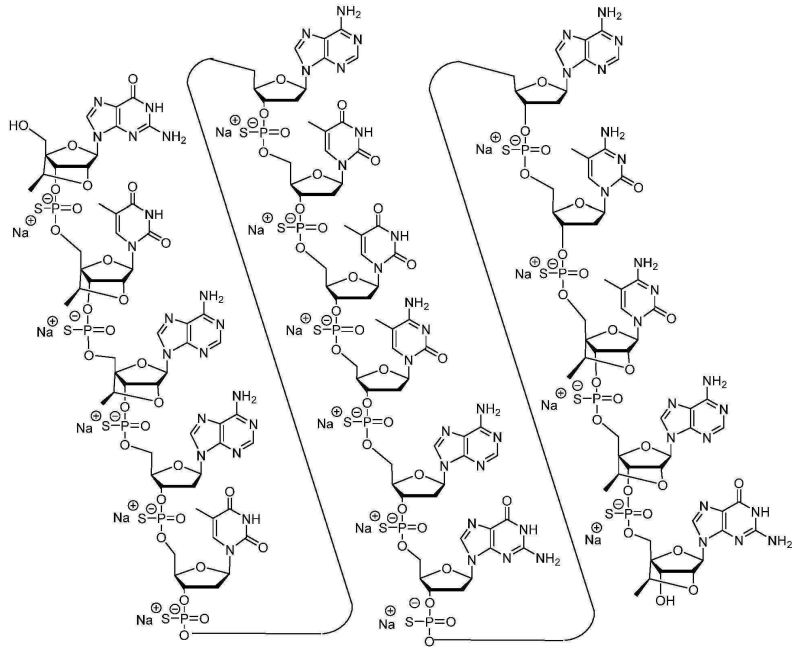
[0218] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 975612의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0219] 

[0220] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 916789 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

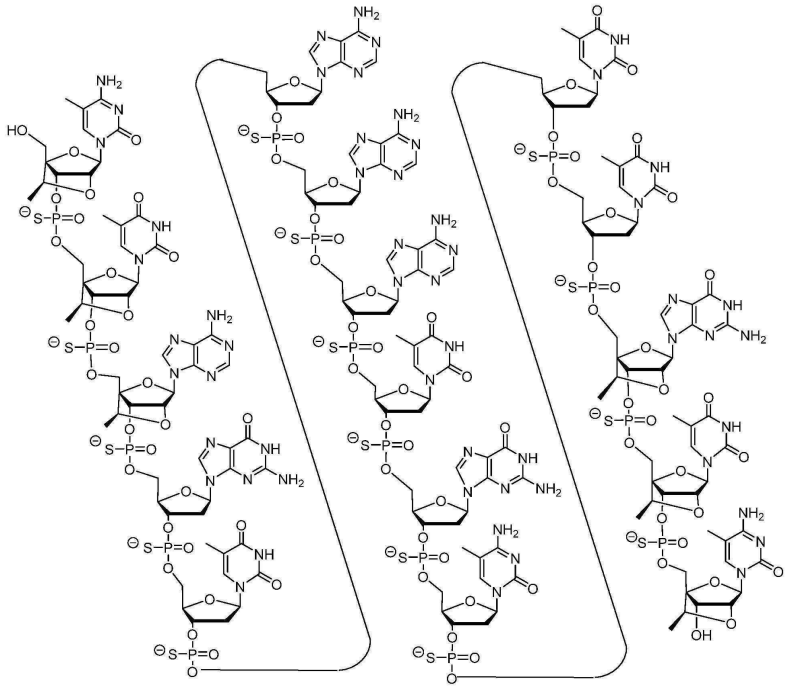
[0221] 

[0222] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 916789의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:



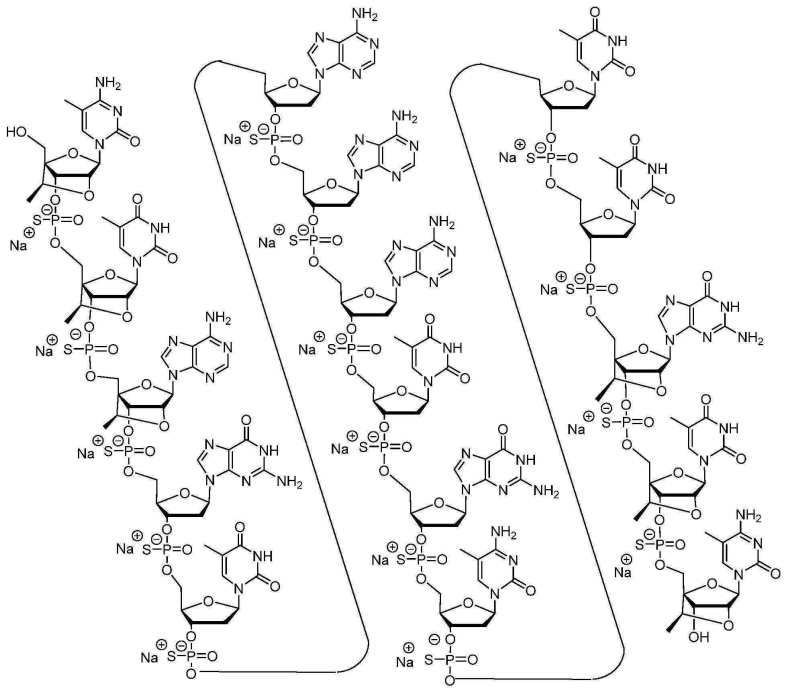
[0223] .

[0224] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 ION 916602 또는 그의 염을 포함하거나 이로 이루어진다:



[0225] .

[0226] 특정 구현예에서, 화합물은 하기의 화학 구조를 갖는 916602의 나트륨 염을 포함하거나 이로 이루어진다:

[0227] 

[0228] 상기 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 비경구로 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 화합물은 주사 또는 주입을 통해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근내 투여, 동맥내 투여, 복막내 투여, 또는 두개내 투여, 예를 들어, 수막강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.

[0229] *특정 화합물*

[0230] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 핵염기 서열과 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.

[0231] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 핵염기 서열과 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.

[0232] 특정 구현예에서, 화합물 또는 안티센스 화합물은 단일-가닥이다. 이러한 단일-가닥 화합물 또는 안티센스 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 이러한 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 컨쥬게이트 기를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된다. 특정 구현예에서, 단일-가닥 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물의 올리고뉴클레오티드는 자가-상보적인 핵염기 서열을 포함한다.

[0233] 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥이다. 이러한 이중-가닥 화합물은 표적 핵산과 상보적인 영역을 갖는 제1 변형된 올리고뉴클레오티드 및 제1 변형된 올리고뉴클레오티드와 상보적인 영역을 갖는 제2 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 RNA 올리고뉴클레오티드이다. 이러한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 내의 티민 핵염기는 우라실 핵염기로 대체된다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 중 하나는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 둘 모두는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 제1 변형된 올리고뉴클레오티드는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 제2 변형된 올리고뉴클레오티드는 컨쥬게이트된다. 특정 구현예에서, 제1 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이며, 제2 변형된 올리고뉴클레오티드는 16 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 중 하나는 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 임의의 것의 적어도 8개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0234] 특정 구현예에서, 안티센스 화합물은 이중-가닥이다. 이러한 이중-가닥 안티센스 화합물은 표적 핵산과 상보적인 영역을 갖는 제1 올리고머 화합물 및 제1 올리고머 화합물과 상보적인 영역을 갖는 제2 올리고머 화합물을 포함한다. 이러한 이중 가닥 안티센스 화합물의 제1 올리고머 화합물은 전형적으로 변형된 올리고뉴클레오티드 및 선택적으로 컨쥬게이트 기를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 이중-가닥 안티센스 화합물의 제2 올리고

머 화합물의 올리고뉴클레오티드는 변형되거나 변형되지 않을 수 있다. 이중-가닥 안티센스 화합물의 어느 하나 또는 둘 모두의 올리고머 화합물은 컨쥬게이트 기를 포함할 수 있다. 이중-가닥 안티센스 화합물의 올리고머 화합물은 비-상보적인 오버행 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0235] 단일-가닥 및 이중-가닥 화합물의 예에는 올리고뉴클레오티드, siRNA, 올리고뉴클레오티드를 표적화하는 마이크로RNA 및 단일-가닥 RNAi 화합물, 예컨대 작은 헤어핀 RNA(shRNA), 단일-가닥 siRNA(ssRNA) 및 마이크로RNA 모방체가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

[0236] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 5'에서 3' 방향으로 기재되는 경우, 표적화되는 표적 핵산의 표적 세그먼트의 역 상보물을 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0237] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 12 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 12 내지 22개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 14 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 14 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 15 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 15 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 16 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 16 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 17 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 17 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 18 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 18 내지 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 20 내지 30개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 다시 말하면, 이러한 올리고뉴클레오티드는 각각 12 내지 30개의 연결된 서브유닛, 14 내지 30개의 연결된 서브유닛, 14 내지 20개의 서브유닛, 15 내지 30개의 서브유닛, 15 내지 20개의 서브유닛, 16 내지 30개의 서브유닛, 16 내지 20개의 서브유닛, 17 내지 30개의 서브유닛, 17 내지 20개의 서브유닛, 18 내지 30개의 서브유닛, 18 내지 20개의 서브유닛 또는 20 내지 30개의 서브유닛 길이이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 14개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 16개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 17개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 18개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 19개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 20개의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 8 내지 80개, 12 내지 50개, 13 내지 30개, 13 내지 50개, 14 내지 30개, 14 내지 50개, 15 내지 30개, 15 내지 50개, 16 내지 30개, 16 내지 50개, 17 내지 30개, 17 내지 50개, 18 내지 22개, 18 내지 24개, 18 내지 30개, 18 내지 50개, 19 내지 22개, 19 내지 30개, 19 내지 50개 또는 20 내지 30개의 연결된 서브유닛의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 또는 상기 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위의 연결된 서브유닛 길이의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 연결된 서브유닛은 뉴클레오티드, 뉴클레오시드 또는 핵염기이다.

[0238] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드에 부착되는 추가의 특징부 또는 요소, 예컨대, 컨쥬게이트 기를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 이러한 화합물은 올리고머 화합물이다. 컨쥬게이트 기가 뉴클레오시드(즉, 컨쥬게이트 기를 올리고뉴클레오티드에 연결하는 뉴클레오시드)를 포함하는 구현예에서, 컨쥬게이트 기의 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 길이에 계산되지 않는다.

[0239] 특정 구현예에서, 화합물은 단축되거나 트렁케이션될 수 있다. 예를 들어, 단일 서브유닛이 5' 말단(5' 트렁케이션), 또는 대안적으로 3' 말단(3' 트렁케이션)으로부터 결실될 수 있다. PNPLA3 핵산에 표적화된 단축되거나 트렁케이션된 화합물은 화합물의 5' 말단으로부터 2개의 서브유닛이 결실될 수 있거나, 대안적으로 3' 말단으로부터 2개의 서브유닛이 결실될 수 있다. 대안적으로, 결실된 뉴클레오시드는 화합물의 도처에 분산되어 있을 수 있다.

[0240] 단일의 추가의 서브유닛이 연장된 화합물에 존재하는 경우, 추가의 서브유닛은 화합물의 5' 또는 3' 말단에 위치할 수 있다. 2개 이상의 추가의 서브유닛이 존재하는 경우, 부가된 서브유닛은, 예를 들어, 화합물의 5' 말단(5' 부가), 또는 대안적으로 3' 말단(3' 부가)에 2개의 서브유닛이 부가된 화합물에서 서로 인접할 수 있다. 대안적으로, 부가된 서브유닛은, 화합물의 도처에 분산되어 있을 수 있다.

[0241] 활성의 제거 없이 화합물, 예컨대, 올리고뉴클레오티드의 길이를 증가시키거나 감소시키고/감소시키거나, 불일치 염기를 도입하는 것이 가능하다(문헌[Woolf et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309]; 문헌[Gautschi *et al. J. Natl. Cancer Inst.* March 2001, 93:463-471]; 문헌[Maher and Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358]). 그러나, 외관상 올리고뉴클레오티드 서열, 화학적 성질 및 모티프에서의 작은 변화가 임상 개발에 필요한 많은 특성 중 하나 이상에서 큰 차이를 만들 수 있다(문헌[Seth et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10]; 문헌[Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642]).

[0242] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 이중-가닥 RNA 화합물(짧은-간섭 RNA 또는 siRNA로도 언급됨) 및 단일-가닥 RNAi 화합물(또는 ssRNA)을 포함하는 간섭 RNA 화합물(RNAi)이다. 이러한 화합물은 적어도 부분적으로 표적 핵산을 분해하고/하거나 격리시키기 위해 RISC 경로를 통해 작용한다(따라서, 마이크로RNA/마이크로RNA-모방체 화합물을 포함한다). 본원에서 사용되는 용어 siRNA는 서열 특이적 RNAi를 매개할 수 있는 핵산 분자를 기재하기 위해 사용되는 다른 용어, 예를 들어, 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중-가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 짧은 간섭 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 핵산, 짧은 간섭 변형 올리고뉴클레오티드, 화학적으로 변형된 siRNA, 전사후 유전자 침묵 RNA(ptgsRNA) 등과 동등한 것을 의미한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "RNAi"는 서열 특이적 RNA 간섭을 기재하기 위해 사용되는 다른 용어, 예컨대, 전사후 유전자 침묵, 번역 억제, 또는 후생유전학과 동등한 것을 의미한다.

[0243] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드 서열 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중-가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제1 가닥, 및 제2 가닥을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 제1 가닥, 및 제2 가닥을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 제1 가닥이 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나에서 티민(T) 대신에 우라실(U)을 갖는 리보뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 (i) SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 임의의 것이 표적화된 PNPLA3 상의 부위에 상보적인 핵염기 서열을 포함하는 제1 가닥, 및 (ii) 제2 가닥을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 당의 2' 위치가 할로겐(예컨대 불소 기; 2'-F)을 함유하거나 알콕시 기(예컨대 메톡시 기; 2'-OMe)를 함유하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형은 dsRNA 화합물의 가닥을 따라 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 핵염기에 대하여 교대 패턴으로 배열된다. 특정 구현예에서, 화합물은 천연-발생 포스포디에스테르 연결기 이외의 인접한 뉴클레오티드 사이의 하나 이상의 연결기를 포함한다. 이러한 연결기의 예는 포스포르아미드, 포스포로티오에이트, 및 포스포로디티오에이트 연결기를 포함한다. 화합물은 또한 미국 특허 제6,673,661호에 교시된 바와 같이 화학적으로 변형된 핵산 분자일 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은, 예를 들어 2000년 4월 19일 출원된 WO 00/63364호에 의해 개시된 바와 같이, 1개 또는 2개의 캡핑된 가닥을 함유한다.

[0244] 특정 구현예에서, 화합물의 제1 가닥은 siRNA 가이드(guide) 가닥이며, 화합물의 제2 가닥은 siRNA 패신저(passenger) 가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물의 제2 가닥은 제1 가닥에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물의 각 가닥은 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연결된 뉴클레오시드 길이이다. 특정 구현예에서, 화합물의 제1 또는 제2 가닥은 컨쥬게이트 기를 포함할 수 있다.

[0245] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 PNPLA3에 표적화된 올리고뉴클레오티드 서열 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일 가닥이다. 특정 구현예에서, 이러한 화합물은 단일-가닥 RNAi(ssRNAi) 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 핵염기 부분을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 우라실(U)이 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 어느 하나에서 티민(T) 대신에 존재하는 리보뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 SEQ ID NO: 17 내지 2169 중 임의의 것이 표적화된 PNPLA3 상의 부위에 상보적인 핵염기 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 당에서의 2' 위치가 할로겐(예컨대 불소 기; 2'-F)을 함유하거나 알콕시 기(예컨대 메톡시 기; 2'-OMe)를 함유하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 적어

도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 2'-F 당 변형 및 적어도 하나의 2'-OMe 당 변형은 화합물의 가닥을 따라 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 핵염기에 대하여 교대 패턴으로 배열된다. 특정 구현예에서, 화합물은 천연-발생 포스포디에스테르 연결기 이외의 인접 뉴클레오티드 사이의 하나 이상의 연결기를 포함한다. 이러한 연결기의 예는 포스포르아미드, 포스포로티오에이트, 및 포스포로디티오에이트 연결기를 포함한다. 화합물은 또한 미국 특허 제6,673,661호에 교시된 바와 같이 화학적으로 변형된 핵산 분자일 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은, 예를 들어 2000년 4월 19일 출원된 WO 00/63364호에 의해 개시된 바와 같이, 캡핑된 가닥을 함유한다. 특정 구현예에서, 화합물은 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 화합물은 컨쥬게이트 기를 포함할 수 있다.

[0246] *특정 메커니즘*

[0247] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 하이브리드화되어 적어도 하나의 안티센스 활성을 초래할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 선택적으로 영향을 미친다. 이러한 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 하이브리드화되어 하나 이상의 원하는 안티센스 활성을 초래하고, 하나 이상의 비-표적 핵산에 하이브리드화되지 않거나, 유의미한 원하지 않는 안티센스 활성을 초래하는 방식으로 하나 이상의 비-표적 핵산에 하이브리드화되지 않는 핵염기 서열을 포함한다.

[0248] 특정 안티센스 활성에서, 표적 핵산으로의 본원에 기재된 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산을 절단하는 단백질의 동원을 초래한다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 화합물은 표적 핵산의 RNase H 매개의 절단을 초래한다. RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. 이러한 RNA:DNA 듀플렉스 내의 DNA는 변형되지 않은 DNA일 필요는 없다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 RNase H 활성을 유도하기에 충분히 "DNA-유사"하다. 또한, 특정 구현예에서, 갭머(gapmer)의 갭 내의 하나 이상의 비-DNA-유사 뉴클레오시드가 용인된다.

[0249] 특정 안티센스 활성에서, 본원에 기재된 화합물 또는 화합물의 부분은 RNA-유도 침묵 복합체(RISC) 내로 로딩되어 궁극적으로 표적 핵산의 절단을 초래한다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 화합물은 아르고너트(Argonaute)에 의한 표적 핵산의 절단을 초래한다. RISC 내로 로딩되는 화합물은 RNAi 화합물이다. RNAi 화합물은 이중-가닥(siRNA) 또는 단일-가닥(ssRNA)일 수 있다.

[0250] 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 본원에 기재된 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산을 절단하는 단백질의 동원을 초래하지 않는다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산의 스플라이싱의 변경을 초래한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산과 단백질 또는 다른 핵산 사이의 결합 상호작용의 억제를 초래한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산으로의 화합물의 하이브리드화는 표적 핵산의 번역의 변경을 초래한다.

[0251] 안티센스 활성은 직접적 또는 간접적으로 관찰될 수 있다. 특정 구현예에서, 안티센스 활성의 관찰 또는 검출은 표적 핵산 또는 이러한 표적 핵산에 의해 인코딩되는 단백질의 양의 변화, 핵산 또는 단백질의 스플라이스 변이체의 비의 변화, 및/또는 세포 또는 동물에서의 표현형 변화의 관찰 또는 검출을 포함한다.

[0252] *표적 핵산, 표적 영역 및 뉴클레오티드 서열*

[0253] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 상보적인 영역을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 내인성 RNA 분자이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 단백질을 인코딩한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산은 mRNA 및 인트론, 엑손 및 비번역 영역을 포함하는 프레(pre)-mRNA로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 표적 RNA는 mRNA이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 프레-mRNA이다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 영역은 완전히 인트론 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론/엑손 접합부(junction)에 걸쳐 있다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론 내에 적어도 50%가 존재한다.

[0254] PNPLA3을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 제한 없이, 하기를 포함한다: RefSeq 또는 GENBANK 수탁 번호 NM_025225.2(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 1로 개시됨); 뉴클레오티드 43921001 내지 43954500의 트렁케이션된 GENBANK 수탁 번호 NC_000022.11(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 2로 개시됨); AK123806.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 3으로 개시됨); BQ686328.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 4로 개시

됨); BF762711.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 5로 개시됨); DA290491.1(참조로 포함되며, 본원에 SEQ ID NO: 6으로 개시됨); 및 SEQ ID No 7, 8, 9 및 10으로 열거된 서열.

[0255] *하이브리드화*

[0256] 일부 구현예에서, 하이브리드화는 본원에 개시된 화합물과 PNPLA3 핵산 사이에서 발생한다. 하이브리드화의 가장 일반적인 메커니즘은 핵산 분자의 상보적 핵염기 사이의 수소 결합(예를 들어, 왓슨-크릭(Watson-Crick), 후그스틴(Hoogsteen) 또는 역 후그스틴 수소 결합)을 포함한다.

[0257] 하이브리드화는 다양한 조건 하에서 발생할 수 있다. 하이브리드화 조건은 서열-의존적이며, 하이브리드화되는 핵산 분자의 특성 및 조성에 의해 결정된다.

[0258] 서열이 표적 핵산에 특이적으로 하이브리드화 가능한 지의 여부를 결정하는 방법은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 PNPLA3 핵산과 특이적으로 하이브리드화 가능하다.

[0259] *상보성*

[0260] 올리고뉴클레오티드는 2개의 핵염기 서열이 반대 방향으로 정렬되는 경우에 이러한 올리고뉴클레오티드 또는 그의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열이 또 다른 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 또는 그의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열과 일치하는 경우에 또 다른 핵산과 상보적인 것으로 언급된다. 본원에 기재된 바와 같은 핵염기 일치 또는 상보적 핵염기는 달리 명시되지 않는 한 하기의 쌍으로 제한된다: 아데닌(A) 및 티민(T), 아데닌(A) 및 우라실(U), 시토신(C) 및 구아닌(G), 및 5-메틸 시토신(mC) 및 구아닌(G). 상보적 올리고뉴클레오티드 및/또는 핵산은 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 상보성을 가질 필요는 없으며, 하나 이상의 핵염기 불일치를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 이러한 올리고뉴클레오티드가 임의의 핵염기 불일치 없이 각각의 뉴클레오시드에서 핵염기 일치를 갖는 경우에 완전히 상보적이거나 100% 상보적이다.

[0261] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물을 포함한다. 화합물이 표적 핵산에 여전히 특이적으로 하이브리드화될 수 있다면, 화합물과 PNPLA3 핵산 간의 비-상보적 핵염기가 용인될 수 있다. 또한, 화합물은 개재되거나 인접한 세그먼트가 하이브리드화 사건에 관여하지 않도록 (예를 들어, 루프 구조, 불일치 또는 헤어핀 구조) PNPLA3 핵산의 하나 이상의 세그먼트 상에서 하이브리드화될 수 있다.

[0262] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 화합물 또는 그의 특정 부분은 PNPLA3 핵산, 표적 영역, 표적 세그먼트 또는 그의 특정 부분에 적어도 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상보적이거나, 또는 최대 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 화합물 또는 그의 특정 부분은 PNPLA3 핵산, 표적 영역, 표적 세그먼트 또는 그의 특정 부분에 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95%, 95% 내지 100% 또는 이들 범위 사이의 임의의 수가 상보적이다. 화합물과 표적 핵산의 상보성 백분율은 일상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0263] 예를 들어, 화합물의 20개의 핵염기 중 18개가 표적 영역에 상보적이고, 따라서 특이적으로 하이브리드화될 화합물은 90 퍼센트 상보성을 나타낼 것이다. 이러한 예에서, 나머지 비-상보적 핵염기는 클러스터링되거나 상보적 핵염기에 산재되어 있을 수 있고, 서로 또는 상보적 핵염기와 인접할 필요는 없다. 이와 같이, 표적 핵산과 완전한 상보성의 2개의 영역이 측접한 4개의 비-상보적 핵염기를 갖는 18개 핵염기 길이의 화합물은 표적 핵산과 77.8%의 전체 상보성을 가질 것이다. 화합물과 표적 핵산의 영역의 상보성 백분율은 해당 분야에 공지된 BLAST 프로그램(기본 국소 정렬 검색 도구) 및 PowerBLAST 프로그램(문헌[Altschul *et al., J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403 410]; 문헌[Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656])을 이용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 상동성 백분율, 서열 동일성 또는 상보성은, 예를 들어, 스미스 및 워터맨(Smith and Waterman)의 알고리즘을 이용하는 디폴트 설정을 이용한 Gap 프로그램(위스콘신 서열 분석 패키지(Wisconsin Sequence Analysis Package), 유닉스용 버전 8, 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 유니버서티 리서치 파크(University Research Park), 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group))에 의해 결정될 수 있다(문헌[Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489]).

[0264] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 특정 부분은 표적 핵산 또는 그의 특정 부분에 완전히 상보적(즉, 100% 상보적)이다. 예를 들어, 화합물은 PNPLA3 핵산, 또는 그의 표적 영역, 또는 표적 세그먼트 또는 표적 서열에 완전히 상보적일 수 있다. 본원에서 사용되는 "완전히 상보적"은 화합물의 각 핵염기가 표적 핵산

의 상응하는 핵염기에 상보적인 것을 의미한다. 예를 들어, 20개의 핵염기 화합물은 화합물에 완전히 상보적인 표적 핵산의 상응하는 20개의 핵염기 부분이 존재하는 한 400개 핵염기 길이인 표적 서열에 완전히 상보적이다. "완전히 상보적인"은 또한 제1 및/또는 제2 핵산의 특정 부분과 관련하여 이용될 수 있다. 예를 들어, 30개의 핵염기 화합물의 20개의 핵염기 부분은 400개의 핵염기 길이인 표적 서열과 "완전히 상보적"일 수 있다. 30개의 핵염기 화합물의 20개의 핵염기 부분은 표적 서열이 각각의 핵염기가 화합물의 20개의 핵염기 부분에 상보적인 상응하는 20개의 핵염기 부분을 갖는 경우에 표적 서열에 완전히 상보적이다. 동시에, 전체 30개의 핵염기 화합물은 화합물의 나머지 10개의 핵염기가 또한 표적 서열에 상보적인지의 여부에 따라 표적 서열에 완전히 상보적이거나 그렇지 않을 수 있다.

[0265] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 비해 하나 이상의 불일치 핵염기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적에 대한 안티센스 활성은 이러한 불일치에 의해 감소되나, 비-표적에 대한 활성은 더 많은 양으로 감소된다. 따라서, 이러한 특정 구현예에서, 화합물의 선택성이 개선된다. 특정 구현예에서, 불일치는 갭머 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드 내에 특이적으로 위치된다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 갭 영역의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 갭 영역의 3'-말단으로부터 위치 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 윙 영역의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3 또는 4에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 윙 영역의 3'-말단으로부터 위치 4, 3, 2 또는 1에 존재한다. 특정 구현예에서, 불일치는 갭머 모티프를 갖지 않는 올리고뉴클레오티드 내에 특이적으로 위치한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다.

[0266] 비-상보적 핵염기의 위치는 화합물의 5' 말단 또는 3' 말단에 존재할 수 있다. 대안적으로, 비-상보적 핵염기 또는 핵염기들은 화합물의 내부 위치에 존재할 수 있다. 2개 이상의 비-상보적 핵염기가 존재하는 경우, 이들은 인접하거나(즉, 연결됨), 인접하지 않을 수 있다. 일 구현예에서, 비-상보적 핵염기는 갭머 올리고뉴클레오티드의 윙 세그먼트 내에 위치된다.

[0267] 특정 구현예에서, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 핵염기 길이이거나, 최대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 핵염기 길이인 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산, 예컨대, PNPLA3 핵산, 또는 그의 특정 부분에 비해 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비-상보적 핵염기(들)를 포함한다.

[0268] 특정 구현예에서, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 핵염기 길이이거나, 최대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 핵염기 길이인 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산, 예컨대, PNPLA3 핵산, 또는 그의 특정 부분에 비해 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비-상보적 핵염기(들)를 포함한다.

[0269] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 또한 표적 핵산의 부분에 상보적인 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 "부분"은 표적 핵산의 영역 또는 세그먼트 내의 정의된 수의 인접(즉, 연결된) 핵염기를 나타낸다. "부분"은 또한 화합물의 정의된 수의 인접 핵염기를 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 8개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 9개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 10개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 11개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 12개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 13개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 14개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 15개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 세그먼트의 적어도 16개의 핵염기 부분에 상보적이다. 표적 세그먼트의 적어도 9, 10, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과 또는 이들 값 중 임의의 2개에 의해 정의되는 범위의 핵염기 부분에 상보적인 화합물이 또한 고려된다.

[0270] *동일성*

[0271] 본원에 제공된 화합물은 또한 특정 뉴클레오티드 서열, SEQ ID NO, 또는 특정 ION 번호에 의해 표현되는 화합물, 또는 그의 부분에 대하여 정의된 동일성 백분율을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 본원에서 사용되는 화합물은 동일한 핵염기 쌍형성 능력을 갖는 경우 본원에 개시된 서열과 동일하다. 예를 들어, 개시된 DNA 서열 내에서 티미딘 대신에 우라실을 함유하는 RNA가 DNA 서열과 동일한 것으로

간주될 것인데, 이는 우라실 및 티미딘 둘 모두가 아데닌과 쌍을 이루기 때문이다. 본원에 기재된 화합물의 단축된 형태 및 연장된 형태뿐만 아니라 본원에 제공된 화합물에 비하여 동일하지 않은 염기를 갖는 화합물이 또한 고려된다. 동일하지 않은 염기는 서로 인접하거나, 화합물의 도처에 분산되어 있을 수 있다. 화합물의 동일성 백분율은 비교되는 서열에 비하여 동일한 염기쌍을 갖는 염기의 수에 따라 계산된다.

[0272] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 부분은 본원에 개시된 화합물 또는 SEQ ID NO 또는 그의 부분 중 하나 이상과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하거나, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 특정 뉴클레오티드 서열, SEQ ID NO, 또는 특정 ION 번호에 의해 표현되는 화합물, 또는 그의 부분과 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 이러한 값 사이의 임의의 백분율만큼 동일하며, 여기서, 화합물은 하나 이상의 불일치된 핵염기를 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12에 존재한다.

[0273] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분이 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다.

[0274] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분이 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다.

[0275] **특정 변형된 화합물**

[0276] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 올리고뉴클레오티드는 변형되지 않은 올리고뉴클레오티드(RNA 또는 DNA)이거나 변형된 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형되지 않은 RNA 또는 DNA에 비하여 적어도 하나의 변형을 포함한다(즉, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드(변형된 당 모이어티 및/또는 변형된 핵염기 포함) 및/또는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다).

[0277] **A. 변형된 뉴클레오시드**

[0278] 변형된 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티 또는 변형된 핵염기, 또는 변형된 당 모이어티 및 변형된 핵염기 둘 모두를 포함한다.

[0279] *1. 변형된 당 모이어티*

[0280] 특정 구현예에서, 당 모이어티는 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 당 대용물이다. 이러한 당 대용물은 변형된 당 모이어티의 다른 유형의 치환에 상응하는 하나 이상의 치환을 포함할 수 있다.

[0281] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 2', 4' 및/또는 5' 위치에서 치환기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 무고리 치환기를 포함하는 비-바이사이클릭 변형된 푸라노실 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 푸라노실 당 모이어티는 리보실 당 모이어티이다. 특정 구현예에서, 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티의 하나 이상의 무고리 치환기는 분지화된다. 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티에 적합한 2'-치환기의 예는 2'-F, 2'-OCH_3("OMe" 또는 "O-메틸"), 및 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$("MOE")를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 2'-치환기는 할로, 알릴, 아미노, 아지도, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10} 알콕시, O-C_1-C_{10} 치환된 알콕시, O-C_1-C_{10} 알킬, O-C_1-C_{10} 치환된 알킬, S-알킬, N(R_m)-알킬, O-알케닐, S-알케닐, N(R_m)-알케닐, O-알키닐, S-알키닐, N(R_m)-알키닐, O-알킬레닐-O-알킬, 알키닐, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴, O-아르알킬, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ 또는 $OCH_2C(=O)$-N(R_m)(R_n)으로부터 선택되며, 여기서 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로 H, 아미노 보호기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬, 및 Cook 등의 미국 특허 제6,531,584호;

Cook 등의 미국 특허 제5,859,221호; 및 Cook 등의 미국 특허 제6,005,087호에 기재된 2'-치환기이다. 이들 2'-치환기의 특정 구현예는 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 니트로(NO_2), 티올, 티오알콕시, 티오알킬, 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 선형으로 변형된 비-바이사이클릭 당 모이어티에 적합한 4'-치환기의 예는 알콕시(예를 들어, 메톡시), 알킬 및 Manoharan 등의 WO 2015/106128호에 기재된 것들을 포함하나 이들에 제한되지 않는다. 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티에 적합한 5'-치환기의 예는 5'-메틸(R 또는 S), 5'-비닐, 및 5'-메톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 비-바이사이클릭 변형된 당은 하나 초과의 비-브릿징 당 치환기, 예를 들어, 2'-F-5'-메틸 당 모이어티, 및 Migawa 등의 WO 2008/101157호 및 Rajeev 등의 US2013/0203836호에 기재된 변형된 당 모이어티 및 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0282] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-비-바이사이클릭 변형된 뉴클레오시드는 F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 및 N-치환된 아세트아미드($OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$)로부터 선택된 선형의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함하며, 여기서 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로 H, 아미노 보호기, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬이다.

[0283] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-비-바이사이클릭 변형된 뉴클레오시드는 F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N-(CH_3)_2$ 및 $OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$("NMA")으로부터 선택된 선형의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함한다.

[0284] 특정 구현예에서, 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-비-바이사이클릭 변형된 뉴클레오시드는 F, OCH_3 및 $OCH_2CH_2OCH_3$으로부터 선택된 선형의 2'-치환기를 포함하는 당 모이어티를 포함한다.

[0285] 변형된 당 모이어티, 예컨대, 비-바이사이클릭 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 뉴클레오시드의 당 모이어티 상의 치환(들)의 위치(들)에 의해 언급된다. 예를 들어, 2'-치환된 또는 2'-변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-변형된 뉴클레오시드로 언급된다.

[0286] 특정 변형된 당 모이어티는 두번째 고리를 형성하여 바이사이클릭 당 모이어티를 초래하는 브릿징 당 치환기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티는 4'과 2' 푸라노스 고리 원자 사이에 브릿지를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 리보스 고리이다. 이러한 4'에서 2'으로의 브릿징 당 치환기의 예는 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2'("LNA"), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2'("ENA"), 4'-$CH(CH_3)$-O-2'(*S* 입체형태인 경우 "구속된 에틸" 또는 "cEt"로 언급됨), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2'("구속된 MOE" 또는 "cMOE") 및 그의 유사체(예를 들어, Seth 등의 미국 특허 제7,399,845호, Bhat 등의 미국 특허 제7,569,686호, Swayze 등의 미국 특허 제7,741,457호 및 Swayze 등의 미국 특허 제8,022,193호 참조), 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' 및 그의 유사체(예를 들어, Seth 등의 미국 특허 제8,278,283호 참조), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' 및 그의 유사체(예를 들어, Prakash 등의 미국 특허 제8,278,425호 참조), 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2'(예를 들어, Allerson 등의 미국 특허 제7,696,345호 및 Allerson 등의 미국 특허 제8,124,745호 참조), 4'-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2'(예를 들어, 문헌[Zhou, *et al*., *J. Org. Chem*.,2009, 74, 118-134] 참조), 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' 및 그의 유사체(예를 들어, Seth 등의 미국 특허 제8,278,426호 참조), 4'-$C(R_aR_b)$-N(R)-O-2', 4'-$C(R_aR_b)$-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2', 및 4'-CH_2-N(R)-O-2'를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 R, R_a 및 R_b는 독립적으로 H, 보호기, 또는 C_1-C_{12} 알킬(예를 들어, Imanishi 등의 미국 특허 제7,427,672호 참조)이다.

[0287] 특정 구현예에서, 이러한 4'에서 2'으로의 브릿지는 독립적으로 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-[C(R_a)(R_b)]_n$-O-, $-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, 및 $-N(R_a)-$로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 연결된 기를 포함하며;

[0288] 여기서,

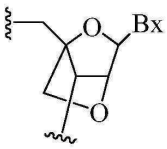
[0289] x는 0, 1 또는 2이고;

[0290] n은 1, 2, 3 또는 4이고;

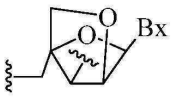
[0291] 각각의 R_a 및 R_b는 독립적으로 H, 보호기, 하이드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 헤테로사이클 라디칼, 치환된 헤테로사이클 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C_5-C_7 지환식 라디칼, 치환된 C_5-C_7 지환식 라디칼, 할로겐, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, 아실(C(=O)-H), 치환된 아실, CN, 설포닐($S(=O)_2$-J_1), 또는 설폭실(S(=O)-J_1)이고; 각각의 J_1 및 J_2는 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 아실(C(=O)-H), 치환된 아실, 헤테로사이클 라디칼, 치환된 헤테로사이클 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환된 C_1-C_{12} 아미노알킬, 또는 보호기이다.

[0292] 추가의 바이사이클릭 당 모이어티가 해당 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Freier *et al., Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443], 문헌[Albaek *et al., J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740], 문헌[Singh *et al., Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456]; 문헌[Koshkin *et al., Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630]; 문헌[Wahlestedt *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638]; 문헌[Kumar *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222]; 문헌[Singh *et al., J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039]; 문헌[Srivastava *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 8362-8379]; 문헌[Elayadi *et al., Curr. Opinion Invens. Drugs*, 2001, 2, 558-561]; 문헌[Braasch *et al., Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7]; 문헌[Orum *et al., Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243]; Wengel 등의 미국 특허 제7,053,207호, Imanishi 등의 미국 특허 제6,268,490호, Imanishi 등의 미국 특허 제6,770,748호, Imanishi 등의 미국 특허 제RE44,779호; Wengel 등의 미국 특허 제6,794,499호, Wengel 등의 미국 특허 제6,670,461호; Wengel 등의 미국 특허 제7,034,133호, Wengel 등의 미국 특허 제8,080,644호; Wengel 등의 미국 특허 제8,034,909호; Wengel 등의 미국 특허 제8,153,365호; Wengel 등의 미국 특허 제7,572,582호; 및 Ramasamy 등의 미국 특허 제6,525,191호, Torsten 등의 WO 2004/106356호, Wengel 등의 WO 1999/014226호; Seth 등의 WO 2007/134181호; Seth 등의 미국 특허 제7,547,684호; Seth 등의 미국 특허 제7,666,854호; Seth 등의 미국 특허 제8,088,746호; Seth 등의 미국 특허 제7,750,131호; Seth 등의 미국 특허 제8,030,467호; Seth 등의 미국 특허 제8,268,980호; Seth 등의 미국 특허 제8,546,556호; Seth 등의 미국 특허 제8,530,640호; Migawa 등의 미국 특허 제9,012,421호; Seth 등의 미국 특허 제8,501,805호; Allerson 등의 제US2008/0039618호; 및 Migawa 등의 US2015/0191727호를 참조한다.

[0293] 특정 구현예에서, 바이사이클릭 당 모이어티 및 이러한 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 이성질체 입체형태에 의해 추가로 정의된다. 예를 들어, LNA 뉴클레오시드(본원에 기재됨)는 α-L 입체형태 또는 β-D 입체형태로 존재할 수 있다.



LNA (β-D-입체형태)
브릿지 = 4'-CH_2-O-2'



α-*L*-LNA (α-*L*-입체형태)
브릿지 = 4'-CH_2-O-2'

[0294] .

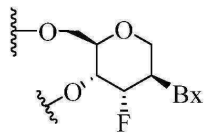
[0295] α-L-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') 또는 α-L-LNA 바이사이클릭 뉴클레오시드를 안티센스 활성을 나타낸 올리고뉴클레오티드에 혼입하였다(문헌[Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, *21*, 6365-6372]). 본원에서, 바이사이클릭 뉴클레오시드의 일반적인 기재는 둘 모두의 이성질체 입체형태를 포함한다. 특정 바이사이클릭 뉴클레오시드(예를 들어, LNA 또는 cEt)의 위치가 본원의 예시적 구현예에서 확인되는 경우, 그들은 달리 명시되지 않는 한 β-D 입체형태로 존재한다.

[0296] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 하나 이상의 비-브릿징 당 치환기 및 하나 이상의 브릿징 당 치환기(예를 들어, 5'-치환된 및 4'-2' 브릿징된 당)를 포함한다.

[0297] 특정 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 당 대용물이다. 이러한 특정 구현예에서, 당 모이어티의 산소 원자는, 예를 들어, 황, 탄소 또는 질소 원자로 대체된다. 이러한 특정 구현예에서, 이러한 변형된 당 모이어티는 또한

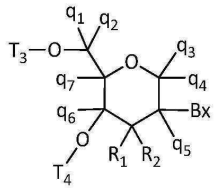
본원에 기재된 바와 같은 브릿징 및/또는 비-브릿징 치환기를 포함한다. 예를 들어, 특정 당 대용물은 4'-황 원자 및 2'-위치(예를 들어, Bhat 등의 미국 특허 제7,875,733호 및 Bhat 등의 미국 특허 제7,939,677호 참조) 및/또는 5' 위치에서의 치환을 포함한다.

[0298] 특정 구현예에서, 당 대용물은 5개가 아닌 원자를 갖는 고리를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 당 대용물은 6-원 테트라하이드로피란("THP")을 포함한다. 이러한 테트라하이드로피란은 추가로 변형되거나 치환될 수 있다. 이러한 변형된 테트라하이드로피란을 포함하는 뉴클레오시드는 헥시톨 핵산("HNA"), 아니톨 핵산("ANA"), 만니톨 핵산("MNA")(예를 들어, 문헌[Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, *10*, 841-854] 참조), 플루오로 HNA:



[0299] F-HNA

[0300] ("F-HNA", 예를 들어, Swayze 등의 미국 특허 제8,088,904호; Swayze 등의 미국 특허 제8,440,803호; 및 Swayze 등의 미국 특허 제9,005,906호 참조)로서, F-HNA가 또한 F-THP 또는 3'-플루오로 테트라하이드로피란으로 언급될 수 있는 F-HNA 및 화학식:



[0301] 을 갖는 추가의 변형된 THP 화합물을 포함하는 뉴클레오시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않으며,

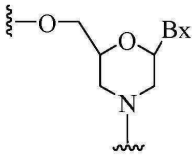
[0302] 상기 식에서, 독립적으로, 상기 변형된 THP 뉴클레오시드의 각각에 대해,

[0303] Bx는 핵염기 모이어티이고;

[0304] T_3 및 T_4는 각각 독립적으로 변형된 THP 뉴클레오시드를 올리고뉴클레오티드의 나머지에 연결하는 뉴클레오시드 간 연결기이거나, T_3 및 T_4 중 하나는 변형된 THP 뉴클레오시드를 올리고뉴클레오티드의 나머지에 연결하는 뉴클레오시드간 연결기이고, T_3 및 T_4 중 다른 하나는 H, 하이드록실 보호기, 연결된 컨쥬게이트 기, 또는 5' 또는 3'-말단기이고; q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고; R_1 및 R_2 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, 및 CN으로부터 선택되고, 여기서 X는 O, S 또는 NJ_1이고, 각각의 J_1, J_2 및 J_3는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0305] 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7이 각각 H인 변형된 THP 뉴클레오시드가 제공된다. 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정 구현예에서, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 및 q_7 중 적어도 하나는 메틸이다. 특정 구현예에서, R_1 및 R_2 중 하나가 F인 변형된 THP 뉴클레오시드가 제공된다. 특정 구현예에서, R_1은 F이고, R_2는 H이고, 특정 구현예에서, R_1은 메톡시이고, R_2는 H이고, 특정 구현예에서, R_1은 메톡시에톡시이고, R_2는 H이다.

[0306] 특정 구현예에서, 당 대용물은 5개 초과의 원자 및 하나 초과의 헤테로원자를 갖는 고리를 포함한다. 예를 들어, 모르폴리노 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드 및 올리고뉴클레오티드에서의 그들의 용도가 보고되었다(예를 들어, 문헌[Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510] 및 Summerton 등의 미국 특허 제5,698,685호; Summerton 등의 미국 특허 제5,166,315호; Summerton 등의 미국 특허 제5,185,444호; 및 Summerton 등의 미국 특허 제5,034,506호 참조). 본원에서 사용되는 용어 "모르폴리노"는 하기 구조를 갖는 당 대용물을 의미한다:

[0307] 

.

[0308] 특정 구현예에서, 모르폴리노는, 예를 들어, 상기 모르폴리노 구조로부터 다양한 치환기를 첨가하거나 변경시킴으로써 변형될 수 있다. 이러한 당 대용물은 "변형된 모르폴리노"로 본원에서 언급된다.

[0309] 특정 구현예에서, 당 대용물은 무고리 모이어티를 포함한다. 이러한 무고리 당 대용물을 포함하는 뉴클레오시드 및 올리고뉴클레오티드의 예는 펩티드 핵산("PNA"), 무고리 부틸 핵산(예를 들어, 문헌[Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865] 참조), 및 Manoharan 등의 US2013/130378호에 기재된 뉴클레오시드 및 올리고뉴클레오티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0310] 변형된 뉴클레오시드에 사용될 수 있는 많은 다른 바이사이클릭 및 트리사이클릭 당 및 당 대용물 고리 시스템은 해당 분야에 공지되어 있다.

[0311] *2. 변형된 핵염기*

[0312] 핵염기(또는 염기) 변형 또는 치환은 천연 발생 또는 합성의 변형되지 않은 핵염기와 구조적으로 구별 가능하나, 기능적으로는 상호교환 가능하다. 천연 및 변형 핵염기 둘 모두는 수소 결합에 참여할 수 있다. 이러한 핵염기 변형은 안티센스 화합물에 뉴클레아제 안정성, 결합 친화성 또는 일부 다른 유익한 생물학적 특성을 부여할 수 있다.

[0313] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형되지 않은 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 무염기 뉴클레오시드로 언급되는 핵염기를 포함하지 않는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다.

[0314] 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘, 알킬 또는 알키닐 치환된 피리미딘, 알킬 치환된 퓨린, 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 2-아미노프로필아데닌, 5-하이드록시메틸 시토신, 5-메틸시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-N-메틸구아닌, 6-N-메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-프로피닐($C\equiv C-CH_3$) 우라실, 5-프로피닐시토신, 6-아조우라실, 6-아조시토신, 6-아조티민, 5-리보실우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실, 8-아자 및 다른 8-치환된 퓨린, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸, 5-할로우라실, 및 5-할로시토신, 7-메틸구아닌, 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노아데닌, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, 3-데아자구아닌, 3-데아자아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 2-N-이소부티릴구아닌, 4-N-벤조일시토신, 4-N-벤조일우라실, 5-메틸 4-N-벤조일시토신, 5-메틸 4-N-벤조일우라실, 보편적 염기, 소수성 염기, 무차별 염기(promiscuous base), 크기-확장된 염기, 및 플루오르화 염기로부터 선택된다. 추가의 변형된 핵염기는 트리사이클릭 피리미딘, 예컨대, 1,3-디아자페녹사진-2-온, 1,3-디아자페노티아진-2-온 및 9-(2-아미노에톡시)-1,3-디아자페녹사진-2-온(G-클램프)을 포함한다. 변형된 핵염기는 또한 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로사이클, 예를 들어, 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈으로 대체된 핵염기를 포함할 수 있다. 추가의 핵염기는 Merigan 등의 미국 특허 제3,687,808호에 개시된 핵염기, 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859]; 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]; 문헌[Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288]에 개시된 핵염기; 및 문헌[Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 및 442-443]의 챕터 6 및 15에 개시된 핵염기를 포함한다.

[0315] 특정한 상기 기재된 변형된 핵염기뿐만 아니라 다른 변형된 핵염기의 제조를 교시하는 간행물은 Manoharan 등의 US2003/0158403호, Manoharan 등의 US2003/0175906호; Dinh 등의 미국 특허 제4,845,205호; Spielvogel 등의 미국 특허 제5,130,302호; Rogers 등의 미국 특허 제5,134,066호; Bischofberger 등의 미국 특허 제5,175,273호; Urdea 등의 미국 특허 제5,367,066호; Benner 등의 미국 특허 제5,432,272호; Matteucci 등의 미국 특허 제5,434,257호; Gmeiner 등의 미국 특허 제5,457,187호; Cook 등의 미국 특허 제5,459,255호; Froehler 등의

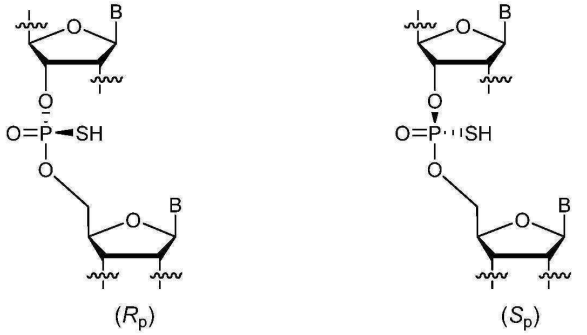
미국 특허 제5,484,908호; Matteucci 등의 미국 특허 제5,502,177호; Hawkins 등의 미국 특허 제5,525,711호; Haralambidis 등의 미국 특허 제5,552,540호; Cook 등의 미국 특허 제5,587,469호; Froehler 등의 미국 특허 제5,594,121호; Switzer 등의 미국 특허 제5,596,091호; Cook 등의 미국 특허 제5,614,617호; Froehler 등의 미국 특허 제5,645,985호; Cook 등의 미국 특허 제5,681,941호; Cook 등의 미국 특허 제5,811,534호; Cook 등의 미국 특허 제5,750,692호; Cook 등의 미국 특허 제5,948,903호; Cook 등의 미국 특허 제5,587,470호; Cook 등의 미국 특허 제5,457,191호; Matteucci 등의 미국 특허 제5,763,588호; Froehler 등의 미국 특허 제5,830,653호; Cook 등의 미국 특허 제5,808,027호; Cook 등의 미국 특허 제6,166,199호; 및 Matteucci 등의 미국 특허 제6,005,096호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0316] 특정 구현예에서, PNPLA3 핵산에 표적화된 화합물은 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다. 특정 구현예에서, 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0317] *변형된 뉴클레오시드간 연결기*

[0318] RNA 및 DNA의 천연 발생 뉴클레오시드간 연결기는 3'에서 5'으로의 포스포디에스테르 연결기이다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 변형된, 즉, 천연 발생이 아닌 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 본원에 기재된 화합물이 천연 발생 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 화합물에 우선하여 종종 선택되는데, 이는, 예를 들어, 향상된 세포 흡수, 표적 핵산에 대한 향상된 친화성, 및 뉴클레아제의 존재 하에서의 증가된 안정성과 같은 바람직한 특성 때문이다.

[0319] 키랄 중심을 가지고 있는 대표적인 뉴클레오시드간 연결기는 비제한적으로 알킬포스포네이트 및 포스포로티오에이트를 포함한다. 키랄 중심을 가지고 있는 뉴클레오시드간 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드는 입체무작위 뉴클레오시드간 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드의 모집단으로서, 또는 특정 입체화학적 입체형태로 포스포로티오에이트 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드의 모집단으로서 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 모집단은 모든 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기가 입체무작위인 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 그와 같은 변형된 올리고뉴클레오티드는 각 포스포로티오에이트 연결기의 입체화학적 입체형태의 무작위적 선택을 초래하는 합성 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 당해 분야의 숙련가에 의해 잘 이해되는 바와 같이, 각 개별 올리고뉴클레오티드 분자의 각 개별 포스포로티오에이트는 정의된 입체배치를 갖는다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 모집단은 특정한 독립적으로 선택된 입체화학적 입체형태에서 하나 이상의 특정 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 입체형태는 모집단 내의 분자의 적어도 65%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 입체형태는 모집단 내의 분자의 적어도 70%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 입체형태는 모집단 내의 분자의 적어도 80%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 입체형태는 모집단 내의 분자의 적어도 90%에서 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로티오에이트 연결기의 특정 입체형태는 모집단 내의 분자의 적어도 99%에서 존재한다. 변형된 올리고뉴클레오티드의 그와 같이 키랄 풍부한 모집단은 당업계에 알려진 합성 방법, 예를 들어, 문헌[Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003)], 문헌[Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014)] 및 WO 2017/015555호에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 모집단은 (*S*p) 입체형태의 적어도 하나의 지시된 포스포로티오에이트를 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오티드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 모집단은 (*R*p) 입체형태의 적어도 하나의 포스포로티오에이트를 가지고 있는 변형된 올리고뉴클레오티드가 풍부하다. 특정 구현예에서, (*R*p) 및/또는 (*S*p) 포스포로티오에이트를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드는, 각각 하기의 화학식 중 하나 이상을 포함하며, "B"는 핵염기를 나타낸다:

[0320] 

.

[0321] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 변형된 올리고뉴클레오티드의 키랄 뉴클레오시드간 연결기는 입체무작위일 수 있거나 특정 입체화학적 입체형태일 수 있다.

[0322] 특정 구현예에서, PNPLA3 핵산에 표적화된 화합물은 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다. 특정 구현예에서, 안티센스 화합물의 각 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0323] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 올리고뉴클레오티드는 인 원자를 보유하는 뉴클레오시드간 연결기뿐만 아니라 인 원자를 갖지 않는 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 대표적인 인 함유 뉴클레오시드간 연결기는 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 인-함유 및 인-비함유 연결기의 제조 방법은 널리 공지되어 있다.

[0324] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드는 임의의 뉴클레오시드간 연결기를 이용하여 함께 연결될 수 있다. 뉴클레오시드간 연결기의 2개의 주요 부류는 인 원자의 존재 또는 부재에 의해 정의된다. 대표적인 인-함유 뉴클레오시드간 연결기는 포스포디에스테르 결합("P=O")(변형되지 않은 또는 천연 발생 연결기로도 언급됨)을 포함하는 포스페이트, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트("P=S"), 및 포스포로디티오에이트("HS-P=S")를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 인-비함유 뉴클레오시드간 연결기는 메틸렌메틸이미노($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$), 티오디에스테르, 티오노카바메이트($-O-C(=O)(NH)-S-$); 실록산($-O-SiH_2-O-$); 및 N,N'-디메틸하이드라진($-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 천연 발생 포스페이트 연결기에 비해 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 올리고뉴클레오티드의 뉴클레아제 내성을 변경시키기 위해, 통상적으로 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 키랄 원자를 갖는 뉴클레오시드간 연결기는 라세미 혼합물 또는 개별 거울상 이성질체로 제조될 수 있다. 대표적인 키랄 뉴클레오시드간 연결기는 알킬포스포네이트 및 포스포로티오에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 인-함유 및 인-비함유 뉴클레오시드간 연결기의 제조 방법은 해당 분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있다.

[0325] 중성 뉴클레오시드간 연결기는 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, MMI($3'-CH_2-N(CH_3)-O-5'$), 아미드-3($3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5'$), 아미드-4($3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5'$), 포름아세탈($3'-O-CH_2-O-5'$), 메톡시프로필, 및 티오포름아세탈($3'-S-CH_2-O-5'$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 중성 뉴클레오시드간 연결기는 실록산(디알킬실록산), 카복실레이트 에스테르, 카복사미드, 설피드, 설포네이트 에스테르 및 아미드를 포함하는 비이온성 연결기를 포함한다(예를 들어, 문헌[Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65] 참조). 추가의 중성 뉴클레오시드간 연결기는 혼합된 N, O, S 및 CH_2 성분 부분을 포함하는 비이온성 연결기를 포함한다.

[0326] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 변형된 뉴클레오시드간 연결기 모티프에서 올리고뉴클레오티드 또는 그의 영역을 따라 배열된 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 연결기는 갭이 있는 모티프 내에 배열된다. 이러한 구현예에서, 2개의 윙 영역 각각에서의 뉴클레오시드간 연결기는 갭 영역 내의 뉴클레오시드간 연결기와 상이하다. 특정 구현예에서, 윙 내의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포디에스테르이고, 갭 내의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트이다. 뉴클레오시드 모티프는 독립적으로 선택되고, 따라서 갭이 있는 뉴클레오시드간 연결기 모티프를 갖는 이러한 올리고뉴클레오티드는 갭이 있는 뉴클레오시드 모티프를 갖거나 이를 갖지 않을 수 있고, 갭이 있는 뉴클레오시드 모티프를 갖는 경우, 윙 및 갭 길이는 동일하거나 동일하지 않을 수 있다.

[0327] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 교대하는 뉴클레오시드간 연결기 모티프를 갖는 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 균일하게 변형된 뉴클레오시드간 연결기의 영역을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기에 의해 균일하게 연결된 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트에 의해 균일하게 연결된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오시드간 연결기는 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오시드간 연결기는 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트로부터 선택되며, 적어도 하나의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트이다.

[0328] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 6개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다.

특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 10개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 6개의 연속 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 8개의 연속 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 10개의 연속 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 12개의 연속 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 적어도 하나의 블록을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 적어도 하나의 이러한 블록은 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 위치된다. 이러한 특정 구현예에서, 적어도 하나의 이러한 블록은 올리고뉴클레오티드의 3' 말단의 3개의 뉴클레오시드 내에 위치된다.

[0329] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 메틸포스포네이트 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머 뉴클레오시드 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드는 1개 또는 2개의 메틸포스포네이트 연결기를 제외한 모든 포스포로티오에이트 연결기를 포함하는 연결기 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나의 메틸포스포네이트 연결기는 갭머 뉴클레오시드 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드의 중심 갭에 존재한다.

[0330] 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하기 위해 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기 및 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결기의 수를 조정하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하기 위해 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 수 및 위치, 및 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결기의 수 및 위치를 조정하는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 수는 감소될 수 있고, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결기의 수는 증가될 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 여전히 유지하면서, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 수는 감소될 수 있고, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결기의 수는 증가될 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하면서 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기의 수를 감소시키는 것이 바람직하다. 특정 구현예에서, 뉴클레아제 내성을 유지하면서 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결기의 수를 증가시키는 것이 바람직하다.

[0331] *3. 특정 모티프*

[0332] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 모티프, 예를 들어, 변형되지 않은 및/또는 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 뉴클레오시드간 연결기의 패턴을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 당을 포함하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기를 포함하는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 이러한 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 변형된, 변형되지 않은 및 상이하게 변형된 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 뉴클레오시드간 연결기는 패턴 또는 모티프를 정의한다. 특정 구현예에서, 당 모이어티, 핵염기, 및 뉴클레오시드간 연결기의 패턴은 각각 서로 독립적이다. 따라서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 그의 당 모티프, 핵염기 모티프 및/또는 뉴클레오시드간 연결기 모티프(본원에서 사용되는 바와 같이, 핵염기 모티프는 핵염기의 서열과 독립적인 핵염기에 대한 변형을 기재함)에 의해 기재될 수 있다.

[0333] *a. 특정 당 모티프*

[0334] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 당 모티프에서 올리고뉴클레오티드 또는 그의 영역을 따라 배열된 하나 이상의 유형의 변형된 당 및/또는 변형되지 않은 당 모이어티를 포함한다. 특정 예에서, 이러한 당 모티프는 임의의 본원에 논의된 당 변형을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0335] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 2개의 외부 영역 또는 "윙" 및 중심 또는 내부 영역 또는 "갭"을 포함하는 갭머 모티프를 갖는 영역을 포함하거나, 이로 이루어진다. 갭머 모티프의 3개의 영역(5'-윙, 갭, 및 3'-윙)은 각각의 윙의 뉴클레오시드의 당 모이어티의 적어도 일부가 갭의 뉴클레오시드의 당 모이어티의 적어도 일부와 상이한 뉴클레오시드의 인접 서열을 형성한다. 구체적으로, 적어도 갭에 가장 가까운 각각의 윙의 뉴클레오시드(5'-윙의 가장 3' 의 뉴클레오시드 및 3'-윙의 가장 5' 의 뉴클레오시드)의 당 모이어티는 이웃하는 갭 뉴클레오시드의 당 모이어티와 상이하며, 이에 따라 윙과 갭 사이의 경계(즉, 윙/갭 접합부)를 정의한다. 특정 구현예에서, 갭 내의 당 모이어티는 서로 동일하다. 특정 구현예에서, 갭은 갭의 하나 이상의 다른 뉴클레오시드의 당 모이어티와 상이한 당 모이어티를 갖는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 2개의 윙의 당 모티프는 서로 동일하다(대칭적 갭머). 특정 구현예에서, 5'-윙의 당 모티프는 3'-윙의 당 모티프와 상이하다(비대칭적 갭머).

[0336] 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 1 내지 5개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 2 내지 5개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 윙은 3 내지 5개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 뉴클레오시드는 모두 변형된 뉴클레오시드이다.

[0337] 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 7 내지 12개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 7 내지 10개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 8 내지 10개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭은 10개의 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 갭머의 갭의 각 뉴클레오시드는 변형되지 않은 2'-데옥시 뉴클레오시드이다.

[0338] 특정 구현예에서, 갭머는 데옥시 갭머이다. 이러한 구현예에서, 각각의 윙/갭 접합부의 갭 측 상의 뉴클레오시드는 변형되지 않은 2'-데옥시 뉴클레오시드이고, 각각의 윙/갭 접합부의 윙 측 상의 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오시드이다. 이러한 특정 구현예에서, 갭의 각 뉴클레오시드는 변형되지 않은 2'-데옥시 뉴클레오시드이다. 이러한 특정 구현예에서, 각각의 윙의 각 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오시드이다.

[0339] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 완전히 변형된 당 모티프를 가지며, 여기서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 완전히 변형된 당 모티프를 갖는 영역을 포함하거나 이로 이루어지며, 영역의 각 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 완전히 변형된 당 모티프를 갖는 영역을 포함하거나 이로 이루어지며, 완전히 변형된 영역 내의 각 뉴클레오시드는 균일하게 변형된 당 모티프로 본원에서 언급되는 동일한 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 완전히 변형된 올리고뉴클레오티드는 균일하게 변형된 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 균일하게 변형된 각각의 뉴클레오시드는 동일한 2'-변형을 포함한다.

[0340] *b. 특정 핵염기 모티프*

[0341] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 모티프에서 올리고뉴클레오티드 또는 그의 영역을 따라 배열된 변형된 및/또는 변형되지 않은 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각각의 핵염기는 변형된다. 특정 구현예에서, 핵염기 중 어느 것도 변형되지 않는다. 특정 구현예에서, 각각의 퓨린 또는 각각의 피리미딘은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 아데닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 구아닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 티민은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 우라실은 변형된다. 특정 구현예에서, 각각의 시토신은 변형된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드 내의 시토신 핵염기 중 일부 또는 전부는 5-메틸시토신이다.

[0342] 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기의 블록을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 3'-말단에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 3'-말단의 3개의 뉴클레오시드 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 5'-말단에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오티드의 5'-말단의 3개의 뉴클레오시드 내에 존재한다.

[0343] 특정 구현예에서, 갭머 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드는 변형된 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 변형된 핵염기를 포함하는 하나의 뉴클레오시드는 갭머 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드의 중심 갭에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 상기 뉴클레오시드의 당 모이어티는 2'-데옥시리보실 모이어티이다. 특정 구현예에서, 변형된 핵염기는 2-티오피리미딘 및 5-프로핀피리미딘으로부터 선택된다.

[0344] *c. 특정 뉴클레오시드간 연결기 모티프*

[0345] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 정의된 패턴 또는 모티프에서 올리고뉴클레오티드 또는 그의 영역을 따라 배열된 변형된 및/또는 변형되지 않은 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 본질적으로 각각의 뉴클레오시드간 연결기는 포스페이트 뉴클레오시드간 연결기(P=O)이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트(P=S)이다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 및 포스페이트 뉴클레오시드간 연결기로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 당 모티프는 갭머이고, 갭 내의 뉴클레오시드간 연결기는 모두 변형된다. 이러한 특정 구현예에서, 윙 내의 뉴클레오시드간 연결기의 일부 또는 전부는 변형되지 않은 포스페이트 연결기이다. 특정 구현예에서, 말단 뉴클레오시드간 연결기는 변형된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 당 모티프는 갭머이고, 뉴클레오시드간 연결기 모티프는 적어도 하나의 윙에서 적어도 하나의 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 연결기를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 포스포디에스테르 연결기는 말단 뉴클레오시드간 연결기

가 아니고, 나머지 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 이러한 특정 구현예에서, 모든 포스포로티오에이트 연결기는 입체무작위이다. 특정 구현예에서, 윙 내의 모든 포스포로티오에이트 연결기는 (Sp) 포스포로티오에이트이고, 갭은 적어도 하나의 Sp, Sp, Rp 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드의 모집단은 이러한 뉴클레오시드간 연결기 모티프를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드가 풍부하다.

[0346] *4. 특정 변형된 올리고뉴클레오티드*

[0347] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 변형(당, 핵염기, 뉴클레오시드간 연결기)은 변형된 올리고뉴클레오티드 내로 혼입된다. 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 그들의 변형, 모티프 및 전체 길이에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 이러한 파라미터는 각각 서로 독립적이다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 갭머 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오티드의 각 뉴클레오시드간 연결기는 변형되거나 변형되지 않을 수 있고, 당 변형의 갭머 변형 패턴을 따르거나, 이를 따르지 않을 수 있다. 예를 들어, 당 갭머의 윙 영역 내의 뉴클레오시드간 연결기는 서로 동일하거나 상이할 수 있고, 당 모티프의 갭 영역의 뉴클레오시드간 연결기와 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, 이러한 갭머 올리고뉴클레오티드는 당 변형의 갭머 패턴과 독립적인 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함할 수 있다. 또한, 특정 예에서, 올리고뉴클레오티드는 전체 길이 또는 범위에 의해, 그리고 둘 이상의 영역(예를 들어, 특정 당 변형을 갖는 뉴클레오시드의 영역)의 길이 또는 길이 범위에 의해 기재된다. 이러한 환경에서, 특정 범위 밖에 있는 전체 길이를 갖는 올리고뉴클레오티드를 초래하는 각 범위에 대한 수를 선택하는 것이 가능할 수 있다. 이러한 환경에서, 두 요소 모두가 만족되어야 한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 15 내지 20개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 3개의 영역, A, B 및 C로 이루어진 당 모티프를 가지며, 영역 A는 특정 당 모티프를 갖는 2 내지 6개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 영역 B는 특정 당 모티프를 갖는 6 내지 10개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 영역 C는 특정 당 모티프를 갖는 2 내지 6개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 이러한 구현예는 (그들 뉴클레오시드의 수가 A, B 및 C에 대한 요건 내에서 허용될지라도) A 및 C가 각각 6개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, B가 10개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하지 않는데, 이는 이러한 올리고뉴클레오티드의 전체 길이가 22일 것이며, 이는 변형된 올리고뉴클레오티드의 전체 길이의 상한(20)을 초과하기 때문이다. 본원에서, 올리고뉴클레오티드의 기재가 하나 이상의 파라미터와 관련하여 언급하지 않는다면, 이러한 파라미터는 제한되지 않는다. 따라서, 추가 기재 없이 갭머 당 모티프를 갖는 것으로만 기재된 변형된 올리고뉴클레오티드는 임의의 길이, 뉴클레오시드간 연결기 모티프, 및 핵염기 모티프를 가질 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 변형은 핵염기 서열과 독립적이다.

[0348] **특정 컨쥬게이트된 화합물**

[0349] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오티드(변형되거나 변형되지 않음) 및 선택적으로 하나 이상의 컨쥬게이트 기 및/또는 말단 기를 포함하거나 이로 이루어진다. 컨쥬게이트 기는 하나 이상의 컨쥬게이트 모이어티 및 컨쥬게이트 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시키는 컨쥬게이트 링커로 이루어진다. 컨쥬게이트 기는 올리고뉴클레오티드의 어느 한 말단 또는 양 말단 및/또는 임의의 내부 위치에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드의 2'-위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 어느 한 말단 또는 양 말단에 부착되는 컨쥬게이트 기는 말단 기이다. 이러한 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기 또는 말단 기는 올리고뉴클레오티드의 3' 및/또는 5'-말단에 부착된다. 이러한 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기(또는 말단 기)는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단 가까이에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기(또는 말단 기)는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 가까이에 부착된다.

[0350] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된다. 특정 구현예에서, 화합물의 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산에 대해 상보적인 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 메신저 RNA(mRNA)에 대하여 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 프레-mRNA에 대하여 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 센스 전사물에 대하여 상보적이다.

[0351] 말단 기의 예는 컨쥬게이트 기, 캡핑 기, 포스페이트 모이어티, 보호기, 변형되거나 변형되지 않은 뉴클레오시드, 및 독립적으로 변형되거나 변형되지 않는 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0352] **A. 특정 컨쥬게이트 기**

[0353] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 컨쥬게이트 기에 공유적으로 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는, 비제한적으로 약력학, 약동학, 안정성, 결합, 흡수, 조직 분포, 세포 분포, 세포 흡수, 충전 및 제거를 포함하는, 부착된 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 특성을 변형시킨다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 올리고뉴클레오티드의 검출을 가능하게 하는 부착된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 형광단 또는 리포터 기에 신규한 특성을 부여한다.

[0354] 특정 컨쥬게이트 기 및 컨쥬게이트 모이어티는 이전에, 예를 들어, 하기에 기재된 바 있다: 콜레스테롤 모이어티(문헌[Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556]), 콜산(문헌[Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, *4*, 1053-1060]), 티오에테르, 예를 들어, 헥실-S-트리틸티올(문헌[Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, *660*, 306-309]; 문헌[Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, *3*, 2765-2770]), 티오콜레스테롤(문헌[Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, *20*, 533-538]), 지방족 사슬, 예를 들어, 도-데칸-디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118]; 문헌[Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330]; 문헌[Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, *75*, 49-54]), 인지질, 예를 들어, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 3651-3654]; 문헌[Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973]) 또는 아다만탄 아세틱, 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237]), 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, *i*, 923-937]), 토코페롤 기(문헌[Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, *4*, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72] 및 문헌[Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740]) 또는 GalNAc 클러스터(예를 들어, WO2014/179620호).

[0355] *1. 컨쥬게이트 모이어티*

[0356] 컨쥬게이트 모이어티는, 제한 없이, 삽입제, 리포터 분자, 폴리아민, 폴리아미드, 펩타이드, 탄수화물(예를 들어, GalNAc), 비타민 모이어티, 폴리에틸렌 글리콜, 티오에테르, 폴리에테르, 콜레스테롤, 티오콜레스테롤, 콜산 모이어티, 폴레이트, 지질, 인지질, 비오틴, 페나진, 페난트리딘, 안트라퀴논, 아다만탄, 아크리딘, 플루오레세인, 로다민, 쿠마린, 형광단, 및 염료를 포함한다.

[0357] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 모이어티는 활성 약물 물질, 예를 들어, 아스피린, 와파린, 페닐부타존, 이부프로펜, 수프로펜, 펜-부펜, 케토프로펜, (*S*)-(+)-프라노프로펜, 카프로펜, 단실사르코신, 2,3,5-트리요오도벤조산, 핑골리모드, 플루페남산, 폴린산, 벤조티아디아자이드, 클로로티아지드, 디아제핀, 인도-메티신, 바르비투레이트, 세팔로스포린, 설파 약물, 항당뇨병제, 항균제 또는 항생제를 포함한다.

[0358] *2. 컨쥬게이트 링커*

[0359] 컨쥬게이트 모이어티는 컨쥬게이트 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 부착된다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 단일의 화학 결합이다(즉, 컨쥬게이트 모이어티는 단일 결합을 통하여 컨쥬게이트 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 부착된다). 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 쇄 구조, 예컨대 하이드로카빌 쇄, 또는 반복 유닛, 예컨대, 에틸렌 글리콜, 뉴클레오시드, 또는 아미노산 유닛의 올리고머를 포함한다.

[0360] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드, 디설피드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르 및 하이드록실아미노로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드 및 에테르 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬 및 아미드 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 알킬 및 에테르 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 인 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 포스페이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 적어도 하나의 중성 연결기를 포함한다.

[0361] 특정 구현예에서, 상기 기재된 컨쥬게이트 링커를 포함하는 컨쥬게이트 링커는 이작용성 연결 모이어티, 예를 들어, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드와 같은 모체 화합물에 컨쥬게이트 기를 부착시키는 데 유용한 것으로 해당 분야에 공지된 이작용성 연결 모이어티이다. 일반적으로, 이작용성 연결 모이어티는 적어도 2개의 작용기를 포함한다. 작용기 중 하나는 화합물 상의 특정 부위에 결합하도록 선택되며, 나머지 하나는 컨쥬게이트 기에 결합하도록 선택된다. 이작용성 연결 모이어티에서 사용되는 작용기의 예는 친핵성 기와 반응시키기 위한 친전

자체 및 친전자성 기와 반응시키기 위한 친핵체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 이작용성 연결 모이어티는 아미노, 하이드록실, 카복실산, 티올, 알킬, 알케닐, 및 알키닐로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함한다.

[0362] 컨쥬게이트 링커의 예는 피롤리딘, 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(ADO), 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC) 및 6-아미노헥산산(AHEX 또는 AHA)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 컨쥬게이트 링커는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_{10} 알케닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_{10} 알키닐을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 바람직한 치환기의 비제한적인 목록은 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 니트로, 티올, 티오알콕시, 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐을 포함한다.

[0363] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 1 내지 10개의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 링커-뉴클레오시드는 변형되지 않는다. 특정 구현예에서, 링커-뉴클레오시드는 퓨린, 치환된 퓨린, 피리미딘 또는 치환된 피리미딘으로부터 선택되는 선택적으로 보호된 헤테로사이클릭 염기를 포함한다. 특정 구현에에서, 절단 가능한 모이어티는 우라실, 티민, 시토신, 4-N-벤조일시토신, 5-메틸시토신, 4-N-벤조일-5-메틸시토신, 아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 구아닌 및 2-N-이소부티릴구아닌으로부터 선택되는 뉴클레오시드이다. 전형적으로, 화합물이 표적 조직에 도달한 후에 링커-뉴클레오시드가 화합물로부터 절단되는 것이 바람직하다. 따라서, 링커-뉴클레오시드는 전형적으로 절단 가능한 결합을 통하여 서로 그리고 화합물의 나머지에 연결된다. 특정 구현예에서, 이러한 절단 가능한 결합은 포스포디에스테르 결합이다.

[0364] 본원에서, 링커-뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 부분인 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 화합물이 특정 수 또는 범위의 연결된 뉴클레오시드 및/또는 참조 핵산에 대한 특정 상보성 백분율로 이루어진 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 화합물이 또한 링커-뉴클레오시드를 포함하는 컨쥬게이트 링커를 포함하는 컨쥬게이트 기를 포함하는 구현예에서, 이들 링커-뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 길이에 계산되지 않으며, 참조 핵산에 대한 올리고뉴클레오티드의 상보성 백분율의 결정에 사용되지 않는다. 예를 들어, 화합물은 (1) 8 내지 30개의 뉴클레오시드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드 및 (2) 변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드와 인접한 1 내지 10개의 링커-뉴클레오시드를 포함하는 컨쥬게이트 기를 포함할 수 있다. 이러한 화합물에서 인접한 연결된 뉴클레오시드의 총 개수는 30개 초과이다. 대안적으로, 화합물은 8 내지 30개의 뉴클레오시드로 이루어진 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 컨쥬게이트 기를 포함하지 않을 수 있다. 이러한 화합물에서 인접한 연결된 뉴클레오시드의 총 개수는 30개 이하이다. 다르게 명시되지 않는 한, 컨쥬게이트 링커는 10개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 5개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 3개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 2개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 링커는 1개 이하의 링커-뉴클레오시드를 포함한다.

[0365] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기가 올리고뉴클레오티드로부터 절단되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 특정 환경에서, 특정 컨쥬게이트 모이어티를 포함하는 화합물은 특정 세포 유형에 의해 더 잘 흡수되지만, 일단 화합물이 흡수되면, 컨쥬게이트 기가 절단되어, 컨쥬게이트되지 않은 또는 모체 올리고뉴클레오티드를 방출하는 것이 바람직하다. 따라서, 특정 컨쥬게이트는 전형적으로 컨쥬게이트 링커 내에 하나 이상의 절단 가능한 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 절단 가능한 결합이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 적어도 하나의 절단 가능한 결합을 포함하는 원자의 기이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 1, 2, 3, 4개 또는 4개 초과의 절단 가능한 결합을 갖는 원자의 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 세포 또는 하위세포 구획, 예를 들어, 리소좀 내측에서 선택적으로 절단된다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 내인성 효소, 예컨대, 뉴클레아제에 의해 선택적으로 절단된다.

[0366] 특정 구현예에서, 절단 가능한 결합은 아미드, 에스테르, 에테르, 포스포디에스테르의 하나 또는 둘 모두의 에스테르, 포스페이트 에스테르, 카바메이트, 또는 디설피드로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 결합은 포스포디에스테르의 하나 또는 둘 모두의 에스테르이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 포스페이트 또는 포스포디에스테르를 포함한다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 올리고뉴클레오티드와 컨쥬게이트 모이어티 또는 컨쥬게이트 기 사이의 포스페이트 연결기이다.

[0367] 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 하나 이상의 링커-뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 특정 구현예에서, 하나 이상의 링커-뉴클레오시드는 절단 가능한 결합을 통하여 서로 및/또는 화합물의 나머

지에 연결된다. 특정 구현예에서, 이러한 절단 가능한 결합은 변형되지 않은 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 포스페이트 뉴클레오시드간 연결기에 의해 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5'-말단 뉴클레오시드 중 어느 하나에 부착되고, 포스페이트 또는 포스포로티오에이트 연결기에 의해 컨쥬게이트 링커 또는 컨쥬게이트 모이어티의 나머지에 공유적으로 부착된 2'-데옥시 뉴클레오시드이다. 이러한 특정 구현예에서, 절단 가능한 모이어티는 2'-데옥시아데노신이다.

[0368] *3. 특정 세포-표적화 컨쥬게이트 모이어티*

[0369] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 세포-표적화 컨쥬게이트 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 하기의 일반 식을 갖는다:

[0370] 

[0371] 여기서 n은 1 내지 약 3이고, n이 1인 경우 m은 0이고, n이 2 이상인 경우 m은 1이고, j는 1 또는 0이고, k는 1 또는 0이다.

[0372] 특정 구현예에서, n은 1이고, j는 1이고, k는 0이다. 특정 구현예에서, n은 1이고, j는 0이고 k는 1이다. 특정 구현예에서, n은 1이고, j는 1이고, k는 1이다. 특정 구현예에서, n은 2이고, j는 1이고, k는 0이다. 특정 구현예에서, n은 2이고, j는 0이고, k는 1이다. 특정 구현예에서, n은 2이고, j는 1이고, k는 1이다. 특정 구현예에서, n은 3이고, j는 1이고, k는 0이다. 특정 구현예에서, n은 3이고, j는 0이고, k는 1이다. 특정 구현예에서, n은 3이고, j는 1이고, k는 1이다.

[0373] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 적어도 하나의 테더링된 리간드를 갖는 세포-표적화 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 분지기에 공유적으로 부착된 2개의 테더링된 리간드를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 분지기에 공유적으로 부착된 3개의 테더링된 리간드를 포함한다.

[0374] 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드, 디설피드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르 및 하이드록실아미노 기로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함하는 분지기를 포함한다. 특정 구현예에서, 분지기는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드, 디설피드, 폴리에틸렌 글리콜, 에테르, 티오에테르 및 하이드록실아미노 기로부터 선택되는 기를 포함하는 분지형 지방족 기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 분지형 지방족 기는 알킬, 아미노, 옥소, 아미드 및 에테르 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 분지형 지방족 기는 알킬, 아미노 및 에테르 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 분지형 지방족 기는 알킬 및 에테르 기로부터 선택되는 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 분지기는 단환식 또는 다환식 고리계를 포함한다.

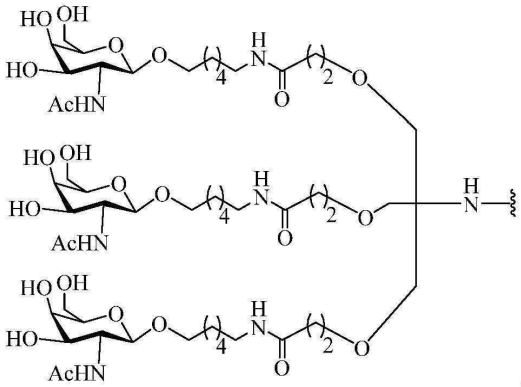
[0375] 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티의 각 테더는, 임의의 조합으로, 알킬, 치환된 알킬, 에테르, 티오에테르, 디설피드, 아미노, 옥소, 아미드, 포스포디에스테르, 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각 테더는, 임의의 조합으로, 알킬, 에테르, 티오에테르, 디설피드, 아미노, 옥소, 아미드, 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함하는 선형 지방족 기이다. 특정 구현예에서, 각 테더는, 임의의 조합으로, 알킬, 포스포디에스테르, 에테르, 아미노, 옥소, 및 아미드로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함하는 선형 지방족 기이다. 특정 구현예에서, 각 테더는, 임의의 조합으로, 알킬, 에테르, 아미노, 옥소, 및 아미드로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함하는 선형 지방족 기이다. 특정 구현예에서, 각 테더는, 임의의 조합으로, 알킬, 아미노, 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함하는 선형 지방족 기이다. 특정 구현예에서, 각 테더는, 임의의 조합으로, 알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함하는 선형 지방족 기이다. 특정 구현예에서, 각 테더는, 임의의 조합으로, 알킬 및 포스포디에스테르로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함하는 선형 지방족 기이다. 특정 구현예에서, 각 테더는 적어도 하나의 연결기 또는 중성 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각 테더는 약 6 내지 약 20개 원자 길이의 쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 각 테더는 약 10 내지 약 18개 원자 길이의 쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 각 테더는 약 10개 원자 쇄 길이를 포함한다.

[0376] 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티의 각 리간드는 표적 세포 상의 수용체의 적어도 하나의 유형에 대하여 친화성을 갖는다. 특정 구현예에서, 각 리간드는 포유동물 간 세포의 표면 상의 수용체의 적어도 하나의 유형에 대하여 친화성을 갖는다. 특정 구현예에서, 각 리간드는 간의 아시알로당단백질 수용체(ASGP-R)에 대하여 친화

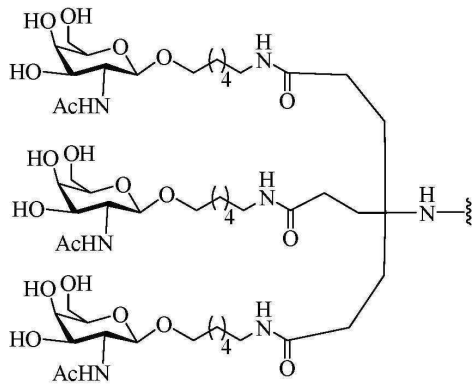
성을 갖는다. 특정 구현예에서, 각 리간드는 탄수화물이다. 특정 구현예에서, 각 리간드는 갈락토스, N-아세틸 갈락토세아민(GalNAc), 만노스, 글루코스, 글루코사민 및 푸코스로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 각 리간드는 N-아세틸 갈락토세아민(GalNAc)이다. 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 3개의 GalNAc 리간드를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 2개의 GalNAc 리간드를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티는 1개의 GalNAc 리간드를 포함한다.

[0377] 특정 구현예에서, 세포-표적화 모이어티의 각 리간드는 탄수화물, 탄수화물 유도체, 변형된 탄수화물, 다당류, 변형된 다당류, 또는 다당류 유도체이다. 이러한 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 탄수화물 클러스터를 포함한다(예를 들어, 문헌[Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29] 또는 문헌[Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel *N*-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asiaglycoprotein Receptor," *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808]을 참조하며, 본원에 전체가 참고로 포함됨). 이러한 특정 구현예에서, 각 리간드는 아미노 당 또는 티오 당이다. 예를 들어, 아미노 당은 당업계에 알려진 임의의 수의 화합물, 예컨대 시알산, α-D-갈락토사민, β-뮤람산, 2-데옥시-2-메틸아미노-L-글루코피라노스, 4,6-디데옥시-4-포름아미도-2,3-디-*O*-메틸-D-만노피라노스, 2-데옥시-2-설포아미노-D-글루코피라노스 및 *N*-설포-D-글루코사민, 및 *N*-글리콜로일-α-뉴라민산으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 티오 당은 5-티오-β-D-글루코피라노스, 메틸 2,3,4-트리-*O*-아세틸-1-티오-6-*O*-트리틸-α-D-글루코피라노시드, 4-티오-β-D-갈락토피라노스, 및 에틸 3,4,6,7-테트라-*O*-아세틸-2-데옥시-1,5-디티오-α-D-*글루코*-헵토피라노시드로부터 선택될 수 있다.

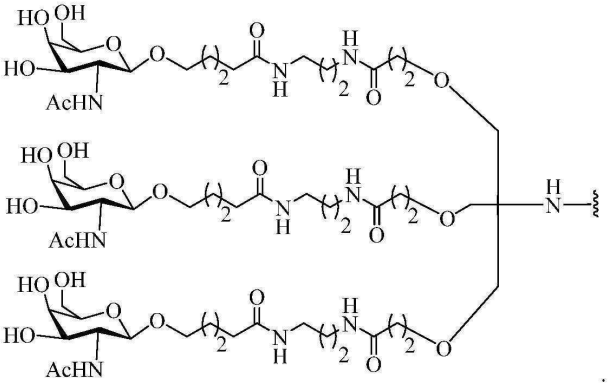
[0378] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 하기 화학식을 갖는 세포-표적화 모이어티를 포함한다:

[0379] 

[0380] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 하기 화학식을 갖는 세포-표적화 모이어티를 포함한다:

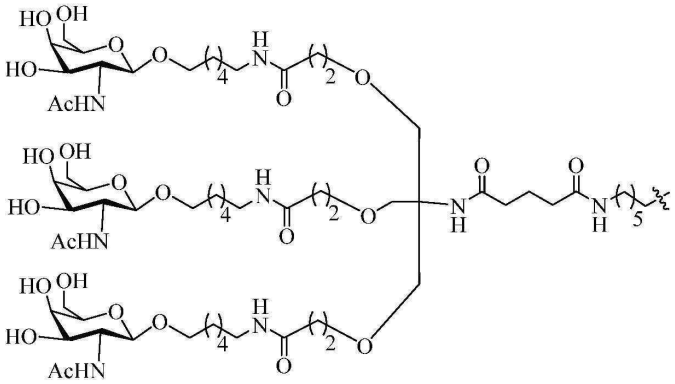
[0381] 

[0382] 특정 구현예에서, 컨쥬게이트 기는 하기 화학식을 갖는 세포-표적화 모이어티를 포함한다:



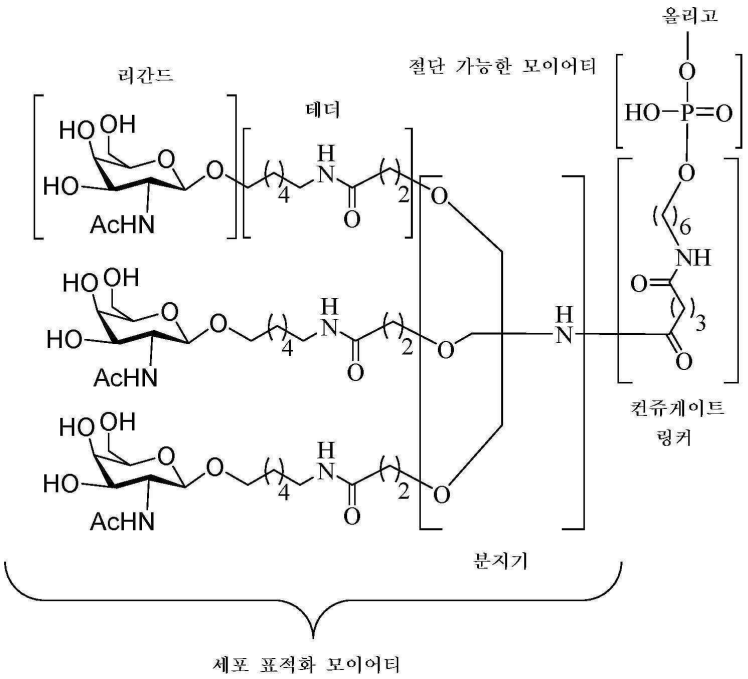
[0383]

[0384] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 본원에 "LICA-1"로 기재된 컨쥬게이트 기를 포함한다. LICA-1은 컨쥬게이트 링커의 말단에서 선택적인 절단 가능한 모이어티 없이 하기에 나타나 있다:



[0385]

[0386] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 LICA-1을 포함하며, 컨쥬게이트 링커 내의 절단 가능한 모이어티는 하기 화학식을 갖는다:



[0387]

[0388] 상기 식에서, '올리고'는 올리고뉴클레오티드이다.

[0389] 상기 언급된 특정 컨쥬게이트 기, 및 컨쥬게이트 기, 테더, 컨쥬게이트 링커, 분지기, 리간드, 절단 가능한 모

이어티 및 다른 변형을 포함하는 화합물의 제조를 교시하는 대표적인 간행물은 제한 없이, US 5,994,517호, US 6,300,319호, US 6,660,720호, US 6,906,182호, US 7,262,177호, US 7,491,805호, US 8,106,022호, US 7,723,509호, US 9,127,276호, US 2006/0148740호, US 2011/0123520호, WO 2013/033230호 및 WO 2012/037254호, 문헌[Biessen et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1846-1852], 문헌[Lee et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011,19, 2494-2500], 문헌[Rensen et al., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 37577-37584], 문헌[Rensen et al., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808], 문헌[Sliedregt et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 609-618] 및 문헌[Valentijn et al., *Tetrahedron,* 1997, 53, 759-770]을 포함하며, 이의 각각은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0390] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 갭머 또는 완전히 변형된 모티프, 및 적어도 1, 2 또는 3개의 GalNAc 리간드를 포함하는 컨쥬게이트 기를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하기의 참고문헌 중 임의의 것에서 관찰되는 컨쥬게이트 기를 포함한다: 각각의 전문이 참조로 포함되는 문헌[Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514]; 문헌[Connolly et al., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945]; 문헌[Pavia et al., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548]; 문헌[Lee et al., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261]; 문헌[Lee et al., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328]; 문헌[Toyokuni et al., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676]; 문헌[Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546]; 문헌[Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770]; 문헌[Kim et al., *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490]; 문헌[Lee et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765]; 문헌[Kato et al., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829]; 문헌[Rensen et al., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584]; 문헌[Lee et al., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43]; 문헌[Westerlind et al., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241]; 문헌[Lee et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135]; 문헌[Maierhofer et al., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676]; 문헌[Khorev et al., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231]; 문헌[Lee et al., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500]; 문헌[Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46]; 문헌[Pujol et al., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448]; 문헌[Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852]; 문헌[Sliedregt et al., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618]; 문헌[Rensen et al., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808]; 문헌[Rensen et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175]; 문헌[van Rossenberg et al., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464]; 문헌[Sato et al., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022]; 문헌[Lee et al., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571]; 문헌[Biessen et al., *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792]; 문헌[Rajur et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940]; 문헌[Duff et al., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321]; 문헌[Maier et al., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29]; 문헌[Jayaprakash et al., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413]; 문헌[Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128]; 문헌[Merwin et al., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620]; 문헌[Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281]; 국제 출원 WO1998/013381호; WO2011/038356호; WO1997/046098호; WO2008/098788호; WO2004/101619호; WO2012/037254호; WO2011/120053호; WO2011/100131호; WO2011/163121호; WO2012/177947호; WO2013/033230호; WO2013/075035호; WO2012/083185호; WO2012/083046호; WO2009/082607호; WO2009/134487호; WO2010/144740호; WO2010/148013호; WO1997/020563호; WO2010/088537호; WO2002/043771호; WO2010/129709호; WO2012/068187호; WO2009/126933호; WO2004/024757호; WO2010/054406호; WO2012/089352호; WO2012/089602호; WO2013/166121호; WO2013/165816호; 미국 특허 4,751,219호; 8,552,163호; 6,908,903호; 7,262,177호; 5,994,517호; 6,300,319호; 8,106,022호; 7,491,805호; 7,491,805호; 7,582,744호; 8,137,695호; 6,383,812호; 6,525,031호; 6,660,720호; 7,723,509호; 8,541,548호; 8,344,125호; 8,313,772호; 8,349,308호; 8,450,467호; 8,501,930호; 8,158,601호; 7,262,177호; 6,906,182호; 6,620,916호; 8,435,491호; 8,404,862호; 7,851,615호; 공개된 미국 특허 출원 공개 US2011/0097264호; US2011/0097265호; US2013/0004427호; US2005/0164235호; US2006/0148740호; US2008/0281044호; US2010/0240730호; US2003/0119724호; US2006/0183886호; US2008/0206869호; US2011/0269814호; US2009/0286973호; US2011/0207799호; US2012/0136042호; US2012/0165393호; US2008/0281041호; US2009/0203135호; US2012/0035115호; US2012/0095075호; US2012/0101148호; US2012/0128760호; US2012/0157509호; US2012/0230938호; US2013/0109817호; US2013/0121954호; US2013/0178512호; US2013/0236968호; US2011/0123520호; US2003/0077829호; US2008/0108801호; 및 US2009/0203132호.

[0391] *조성물, 및 약제학적 조성물의 제형화 방법*

[0392] 본원에 기재된 화합물은 약제학적 조성물 또는 제형의 제조를 위하여 약제학적으로 허용 가능한 활성 또는 비활성 물질과 혼합될 수 있다. 조성물, 및 약제학적 조성물의 제형화 방법은, 비제한적으로, 투여의 경로, 질병의

정도, 또는 투여될 용량을 포함하는 다수의 기준에 좌우된다.

[0393] 특정 구현예는 하나 이상의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 적합한 희석제 또는 담체를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 멸균 염수 용액 및 하나 이상의 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물은 멸균 염수 용액 및 하나 이상의 화합물로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 염수는 약제학적 등급 염수이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균수를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나의 화합물 및 멸균수로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균수는 약제학적 등급 물이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 포스페이트-완충 식염수(PBS)를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균 PBS로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 PBS는 약제학적 등급 PBS이다. 조성물, 및 약제학적 조성물의 제형화 방법은, 비제한적으로, 투여 경로, 질병의 정도, 또는 투여될 용량을 포함하는 다수의 기준에 좌우된다.

[0394] PNPLA3 핵산에 표적화된 본원에 기재된 화합물은 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 적합한 희석제 또는 담체와 조합함으로써 약제학적 조성물에서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제는 물, 예컨대 주사에 적합한 멸균수이다. 따라서, 일 구현예에서, PNPLA3 핵산에 표적화된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 기재된 방법에서 사용된다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제는 물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 제공되는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0395] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르 또는 이러한 에스테르의 염 또는 인간을 포함하는 동물로의 투여 시에 (직접적으로 또는 간접적으로) 생물학적 활성 대사산물 또는 그의 잔류물을 제공할 수 있는 임의의 다른 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 화합물 또는 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나, 이로 이루어진다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용은 또한, 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 이러한 전구약물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 다른 생물학적 등가물에 주목한다. 약제학적으로 허용 가능한 적합한 염은 나트륨 및 칼륨 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0396] 전구약물은 활성 화합물을 형성하기 위해, 신체 내의 내인성 뉴클레아제에 의해 절단되는 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단 모두에서의 추가의 뉴클레오시드의 혼입을 포함할 수 있다.

[0397] 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함한다.

[0398] *특정 선택된 화합물*

[0399] 다양한 길이, 화학적 성질 및 모티프의 새로 설계된 대략 2,384개의 화합물을 인간 PNPLA3 mRNA에서의 그들의 효과에 대하여 시험관 내에서 몇몇의 세포 유형에서 시험하였다(실시예 1). 시험관 내에서 단회 용량에서의 효력에 대하여 시험한 2,384개의 화합물 중에, 400개 초과의 선택된 화합물을 A431 세포에서 용량 의존적 억제에 대하여 시험하였다(실시예 2). 용량 반응 검정에 의해 시험한 400개 초과의 화합물 중에, 화합물을 BALB/c 마우스 모델에서 고 용량 내약성에 대하여 추가로 스크리닝하였으며, 87개의 올리고뉴클레오티드를 PNPLA3 트랜스제닉 마우스 모델에서의 생체 내 효능을 위해 선택하였다.

[0400] 트랜스제닉 마우스 모델에서 시험한 87개의 올리고뉴클레오티드 중에, 23개의 올리고뉴클레오티드를 선택하여, 전임상 로델(rodel) 모델에서 내약성에 대하여 추가로 시험하였다. 생체 내 설치류 내약성 모델에서, 체중 및 기관 중량, 간 기능 마커(예컨대, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르트산염 트랜스아미나제 및 빌리루빈) 및 신장 기능 마커(예컨대 BUN 및 크레아티닌)를 측정하였다. CD1 마우스 모델 및 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 랫트 모델에서, ION 975591, 975605, 975612, 975613, 975616, 975617, 975735, 975736, 994282 및 994284는 내약성인 것으로 관찰되었다(실시예 5 및 6).

[0401] 이들 화합물을 PNPLA3 트랜스제닉 마우스에서의 다중-용량 검정에서 효능에 대하여 추가로 시험하였다(실시예 7).

[0402] ION 994284, 97605, 975616, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 및 975612를 시노몰구스 원숭이에서 내약성에 대하여 시험하였다(실시예 8). 화합물을 이용한 처리는 원숭이에서 잘 용인되었다.

[0403] 따라서, 개선된 특성 중 임의의 하나 이상을 갖는 화합물이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된

바와 같은 화합물은 강력하며, 내약성이다.

[0404] **실시예**

[0405] 하기의 실시예에는 PNPLA3에 표적화된 선도 화합물을 식별하기 위한 스크리닝 방법이 기재되어 있다. ION 994284, 97605, 975616, 994282, 975613, 975617, 975735, 975736 및 975612는 높은 효력과 내약성을 초래하였다..

[0406] *비-제한적인 개시내용 및 참조에 의한 포함*

[0407] 본 출원에 수반되는 서열 목록은 각각의 서열을 필요에 따라 "RNA" 또는 "DNA"로 확인하나, 실제로는 이들 서열은 화학적 변형의 임의의 조합으로 변형될 수 있다. 해당 분야의 숙련자는 변형된 올리고뉴클레오티드를 기재하기 위해 "RNA" 또는 "DNA"와 같은 이러한 표기가 특정 예에서 임의적이라는 것을 용이하게 인지할 것이다. 예를 들어, 2'-OH 당 모이어티 및 티민 염기를 포함하는 뉴클레오시드를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 변형된 당을 갖는 DNA(DNA의 천연 2'-H에 대해 2'-OH) 또는 변형된 염기를 갖는 RNA(RNA의 천연 우라실에 대해 티민(메틸화된 우라실))로 기재될 수 있다.

[0408] 따라서, 서열 목록 내의 핵산 서열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 본원에 제공된 핵산 서열은 변형된 핵염기를 갖는 이러한 핵산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 천연 또는 변형된 RNA 및/또는 DNA의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포함하는 것으로 의도된다. 추가 예로서 및 비제한적으로, 핵염기 서열 "ATCGATCG"를 갖는 올리고뉴클레오티드는 변형되든지 변형되지 않든지 RNA 염기를 포함하는 이러한 화합물, 예컨대, 서열 "AUCGAUCG"를 갖는 화합물 및 일부 DNA 염기 및 일부 RNA 염기, 예컨대, "AUCGATCG"를 갖는 화합물, 및 다른 변형된 핵염기, 예컨대, "AT^{m}CGAUCG"를 갖는 화합물로서, ^{m}C가 5'-위치에 메틸 기를 포함하는 시토신 염기를 나타내는 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 이러한 핵염기 서열을 갖는 임의의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0409] 본원에 기재된 특정 화합물(예를 들어, 변형된 올리고뉴클레오티드)은 하나 이상의 비대칭 중심을 가지며, 이에 따라, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 절대 입체화학의 면에서 (R) 또는 (S)로서, 예컨대 당 아노머에 대하여 α 또는 β로서, 또는 예컨대, 아미노산 등에 대하여 (D) 또는 (L)로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체적 입체형태를 초래한다. 특정 입체이성질체적 입체형태를 갖는 것으로 도시되거나 기재된 본원에 제공되는 화합물은 오직 표기된 화합물만을 포함한다. 정의되지 않은 입체화학으로 도시되거나 기재된 본원에 제공되는 화합물은 그들의 입체무작위 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함한다. 마찬가지로, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 제공되는 화합물의 모든 토토머 형태가 포함된다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 올리고머 화합물 및 변형된 올리고뉴클레오티드는 상응하는 염 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0410] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 표기된 원소의 비-방사성 동위원소 또는 방사성 동위원소로 대체된 변이를 포함한다. 예를 들어, 수소 원자를 포함하는 본원의 화합물은 ^{1}H 수소 원자의 각각에 대하여 모든 가능한 중수소 치환을 포함한다. 본원의 화합물에 의해 포함된 동위원소 치환은 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: ^{1}H 대신에 ^{2}H 또는 ^{3}H, ^{12}C 대신에 ^{13}C 또는 ^{14}C, ^{14}N 대신에 ^{15}N, ^{16}O 대신에 ^{17}O 또는 ^{18}O, 및 ^{32}S 대신에 ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S 또는 ^{36}S.

[0411] 본원에 기재된 특정 화합물, 조성물 및 방법이 특정 구현예에 따라 상세하게 기재되었으나, 하기 실시예는 본원에 기재된 화합물을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 이를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 출원에 인용된 각각의 참고문헌은 본원에 그의 전체가 참조로 포함된다.

[0412] **실시예 1: A431 세포에서의 인간 PNPLA3의 안티센스 억제**

[0413] PNPLA3 핵산을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 설계하고, 시험관 내에서 PNPLA3 mRNA에 대한 그들의 효과에 대하여 시험하였다. 안티센스 올리고뉴클레오티드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 실험에서 시험하였다. 각각의 실험에 대한 결과는 하기에 나타낸 개별 표에 제시되어 있다.

[0414] 하기 표의 새로 설계된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드를 3-10-3 cEt 갭머로서 설계하였다. 갭머는 16개 뉴클레오시드 길이이며, 중심 갭 세그먼트는 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드로 구성되며, 5' 방향 및 3' 방향에서 3개의 뉴클레오시드를 포함하는 윙 세그먼트가 측접된다. 5' 윙 세그먼트 내의 각 뉴클레오시드 및 3' 윙 세그먼트 내의 각 뉴클레오시드는 cEt 당 변형을 갖는다. 각각의 갭머의 도처의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포

로티오에이트(P=S) 연결기이다. 각각의 갭머의 도처의 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0415] "출발 부위"는 갭머가 인간 유전자 서열에서 표적화하는 가장 5' 의 뉴클레오시드를 나타낸다. "정지 부위"는 갭머가 인간 유전자 서열을 표적화하는 가장 3' 의 뉴클레오시드를 나타낸다. 하기 표에 열거된 각각의 갭머는 본원에 SEQ ID NO: 1로 표기된 인간 PNPLA3 mRNA(GENBANK 수탁 번호 NM_025225.2) 또는 본원에 SEQ ID NO: 2로 표기된 인간 PNPLA3 게놈 서열(뉴클레오티드 43921001 내지 43954500의 트렁케이션된 GENBANK 수탁 번호 NC_000022.11)에 표적화된다. 'n/a'는 안티센스 올리고뉴클레오티드가 100% 상보성을 갖는 특정 유전자 서열을 표적화하지 않는 것을 나타낸다.

[0416] 연구 1

[0417] 웰당 20,000개 세포의 밀도의 배양된 A431 세포를 4,000 nM의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 자유 흡수에 의해 트랜스펙션시켰다. 대략 24시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리하고, PNPLA3 mRNA 수준을 정량적 리얼-타임 PCR에 의해 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS36070(본원에 SEQ ID NO: 11로 표기된 정방향 서열 CCTTGGTATGTTCCTGCTTCA; 본원에 SEQ ID NO: 12로 표기된 역방향 서열 GTTGTCACTCACTCCTCCATC; 본원에 SEQ ID NO: 13으로 표기된 프로브 서열 TGGCCTTATCCCTCCTTCCTTCAGA)을 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의해 측정되는 바와 같은 총 RNA 함량에 따라 PNPLA3 mRNA 수준을 조정하였다. 결과는 미처리 대조군 세포에 비한 PNPLA3의 억제 백분율로서 제시되어 있다.

표 1

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
912709	27	42	2765	2780	GGCATTCCCAGCGCGA	0	17
912710	95	110	2833	2848	TCCTGATCCGCAGCAG	15	18
912711	103	118	2841	2856	GGCTCGGGTCCTGATC	0	19
912712	131	146	2869	2884	GTTAGGATCTGGGTCG	91	20
912713	164	179	2902	2917	GTACATGGCGGCGGCG	0	21
912714	183	198	2921	2936	TCCAGCCGCGCTCTGC	23	22
912715	196	211	2934	2949	GCGAAGGACAAGCTCC	60	23
912716	197	212	2935	2950	CGCGAAGGACAAGCTC	0	24
912717	272	287	3010	3025	GCGGAGGAGGTGCGGG	0	25
912718	273	288	3011	3026	CGCGGAGGAGGTGCGG	0	26
912719	274	289	3012	3027	TCGCGGAGGAGGTGCG	19	27
912720	290	305	3028	3043	GAACAACATGCGCGCG	0	28
912721	291	306	3029	3044	CGAACAACATGCGCGC	7	29
912722	292	307	3030	3045	CCGAACAACATGCGCG	21	30
912723	293	308	3031	3046	GCCGAACAACATGCGC	0	31
912724	294	309	3032	3047	CGCCGAACAACATGCG	0	32
912725	323	338	3061	3076	GCCGACGCAGTGCAAC	0	33
912726	324	339	3062	3077	CGCCGACGCAGTGCAA	0	34
912727	340	355	3078	3093	GGGATACCGGAGAGGA	43	35
912728	370	385	5944	5959	TCTGAGAGGACCTGCA	53	36
912729	375	390	5949	5964	CAAGATCTGAGAGGAC	64	37
912730	404	419	5978	5993	GCCAATGTTCCGACTC	71	38
912731	410	425	5984	5999	GAAGATGCCAATGTTC	51	39
912732	429	444	6003	6018	TTAAGTTGAAGGATGG	96	40
912733	432	447	6006	6021	TGCTTAAGTTGAAGGA	90	41
912734	478	493	6052	6067	TGGACATTGGCCGGGA	85	42
912735	479	494	6053	6068	GTGGACATTGGCCGGG	50	43
912736	484	499	6058	6073	AGCTGGTGGACATTGG	64	44
912737	528	543	6102	6117	CATCAGACACTCTGGT	5	45
912738	531	546	6105	6120	CCCCATCAGACACTCT	73	46
912739	552	567	6126	6141	AGTCAGACACCAGAAC	54	47
912755	693	708	11911	11926	TGGCATCAATGAAGGG	74	48
912756	698	713	11916	11931	TGTTTTGGCATCAATG	91	49
912757	746	761	11964	11979	TTTAGGGCAGATGTCG	89	50
912758	747	762	11965	11980	CTTTAGGGCAGATGTC	90	51
912759	795	810	12013	12028	GTAGACTGAGCTTGGT	98	52
912760	820	835	12038	12053	AGGTAGAGGTTCCCTG	0	53

[0418]

912761	841	856	12059	12074	GGGACAAAAGCTCTCG	20	54
912762	873	888	13609	13624	GGCATATCTCTCCCAG	0	55
912763	874	889	13610	13625	AGGCATATCTCTCCCA	0	56
912764	886	901	13622	13637	AAATATCCTCGAAGGC	57	57
912765	888	903	13624	13639	CCAAATATCCTCGAAG	30	58
912766	889	904	13625	13640	TCCAAATATCCTCGAA	38	59
912767	894	909	13630	13645	ATGCATCCAAATATCC	58	60
912768	925	940	N/A	N/A	TTGCAGATGCCCTTCT	15	61
912769	968	983	16088	16103	ATCCATCCCTTCTGAG	34	62
912770	986	1001	16106	16121	GGGCATGGCGACCTCA	0	63
912771	1004	1019	16124	16139	ACTCATGTTTGCCCAG	67	64
912772	1068	1083	16188	16203	GGTCTAGCAGCTCATC	89	65
912773	1075	1090	16195	16210	CGCAGGTGGTCTAGCA	0	66
912774	1076	1091	16196	16211	ACGCAGGTGGTCTAGC	25	67
912775	1080	1095	16200	16215	TGAGACGCAGGTGGTC	50	68
912776	1086	1101	16206	16221	GGATGCTGAGACGCAG	67	69
912777	1172	1187	19012	19027	GTATCCACCTTTGTCT	78	70
912778	1178	1193	19018	19033	GCTCATGTATCCACCT	79	71
912779	1187	1202	19027	19042	GCAAATCTTGCTCATG	3	72
912780	1188	1203	19028	19043	TGCAAATCTTGCTCAT	13	73
912781	1189	1204	19029	19044	TTGCAAATCTTGCTCA	0	74
912782	1195	1210	19035	19050	AGCAAGTTGCAAATCT	77	75
912783	1199	1214	19039	19054	GGGTAGCAAGTTGCAA	74	76
912784	1205	1220	19045	19060	CCTAATGGGTAGCAAG	62	77
912785	1206	1221	19046	19061	TCCTAATGGGTAGCAA	79	78

[0419]

표 2

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
912786	1207	1222	19047	19062	ATCCTAATGGGTAGCA	81	79
912787	1211	1226	19051	19066	CATTATCCTAATGGGT	46	80
912788	1212	1227	19052	19067	ACATTATCCTAATGGG	0	81
912789	1213	1228	19053	19068	GACATTATCCTAATGG	70	82
912790	1220	1235	19060	19075	TACATAAGACATTATC	34	83
912791	1224	1239	19064	19079	GCATTACATAAGACAT	86	84
912792	1245	1260	19085	19100	CCACAGGCAGGGTACA	76	85
912793	1246	1261	19086	19101	TCCACAGGCAGGGTAC	28	86
912794	1253	1268	19093	19108	GGCAGATTCCACAGGC	75	87
912795	1259	1274	19099	19114	CGCAATGGCAGATTCC	92	88
912796	1265	1280	19105	19120	GACAATCGCAATGGCA	64	89
912797	1266	1281	19106	19121	GGACAATCGCAATGGC	75	90

[0420]

912798	1267	1282	19107	19122	TGGACAATCGCAATGG	73	91
912799	1285	1300	23690	23705	AGCCATGTCACCAGTC	67	92
912800	1289	1304	23694	23709	TGGAAGCCATGTCACC	24	93
912801	1290	1305	23695	23710	CTGGAAGCCATGTCAC	72	94
912802	1297	1312	23702	23717	GGCATATCTGGAAGCC	0	95
912803	1298	1313	23703	23718	GGGCATATCTGGAAGC	0	96
912804	1351	1366	23756	23771	AGCACTCGAGTGAACA	0	97
912805	1386	1401	N/A	N/A	GCATTTGGGACCTGGA	77	98
912806	1387	1402	N/A	N/A	GGCATTTGGGACCTGG	60	99
912807	1388	1403	25151	25166	TGGCATTTGGGACCTG	41	100
912808	1394	1409	25157	25172	GCTCACTGGCATTTGG	44	101
912809	1523	1538	25286	25301	GTTCAGGCTGGACCTG	49	102
912810	1547	1562	25310	25325	AGGTACTTTATTGCCC	11	103
912811	1550	1565	25313	25328	AGCAGGTACTTTATTG	64	104
912812	1653	1668	25416	25431	AACTTTAGCACCTCTG	91	105
912813	1655	1670	25418	25433	GAAACTTTAGCACCTC	88	106
912814	1656	1671	25419	25434	GGAAACTTTAGCACCT	53	107
912815	1669	1684	25432	25447	CTGCACAAAGATGGGA	80	108
912816	1671	1686	25434	25449	AGCTGCACAAAGATGG	45	109
912817	1685	1700	25448	25463	AGCAATGCGGAGGTAG	15	110
912818	1740	1755	25503	25518	ACCAACTCAGCTCAGA	85	111
912819	1741	1756	25504	25519	AACCAACTCAGCTCAG	79	112
912820	1757	1772	25520	25535	TCCTAGCTTTTCATAA	23	113
912821	1788	1803	25551	25566	TGCTGGACCGCTGCAC	0	114
912822	1796	1811	25559	25574	GAGTTAAGTGCTGGAC	93	115
912823	1802	1817	25565	25580	GTATTAGAGTTAAGTG	92	116
912824	1803	1818	25566	25581	TGTATTAGAGTTAAGT	79	117
912825	1806	1821	25569	25584	TGATGTATTAGAGTTA	92	118
912826	1808	1823	25571	25586	GCTGATGTATTAGAGT	80	119
912827	1821	1836	25584	25599	TGAATTAACGCATGCT	83	120
912828	1822	1837	25585	25600	CTGAATTAACGCATGC	78	121
912829	1870	1885	25633	25648	AGTAAGGGACCCTCTG	17	122
912830	1871	1886	25634	25649	CAGTAAGGGACCCTCT	28	123
912831	1872	1887	25635	25650	TCAGTAAGGGACCCTC	77	124
912832	1874	1889	25637	25652	AGTCAGTAAGGGACCC	51	125
912833	1893	1908	25656	25671	ATTAATAGGGCCACGA	80	126
912834	1895	1910	25658	25673	CCATTAATAGGGCCAC	90	127
912835	1896	1911	25659	25674	ACCATTAATAGGGCCA	81	128
912836	1906	1921	25669	25684	GAACAGTCTGACCATT	82	129
912837	1908	1923	25671	25686	TGGAACAGTCTGACCA	31	130
912838	1909	1924	25672	25687	CTGGAACAGTCTGACC	83	131
912839	1911	1926	25674	25689	TGCTGGAACAGTCTGA	72	132
912840	1916	1931	25679	25694	CCTCATGCTGGAACAG	83	133
912841	1928	1943	25691	25706	TCATTCTAAGAACCTC	96	134

[0421]

912842	1945	1960	25708	25723	ACCCATCCAAACACCT	16	135
912843	1982	1997	25745	25760	ACACATGGGCCAGCCT	70	136
912844	1989	2004	25752	25767	CAAGATCACACATGGG	70	137
912845	2057	2072	25820	25835	GGGACGAACTGCACCC	0	138
912846	2098	2113	25861	25876	TATCATCTTTGCAGAC	81	139
912847	2116	2131	25879	25894	GTTTTTAGTAGTCAAG	91	140
912848	2117	2132	25880	25895	CGTTTTTAGTAGTCAA	91	141
912849	2145	2160	25908	25923	TATCATCTTGTTACCC	85	142
912850	2148	2163	25911	25926	GATTATCATCTTGTTA	70	143
912851	2150	2165	25913	25928	TAGATTATCATCTTGT	53	144
912852	2151	2166	25914	25929	GTAGATTATCATCTTG	80	145
912853	2152	2167	25915	25930	AGTAGATTATCATCTT	84	146
912854	2175	2190	25938	25953	GTGAAAAAGGTGTTCT	77	147
912855	2182	2197	25945	25960	TAGTTAGGTGAAAAAG	92	148
912856	2188	2203	25951	25966	TTATTTTAGTTAGGTG	88	149
912857	2190	2205	25953	25968	CATTATTTTAGTTAGG	86	150
912858	2273	2288	26036	26051	CTACTAACATCTCACT	55	151
912859	2274	2289	26037	26052	TCTACTAACATCTCAC	89	152
912860	2278	2293	26041	26056	TTATTCTACTAACATC	27	153
912861	2280	2295	26043	26058	GCTTATTCTACTAACA	79	154
912862	2281	2296	26044	26059	GGCTTATTCTACTAAC	81	155
912863	2632	2647	26395	26410	GGTGAATGCCCTGCAC	41	156

[0422]

표 3

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
912864	2703	2718	26466	26481	TTCAAGTTGTGTGCTC	90	157
912865	2755	2770	26518	26533	GGGAGAAACTCACTGA	37	158
912866	N/A	N/A	4416	4431	TGCTACTTGCCCCAGC	2	159
912867	N/A	N/A	4421	4436	CACAATGCTACTTGCC	87	160
912868	N/A	N/A	4584	4599	CCCAATGGCAGGGCTT	58	161
912869	N/A	N/A	4592	4607	TGCTCCTACCCAATGG	46	162
912870	N/A	N/A	4766	4781	GACTTTTATTGTTGCT	95	163
912871	N/A	N/A	4883	4898	TTCTATACCAGAGTGA	89	164
912872	N/A	N/A	4884	4899	TTTCTATACCAGAGTG	89	165
912873	N/A	N/A	5405	5420	GTAGATGGCCTTAATG	83	166
912876	N/A	N/A	6155	6170	TACATCCACGACTTCG	94	167
912877	N/A	N/A	6156	6171	TTACATCCACGACTTC	76	168
912880	N/A	N/A	6606	6621	GGAACATTCAGGGTTT	13	169
912881	N/A	N/A	6834	6849	ATTACTTGGGTGCAGG	55	170
912884	N/A	N/A	6838	6853	GCAGATTACTTGGGTG	45	171

[0423]

912885	N/A	N/A	6931	6946	TGCAGGACAGGTTCCT	30	172
912888	N/A	N/A	7549	7564	CACACTGGGTCACCAC	55	173
912889	N/A	N/A	7552	7567	AGTCACACTGGGTCAC	61	174
912928	N/A	N/A	12273	12288	GGTATATGTTCCCAGG	87	175
912929	N/A	N/A	12314	12329	TATAACCACAGCCTGG	29	176
912932	N/A	N/A	12321	12336	CTGACTATATAACCAC	81	177
912933	N/A	N/A	12666	12681	ATCTTAGTGGCTGGGT	91	178
912936	N/A	N/A	12767	12782	CTTACTATGGTAGAGT	88	179
912937	N/A	N/A	12768	12783	TCTTACTATGGTAGAG	74	180
912940	N/A	N/A	12835	12850	TGCATTGCATAGCCTT	97	181
912941	N/A	N/A	12836	12851	TTGCATTGCATAGCCT	96	182
912944	N/A	N/A	12907	12922	TGCTTATAAAGCACAC	61	183
912945	N/A	N/A	12988	13003	GGAATAAGCCTCCACC	14	184
912948	N/A	N/A	14055	14070	GAAATCTGATTGCTTC	59	185
912949	N/A	N/A	14393	14408	TACTTATCTGCTCACT	66	186
912952	N/A	N/A	14673	14688	TCTCTTAGTGTCCCCA	90	187
			14707	14722			
912953	N/A	N/A	14674	14689	ATCTCTTAGTGTCCCC	92	188
			14708	14723			
912956	N/A	N/A	15284	15299	TCACATTCATGCTTGC	82	189
912957	N/A	N/A	15291	15306	GATAACCTCACATTCA	0	190
912960	N/A	N/A	15712	15727	GAGCTAGGTGCTTCAC	6	191
912961	N/A	N/A	15753	15768	ATAACAACTGAACCAC	85	192
912964	N/A	N/A	15937	15952	GTTATTAGCCAAATGC	92	193
912965	N/A	N/A	16468	16483	GGAGACTTGGCAAGGT	87	194
912968	N/A	N/A	16960	16975	ATTCATGACAGCCCTT	46	195
912969	N/A	N/A	17128	17143	ATCGATTTTTCAGAGT	9	196
912972	N/A	N/A	17134	17149	ACAAACATCGATTTTT	52	197
912973	N/A	N/A	17769	17784	CTCTTTAATGACCTCG	90	198
912976	N/A	N/A	18865	18880	GTCAGAGGCACTCACA	25	199
912977	N/A	N/A	18959	18974	AGCTATTATCTCCCAC	0	200
912980	N/A	N/A	19315	19330	AGTTTCTGGGCTTGCA	90	201
912981	N/A	N/A	19382	19397	GGCAATCACAAGAGAC	73	202
912984	N/A	N/A	20286	20301	AGAGGAAGCCCAATCA	79	203
			20316	20331			
912985	N/A	N/A	20287	20302	CAGAGGAAGCCCAATC	93	204
			20317	20332			
912988	N/A	N/A	20658	20673	TAGAAATTGCAGTGCC	92	205
912989	N/A	N/A	20731	20746	TCCTATCCATATATTG	55	206
912992	N/A	N/A	21408	21423	GCAATTCTAGACATGG	88	207
912993	N/A	N/A	21558	21573	AGGACTTACACCAAGA	86	208
912996	N/A	N/A	21936	21951	TTCCTAATAAGAGCCC	24	209
912997	N/A	N/A	21946	21961	GTCAAACATCTTCCTA	66	210
913000	N/A	N/A	22077	22092	AAAACTGTAGGATAGG	47	211

[0424]

913001	N/A	N/A	22162	22177	GTTACATCCATAAAAC	0	212
913004	N/A	N/A	22169	22184	AGAGAATGTTACATCC	62	213
913008	N/A	N/A	23083	23098	AAAGATTAATCAGGGC	61	214
913012	N/A	N/A	23788	23803	GTATTTACCTGGAGGC	0	215
913016	N/A	N/A	24426	24441	GGCCTATGATTTTCAG	0	216

[0425]

표 4

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
912874	N/A	N/A	5869	5884	ATACTTTTGGCAAGGC	96	217
912875	N/A	N/A	5870	5885	AATACTTTTGGCAAGG	91	218
912878	N/A	N/A	6159	6174	TGCTTACATCCACGAC	12	219
912879	N/A	N/A	6296	6311	CATCATGTTGGTCTCG	54	220
912882	N/A	N/A	6835	6850	GATTACTTGGGTGCAG	39	221
912883	N/A	N/A	6837	6852	CAGATTACTTGGGTGC	69	222
912886	N/A	N/A	7083	7098	TTTAATGGTGTTTTGG	87	223
912887	N/A	N/A	7478	7493	TCAAATGCCGGTATTC	52	224
912890	N/A	N/A	7587	7602	GTGAACTTCAACTTCC	56	225
912930	N/A	N/A	12317	12332	CTATATAACCACAGCC	77	226
912931	N/A	N/A	12319	12334	GACTATATAACCACAG	92	227
912934	N/A	N/A	12670	12685	AATCATCTTAGTGGCT	91	228
912935	N/A	N/A	12765	12780	TACTATGGTAGAGTGG	80	229
912938	N/A	N/A	12786	12801	GTACATGGTCTGCAAA	84	230
912939	N/A	N/A	12787	12802	TGTACATGGTCTGCAA	57	231
912942	N/A	N/A	12843	12858	GCATGCATTGCATTGC	16	232
912943	N/A	N/A	12885	12900	ACCAATCCTGTTAGAC	93	233
912946	N/A	N/A	13557	13572	GGAGACACCAAGCACC	42	234
912947	N/A	N/A	13751	13766	GCACTAAGTGTTAGAA	79	235
912950	N/A	N/A	14396	14411	GCTTACTTATCTGCTC	0	236
912951	N/A	N/A	14501	14516	GGAGATCCATCCTGCA	0	237
912954	N/A	N/A	14675 14709	14690 14724	CATCTCTTAGTGTCCC	92	238
912955	N/A	N/A	15122	15137	TCCTAATGTCCTCAAC	9	239
912958	N/A	N/A	15293	15308	AAGATAACCTCACATT	33	240
912959	N/A	N/A	15294	15309	CAAGATAACCTCACAT	22	241
912962	N/A	N/A	15754	15769	TATAACAACTGAACCA	82	242
912963	N/A	N/A	15856	15871	GCTTTAAAGCAGGACA	8	243
912966	N/A	N/A	16774	16789	AAAATTGTGGGTTTAG	68	244
912967	N/A	N/A	16850	16865	ATCATTTGGACCATAG	81	245
912970	N/A	N/A	17130	17145	ACATCGATTTTTCAGA	83	246
912971	N/A	N/A	17133	17148	CAAACATCGATTTTTC	62	247

[0426]

912974	N/A	N/A	17843	17858	GCTTTACAAGCTGGTC	0	248
912975	N/A	N/A	17879	17894	ATCTATGTTCTCCTAG	0	249
912978	N/A	N/A	19125	19140	ACCTAAAATGCTCACC	0	250
912979	N/A	N/A	19198	19213	CCAGACTACATGCCAC	79	251
912982	N/A	N/A	19446	19461	TCTACTAGGCATCTCT	63	252
912983	N/A	N/A	19447	19462	TTCTACTAGGCATCTC	42	253
912986	N/A	N/A	20288 20318	20303 20333	TCAGAGGAAGCCCAAT	92	254
912987	N/A	N/A	20656	20671	GAAATTGCAGTGCCCT	92	255
912990	N/A	N/A	21393	21408	GCCAACCTATCACTGA	60	256
912991	N/A	N/A	21400	21415	AGACATGGCCAACCTA	32	257
912994	N/A	N/A	21565	21580	TGAAATAAGGACTTAC	67	258
912995	N/A	N/A	21934	21949	CCTAATAAGAGCCCCA	31	259
912998	N/A	N/A	22041	22056	GAAATCTGTCAGAGCA	33	260
912999	N/A	N/A	22072	22087	TGTAGGATAGGACTAG	0	261
913002	N/A	N/A	22166	22181	GAATGTTACATCCATA	53	262
913003	N/A	N/A	22168	22183	GAGAATGTTACATCCA	80	263
913005	N/A	N/A	22605	22620	GTGATAAATCTGCAAG	70	264
913006	N/A	N/A	23081	23096	AGATTAATCAGGGCCA	8	265
913007	N/A	N/A	23082	23097	AAGATTAATCAGGGCC	30	266
913009	N/A	N/A	23325	23340	GGTCACATGTGAGCCC	0	267
913010	N/A	N/A	23496	23511	CACTTCTGGTTCAAGA	13	268
913011	N/A	N/A	23580	23595	CCAATCTGATGACTTC	80	269
913013	N/A	N/A	23790	23805	AAGTATTTACCTGGAG	0	270
913014	N/A	N/A	24028	24043	CACTCAAAGAGACTCA	65	271
913015	N/A	N/A	24425	24440	GCCTATGATTTTCAGG	0	272
913017	N/A	N/A	24633	24648	CACTACTGCCCTCTTC	50	273
913018	N/A	N/A	24983	24998	TGCTGGGCTGATGTCA	0	274
913019	N/A	N/A	25150	25165	GGCATTTGGGACCTGA	67	275

[0427]

표 5

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0428]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915343	1	16	2739	2754	GCCCCCCTCGGACCAT	0	276
915363	45	60	2783	2798	CCTCAGTGTCTCGGCC	0	277
915383	107	122	2845	2860	AATCGGCTCGGGTCCT	29	278
915403	190	205	2928	2943	GACAAGCTCCAGCCGC	64	279
915423	249	264	2987	3002	CGCTCAGGCAGCGGGT	0	280
915443	347	362	N/A	N/A	CTCCAGCGGGATACCG	6	281
915463	386	401	5960	5975	GGCCTTCCGCACAAGA	0	282
915483	416	431	5990	6005	TGGATGGAAGATGCCA	28	283

[0429]

915503	452	467	6026	6041	GAGACCCTGTCGGAGG	45	284
915523	488	503	6062	6077	GATGAGCTGGTGGACA	70	285
915543	510	525	6084	6099	GAGAGATGCCTATTTT	92	286
915563	559	574	6133	6148	GACCGAAAGTCAGACA	7	287
915603	697	712	11915	11930	GTTTTGGCATCAATGA	94	288
915623	754	769	11972	11987	GACTTGACTTTAGGGC	98	289
915643	827	842	12045	12060	CGAGAGAAGGTAGAGG	97	290
915663	879	894	13615	13630	CTCGAAGGCATATCTC	66	291
915683	932	947	16052	16067	GGGCCTGTTGCAGATG	0	292
915703	985	1000	16105	16120	GGCATGGCGACCTCAG	6	293
915723	1037	1052	16157	16172	AGCCAAGGCAGCCGAC	0	294
915743	1132	1147	16252	16267	GCGAGCCTGGGCGAGA	0	295
915763	1177	1192	19017	19032	CTCATGTATCCACCTT	88	296
915783	1229	1244	19069	19084	GGGCAGCATTACATAA	73	297
915803	1286	1301	23691	23706	AAGCCATGTCACCAGT	34	298
915823	1348	1363	23753	23768	ACTCGAGTGAACACCT	12	299
915843	1405	1420	25168	25183	GCCTGTTGGCTGCTCA	1	300
915863	1473	1488	25236	25251	CTGCTGGACAGCCCTT	0	301
915883	1542	1557	25305	25320	CTTTATTGCCCAAGAA	72	302
915903	1601	1616	25364	25379	CAGACTCTTCTCTAGT	49	303
915923	1633	1648	25396	25411	AATCTGCTAGACTCGC	88	304
915943	1686	1701	25449	25464	CAGCAATGCGGAGGTA	80	305
915963	1768	1783	25531	25546	GAAAGGTTGCTTCCTA	84	306
915983	1789	1804	25552	25567	GTGCTGGACCGCTGCA	11	307
916003	1815	1830	25578	25593	AACGCATGCTGATGTA	69	308
916023	1848	1863	25611	25626	GCTTCCTGGTGTCATT	81	309
916043	1884	1899	25647	25662	GCCACGAAACAGTCAG	67	310
916063	1913	1928	25676	25691	CATGCTGGAACAGTCT	20	311
916083	1954	1969	25717	25732	AAGGCCCCCACCCATC	0	312
916103	1977	1992	25740	25755	TGGGCCAGCCTACCCC	0	313
916123	2026	2041	25789	25804	GGAAGTGGGATCATGC	55	314
916142	2100	2115	25863	25878	GTTATCATCTTTGCAG	57	315
916162	2139	2154	25902	25917	CTTGTTACCCCCGCCA	84	316
916182	2264	2279	26027	26042	TCTCACTGATTCACAT	83	317
916202	2624	2639	26387	26402	CCCTGCACACTAGATT	55	318
916222	2677	2692	26440	26455	GAGGCGGAAGCTCCTG	0	319
916242	2707	2722	26470	26485	CAGGTTCAAGTTGTGT	83	320
916282	N/A	N/A	4225	4240	AAATGTACGGAATCTC	79	321
916302	N/A	N/A	4822	4837	GTGTAAACATTTGTCC	74	322
916322	N/A	N/A	5414	5429	AGCTTTGGTGTAGATG	49	323
916342	N/A	N/A	5801	5816	TACTATGGGAGCCACA	42	324
916362	N/A	N/A	6866	6881	TGAAATTGTAACTGCC	70	325
916382	N/A	N/A	7492	7507	TAGATCGGTGCTGTTC	27	326
916402	N/A	N/A	7785	7800	GTTATAGGCGAGAGCA	0	327

916562	N/A	N/A	12316	12331	TATATAACCACAGCCT	58	328
916582	N/A	N/A	12932	12947	ATAAGAGCTGTCTCCT	94	329
916602	N/A	N/A	13703	13718	CTAGTAAATGCTTGTC	96	330
916622	N/A	N/A	14177	14192	CTAATATTTCTACAGC	0	331
916642	N/A	N/A	14672	14687	CTCTTAGTGTCCCCAT	95	332
916662	N/A	N/A	15542	15557	TTCCATCACAAGGCCT	50	333
916682	N/A	N/A	16317	16332	TCCATAATGCACAAGA	71	334
916702	N/A	N/A	17223	17238	TGTAGCTGGTTTGTGG	88	335
916722	N/A	N/A	18223	18238	AACAGCTACATCAGGC	44	336
916742	N/A	N/A	19249	19264	GGCATTGCACATAGAC	74	337
916761	N/A	N/A	20410	20425	GTAAGCAATGCAGCCA	88	338
916781	N/A	N/A	20659	20674	TTAGAAATTGCAGTGC	91	339
916801	N/A	N/A	20989	21004	AGGTATTAAACTGCCA	25	340
916821	N/A	N/A	21506	21521	GTCCTAAGAGCACTCA	57	341
916841	N/A	N/A	22603	22618	GATAAATCTGCAAGAG	49	342
916861	N/A	N/A	23472	23487	GGGACTTACACTGAAA	66	343
916881	N/A	N/A	24314	24329	GTCAACGCAGACTGCT	33	344

[0430]

표 6

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	**SEQ ID NO: 1** 출발 부위	**SEQ ID NO: 1** 정지 부위	**SEQ ID NO: 2** 출발 부위	**SEQ ID NO: 2** 정지 부위	서열(5'에서 3')	**PNPLA3** 억제%	**SEQ ID NO**
915344	2	17	2740	2755	CGCCCCCCTCGGACCA	0	345
915364	46	61	2784	2799	GCCTCAGTGTCTCGGC	0	346
915384	108	123	2846	2861	GAATCGGCTCGGGTCC	49	347
915404	191	206	2929	2944	GGACAAGCTCCAGCCG	9	348
915424	250	265	2988	3003	TCGCTCAGGCAGCGGG	0	349
915444	348	363	N/A	N/A	GCTCCAGCGGGATACC	0	350
915464	387	402	5961	5976	TGGCCTTCCGCACAAG	0	351
915484	428	443	6002	6017	TAAGTTGAAGGATGGA	96	352
915504	453	468	6027	6042	AGAGACCCTGTCGGAG	80	353
915524	489	504	6063	6078	AGATGAGCTGGTGGAC	81	354
915544	512	527	6086	6101	AAGAGAGATGCCTATT	77	355
915564	560	575	6134	6149	GGACCGAAAGTCAGAC	0	356
915604	700	715	11918	11933	GTTGTTTTGGCATCAA	91	357
915624	755	770	11973	11988	GGACTTGACTTTAGGG	81	358
915644	828	843	12046	12061	TCGAGAGAAGGTAGAG	24	359
915664	880	895	13616	13631	CCTCGAAGGCATATCT	41	360
915684	952	967	16072	16087	GATGACTTCAGGCCTG	0	361
915704	987	1002	16107	16122	TGGGCATGGCGACCTC	0	362
915724	1038	1053	16158	16173	CAGCCAAGGCAGCCGA	0	363
915744	1133	1148	16253	16268	AGCGAGCCTGGGCGAG	0	364

[0431]

915764	1179	1194	19019	19034	TGCTCATGTATCCACC	56	365
915784	1230	1245	19070	19085	AGGGCAGCATTACATA	69	366
915804	1293	1308	23698	23713	TATCTGGAAGCCATGT	6	367
915824	1349	1364	23754	23769	CACTCGAGTGAACACC	0	368
915844	1406	1421	25169	25184	GGCCTGTTGGCTGCTC	0	369
915864	1477	1492	25240	25255	GTCTCTGCTGGACAGC	0	370
915884	1545	1560	25308	25323	GTACTTTATTGCCCAA	73	371
915904	1607	1622	25370	25385	GACTCACAGACTCTTC	92	372
915924	1634	1649	25397	25412	GAATCTGCTAGACTCG	65	373
915944	1687	1702	25450	25465	ACAGCAATGCGGAGGT	83	374
915964	1769	1784	25532	25547	CGAAAGGTTGCTTCCT	79	375
915984	1790	1805	25553	25568	AGTGCTGGACCGCTGC	38	376
916004	1816	1831	25579	25594	TAACGCATGCTGATGT	79	377
916024	1849	1864	25612	25627	GGCTTCCTGGTGTCAT	73	378
916044	1885	1900	25648	25663	GGCCACGAAACAGTCA	40	379
916064	1914	1929	25677	25692	TCATGCTGGAACAGTC	80	380
916084	1958	1973	25721	25736	TCACAAGGCCCCCACC	35	381
916104	1978	1993	25741	25756	ATGGGCCAGCCTACCC	0	382
916124	2053	2068	25816	25831	CGAACTGCACCCCTTC	38	383
916143	2101	2116	25864	25879	GGTTATCATCTTTGCA	81	384
916163	2140	2155	25903	25918	TCTTGTTACCCCCGCC	84	385
916183	2265	2280	26028	26043	ATCTCACTGATTCACA	86	386
916203	2625	2640	26388	26403	GCCCTGCACACTAGAT	65	387
916223	2678	2693	26441	26456	GGAGGCGGAAGCTCCT	0	388
916243	2709	2724	26472	26487	GCCAGGTTCAAGTTGT	62	389
916283	N/A	N/A	4226	4241	CAAATGTACGGAATCT	52	390
916303	N/A	N/A	4864	4879	TACTTTAGGCTCCTGG	90	391
916323	N/A	N/A	5422	5437	AGCATTAGAGCTTTGG	75	392
916343	N/A	N/A	5803	5818	TCTACTATGGGAGCCA	89	393
916363	N/A	N/A	6927	6942	GGACAGGTTCCTTGGA	0	394
916383	N/A	N/A	7493	7508	CTAGATCGGTGCTGTT	14	395
916403	N/A	N/A	7786	7801	AGTTATAGGCGAGAGC	0	396
916563	N/A	N/A	12318	12333	ACTATATAACCACAGC	90	397
916583	N/A	N/A	12936	12951	GACAATAAGAGCTGTC	0	398
916603	N/A	N/A	13704	13719	GCTAGTAAATGCTTGT	73	399
916623	N/A	N/A	14231	14246	CCAACTTTTAGTATTA	92	400
916643	N/A	N/A	14678	14693	AGCCATCTCTTAGTGT	50	401
916663	N/A	N/A	15566	15581	TCTGATGTCGAAGAGG	68	402
916683	N/A	N/A	16341	16356	TCCCATGTGGCAGTAC	0	403
916703	N/A	N/A	17239	17254	TCCAAATGCCCAACTC	37	404
916723	N/A	N/A	18241	18256	GCAAATAATGTGCACA	22	405
916743	N/A	N/A	19250	19265	GGGCATTGCACATAGA	59	406
916762	N/A	N/A	20413	20428	GTAGTAAGCAATGCAG	69	407
916782	N/A	N/A	20660	20675	CTTAGAAATTGCAGTG	91	408

[0432]

916802	N/A	N/A	21002	21017	ATTTTAACAGCTCAGG	95	409
916822	N/A	N/A	21540	21555	TATGACATTTCAGAGT	88	410
916842	N/A	N/A	22629	22644	AGTACAAGCGCAGCCT	14	411
916862	N/A	N/A	23538	23553	ACAAGGACAAGCCCAC	37	412
916882	N/A	N/A	24339	24354	GAAGTAGCGGCATCCC	68	413

[0433]

표 7

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 겝머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915345	3	18	2741	2756	CCGCCCCCCTCGGACC	0	414
915365	47	62	2785	2800	TGCCTCAGTGTCTCGG	0	415
915385	109	124	2847	2862	GGAATCGGCTCGGGTC	72	416
915405	193	208	2931	2946	AAGGACAAGCTCCAGC	41	417
915425	251	266	2989	3004	CTCGCTCAGGCAGCGG	0	418
915445	349	364	N/A	N/A	TGCTCCAGCGGGATAC	0	419
915465	388	403	5962	5977	CTGGCCTTCCGCACAA	16	420
915485	430	445	6004	6019	CTTAAGTTGAAGGATG	27	421
915505	454	469	6028	6043	CAGAGACCCTGTCGGA	72	422
915525	492	507	6066	6081	CGGAGATGAGCTGGTG	92	423
915545	513	528	6087	6102	TAAGAGAGATGCCTAT	57	424
915565	561	576	6135	6150	TGGACCGAAAGTCAGA	0	425
915605	701	716	11919	11934	GGTTGTTTTGGCATCA	97	426
915625	756	771	11974	11989	TGGACTTGACTTTAGG	93	427
915645	829	844	12047	12062	CTCGAGAGAAGGTAGA	0	428
915665	881	896	13617	13632	TCCTCGAAGGCATATC	0	429
915685	953	968	16073	16088	GGATGACTTCAGGCCT	0	430
915705	988	1003	16108	16123	CTGGGCATGGCGACCT	0	431
915725	1039	1054	16159	16174	ACAGCCAAGGCAGCCG	0	432
915745	1134	1149	16254	16269	TAGCGAGCCTGGGCGA	0	433
915765	1193	1208	19033	19048	CAAGTTGCAAATCTTG	0	434
915785	1231	1246	19071	19086	CAGGGCAGCATTACAT	74	435
915805	1300	1315	23705	23720	TCGGGCATATCTGGAA	21	436
915825	1350	1365	23755	23770	GCACTCGAGTGAACAC	0	437
915845	1407	1422	25170	25185	AGGCCTGTTGGCTGCT	0	438
915865	1480	1495	25243	25258	TTGGTCTCTGCTGGAC	21	439
915885	1546	1561	25309	25324	GGTACTTTATTGCCCA	62	440
915905	1609	1624	25372	25387	GTGACTCACAGACTCT	81	441
915925	1635	1650	25398	25413	AGAATCTGCTAGACTC	74	442
915945	1688	1703	25451	25466	CACAGCAATGCGGAGG	56	443
915965	1770	1785	25533	25548	GCGAAAGGTTGCTTCC	66	444
915985	1791	1806	25554	25569	AAGTGCTGGACCGCTG	71	445

[0434]

916005	1817	1832	25580	25595	TTAACGCATGCTGATG	69	446
916025	1850	1865	25613	25628	GGGCTTCCTGGTGTCA	58	447
916045	1886	1901	25649	25664	GGGCCACGAAACAGTC	9	448
916065	1915	1930	25678	25693	CTCATGCTGGAACAGT	86	449
916085	1959	1974	25722	25737	ATCACAAGGCCCCCAC	82	450
916105	1979	1994	25742	25757	CATGGGCCAGCCTACC	0	451
916125	2054	2069	25817	25832	ACGAACTGCACCCCTT	84	452
916144	2102	2117	25865	25880	AGGTTATCATCTTTGC	90	453
916164	2141	2156	25904	25919	ATCTTGTTACCCCCGC	88	454
916184	2266	2281	26029	26044	CATCTCACTGATTCAC	91	455
916204	2626	2641	26389	26404	TGCCCTGCACACTAGA	47	456
916224	2680	2695	26443	26458	GAGGAGGCGGAAGCTC	0	457
916244	2710	2725	26473	26488	AGCCAGGTTCAAGTTG	71	458
916284	N/A	N/A	4227	4242	TCAAATGTACGGAATC	40	459
916304	N/A	N/A	4865	4880	GTACTTTAGGCTCCTG	89	460
916324	N/A	N/A	5429	5444	ACATATCAGCATTAGA	87	461
916344	N/A	N/A	5804	5819	GTCTACTATGGGAGCC	90	462
916364	N/A	N/A	6966	6981	GAAGATGCATAGAGGA	0	463
916384	N/A	N/A	7550	7565	TCACACTGGGTCACCA	43	464
916544	N/A	N/A	12135	12150	GGCAATCAGGGAGGCA	32	465
916564	N/A	N/A	12320	12335	TGACTATATAACCACA	92	466
916584	N/A	N/A	12951	12966	CCCAATTGCCACTAGG	83	467
916604	N/A	N/A	13718	13733	TCTTTACCAAGACCGC	92	468
916624	N/A	N/A	14245	14260	GACAAATTCATCAACC	87	469
916644	N/A	N/A	14778	14793	CTGTATCCAAAAGGCC	0	470
916664	N/A	N/A	15597	15612	ATACATAGCAGAGCCA	44	471
916684	N/A	N/A	16352	16367	CACCCTATCGCTCCCA	43	472
916704	N/A	N/A	17267	17282	AGTTATGTCTGACTCA	72	473
916724	N/A	N/A	18254	18269	AATATACCCCACAGCA	40	474
916744	N/A	N/A	19288	19303	GTGCATGTGTGGCTTG	82	475
916763	N/A	N/A	20414	20429	TGTAGTAAGCAATGCA	85	476
916783	N/A	N/A	20724	20739	CATATATTGCGGATGA	24	477
916803	N/A	N/A	21005	21020	GTTATTTTAACAGCTC	95	478
916823	N/A	N/A	21561	21576	ATAAGGACTTACACCA	83	479
916843	N/A	N/A	22679	22694	CAGCATGCAACCACCC	8	480
916863	N/A	N/A	23550	23565	TGGGATGCTAGGACAA	72	481
916883	N/A	N/A	24340	24355	GGAAGTAGCGGCATCC	0	482

[0435]

표 8

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 겝머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0436]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915346	25	40	2763	2778	CATTCCCAGCGCGACG	0	483
915366	52	67	2790	2805	TACCCTGCCTCAGTGT	0	484
915386	112	127	2850	2865	TCGGGAATCGGCTCGG	26	485
915406	195	210	2933	2948	CGAAGGACAAGCTCCA	69	486
915426	252	267	2990	3005	GCTCGCTCAGGCAGCG	0	487
915446	350	365	N/A	N/A	CTGCTCCAGCGGGATA	0	488
915466	389	404	5963	5978	CCTGGCCTTCCGCACA	40	489
915486	431	446	6005	6020	GCTTAAGTTGAAGGAT	88	490
915506	455	470	6029	6044	GCAGAGACCCTGTCGG	32	491
915526	493	508	6067	6082	CCGGAGATGAGCTGGT	4	492
915546	514	529	6088	6103	GTAAGAGAGATGCCTA	94	493
915566	562	577	6136	6151	TTGGACCGAAAGTCAG	56	494
915606	702	717	11920	11935	TGGTTGTTTTGGCATC	99	495
915626	757	772	11975	11990	GTGGACTTGACTTTAG	89	496
915646	830	845	12048	12063	TCTCGAGAGAAGGTAG	0	497
915666	882	897	13618	13633	ATCCTCGAAGGCATAT	0	498
915686	956	971	16076	16091	TGAGGATGACTTCAGG	10	499
915706	989	1004	16109	16124	GCTGGGCATGGCGACC	10	500
915726	1064	1079	16184	16199	TAGCAGCTCATCTCCC	67	501
915746	1135	1150	16255	16270	GTAGCGAGCCTGGGCG	0	502
915766	1196	1211	19036	19051	TAGCAAGTTGCAAATC	78	503
915786	1232	1247	19072	19087	ACAGGGCAGCATTACA	87	504
915806	1302	1317	23707	23722	CGTCGGGCATATCTGG	53	505
915826	1352	1367	23757	23772	CAGCACTCGAGTGAAC	24	506
915846	1408	1423	25171	25186	GAGGCCTGTTGGCTGC	0	507
915866	1508	1523	25271	25286	GAGGATGGACCGCGGG	0	508
915886	1549	1564	25312	25327	GCAGGTACTTTATTGC	0	509
915906	1610	1625	25373	25388	AGTGACTCACAGACTC	35	510
915926	1636	1651	25399	25414	AAGAATCTGCTAGACT	69	511
915946	1689	1704	25452	25467	ACACAGCAATGCGGAG	69	512
915966	1771	1786	25534	25549	GGCGAAAGGTTGCTTC	58	513
915986	1792	1807	25555	25570	TAAGTGCTGGACCGCT	70	514
916006	1818	1833	25581	25596	ATTAACGCATGCTGAT	73	515
916026	1851	1866	25614	25629	TGGGCTTCCTGGTGTC	71	516
916046	1887	1902	25650	25665	AGGGCCACGAAACAGT	61	517
916066	1917	1932	25680	25695	ACCTCATGCTGGAACA	81	518
916086	1960	1975	25723	25738	CATCACAAGGCCCCCA	48	519
916106	1980	1995	25743	25758	ACATGGGCCAGCCTAC	54	520
916126	2055	2070	25818	25833	GACGAACTGCACCCCT	77	521
916145	2105	2120	25868	25883	TCAAGGTTATCATCTT	89	522
916165	2142	2157	25905	25920	CATCTTGTTACCCCCG	89	523
916185	2270	2285	26033	26048	CTAACATCTCACTGAT	66	524
916205	2627	2642	26390	26405	ATGCCCTGCACACTAG	62	525
916225	2681	2696	26444	26459	AGAGGAGGCGGAAGCT	25	526

[0437]

916245	2711	2726	26474	26489	AAGCCAGGTTCAAGTT	83	527
916285	N/A	N/A	4240	4255	ATTAGGACAAGATTCA	75	528
916305	N/A	N/A	4866	4881	TGTACTTTAGGCTCCT	93	529
916325	N/A	N/A	5430	5445	AACATATCAGCATTAG	85	530
916345	N/A	N/A	5839	5854	CAAGGATGCCACCAAC	84	531
916365	N/A	N/A	6974	6989	TCATTATGGAAGATGC	0	532
916385	N/A	N/A	7602	7617	TTAACAACCCTGTCAG	1	533
916545	N/A	N/A	12151	12166	GTAACTGGTAGCTCCT	93	534
916565	N/A	N/A	12338	12353	ACCCATACTGCACCCC	79	535
916585	N/A	N/A	12957	12972	GCCTATCCCAATTGCC	70	536
916605	N/A	N/A	13719	13734	GTCTTTACCAAGACCG	23	537
916625	N/A	N/A	14248	14263	AACGACAAATTCATCA	84	538
916645	N/A	N/A	14788	14803	TGCAATCCCCCTGTAT	17	539
916665	N/A	N/A	15598	15613	AATACATAGCAGAGCC	68	540
916685	N/A	N/A	16366	16381	TGTCATGGTTGCCTCA	70	541
916705	N/A	N/A	17273	17288	ATAAGGAGTTATGTCT	80	542
916725	N/A	N/A	18255	18270	GAATATACCCCACAGC	58	543
916745	N/A	N/A	19295	19310	GTTACAGGTGCATGTG	75	544
916764	N/A	N/A	20435	20450	AGTCATCTGGAGTCAC	69	545
916784	N/A	N/A	20756	20771	TCAGACAACCCACTGA	24	546
916804	N/A	N/A	21046	21061	AGGAATCTGAATCCTA	0	547
916824	N/A	N/A	21640	21655	GATAATTTCCTAGAGC	29	548
916844	N/A	N/A	22699	22714	GAAATAAGTGCTCAGG	73	549
916864	N/A	N/A	23582	23597	CTCCAATCTGATGACT	53	550
916884	N/A	N/A	24347	24362	GAATTCAGGAAGTAGC	50	551

[0438]

표 9

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915347	26	41	2764	2779	GCATTCCCAGCGCGAC	0	552
915367	58	73	2796	2811	GCTCTCTACCCTGCCT	9	553
915387	113	128	2851	2866	ATCGGGAATCGGCTCG	28	554
915407	198	213	2936	2951	CCGCGAAGGACAAGCT	0	555
915427	253	268	2991	3006	TGCTCGCTCAGGCAGC	0	556
915447	351	366	N/A	N/A	TCTGCTCCAGCGGGAT	1	557
915467	391	406	5965	5980	CTCCTGGCCTTCCGCA	29	558
915487	433	448	6007	6022	TTGCTTAAGTTGAAGG	94	559
915507	456	471	6030	6045	TGCAGAGACCCTGTCG	31	560
915527	494	509	6068	6083	GCCGGAGATGAGCTGG	0	561
915547	515	530	6089	6104	GGTAAGAGAGATGCCT	0	562
915567	563	578	6137	6152	TTTGGACCGAAAGTCA	0	563

[0439]

915607	703	718	11921	11936	ATGGTTGTTTTGGCAT	35	564
915627	758	773	11976	11991	CGTGGACTTGACTTTA	85	565
915647	831	846	12049	12064	CTCTCGAGAGAAGGTA	7	566
915667	883	898	13619	13634	TATCCTCGAAGGCATA	0	567
915687	959	974	16079	16094	TTCTGAGGATGACTTC	39	568
915707	996	1011	16116	16131	TTGCCCAGCTGGGCAT	0	569
915727	1065	1080	16185	16200	CTAGCAGCTCATCTCC	58	570
915747	1136	1151	16256	16271	TGTAGCGAGCCTGGGC	16	571
915767	1197	1212	19037	19052	GTAGCAAGTTGCAAAT	80	572
915787	1233	1248	19073	19088	TACAGGGCAGCATTAC	71	573
915807	1316	1331	23721	23736	CAACCACAGGACATCG	0	574
915827	1353	1368	23758	23773	TCAGCACTCGAGTGAA	0	575
915847	1409	1424	25172	25187	GGAGGCCTGTTGGCTG	0	576
915867	1509	1524	25272	25287	TGAGGATGGACCGCGG	14	577
915887	1553	1568	25316	25331	ACCAGCAGGTACTTTA	29	578
915907	1611	1626	25374	25389	AAGTGACTCACAGACT	29	579
915927	1637	1652	25400	25415	AAAGAATCTGCTAGAC	60	580
915947	1690	1705	25453	25468	TACACAGCAATGCGGA	69	581
915967	1772	1787	25535	25550	AGGCGAAAGGTTGCTT	0	582
915987	1793	1808	25556	25571	TTAAGTGCTGGACCGC	82	583
916007	1819	1834	25582	25597	AATTAACGCATGCTGA	61	584
916027	1864	1879	25627	25642	GGACCCTCTGCACTGG	43	585
916047	1888	1903	25651	25666	TAGGGCCACGAAACAG	80	586
916067	1918	1933	25681	25696	AACCTCATGCTGGAAC	72	587
916087	1961	1976	25724	25739	CCATCACAAGGCCCCC	63	588
916107	1981	1996	25744	25759	CACATGGGCCAGCCTA	74	589
916127	2056	2071	25819	25834	GGACGAACTGCACCCC	5	590
916146	2106	2121	25869	25884	GTCAAGGTTATCATCT	88	591
916166	2143	2158	25906	25921	TCATCTTGTTACCCCC	90	592
916186	2272	2287	26035	26050	TACTAACATCTCACTG	1	593
916206	2628	2643	26391	26406	AATGCCCTGCACACTA	56	594
916226	2682	2697	26445	26460	GAGAGGAGGCGGAAGC	10	595
916246	2712	2727	26475	26490	TAAGCCAGGTTCAAGT	81	596
916286	N/A	N/A	4244	4259	TTTCATTAGGACAAGA	61	597
916306	N/A	N/A	4867	4882	GTGTACTTTAGGCTCC	97	598
916326	N/A	N/A	5431	5446	GAACATATCAGCATTA	52	599
916346	N/A	N/A	5872	5887	GTAATACTTTTGGCAA	75	600
916366	N/A	N/A	7069	7084	GGTATTACAAATTATC	10	601
916386	N/A	N/A	7603	7618	CTTAACAACCCTGTCA	0	602
916546	N/A	N/A	12152	12167	AGTAACTGGTAGCTCC	88	603
916566	N/A	N/A	12343	12358	CTAATACCCATACTGC	84	604
916586	N/A	N/A	12966	12981	AACTTTGCAGCCTATC	85	605
916606	N/A	N/A	13739	13754	AGAACTAAGGCAAATC	85	606
916626	N/A	N/A	14257	14272	GTCTTGGCCAACGACA	0	607

[0440]

916646	N/A	N/A	14793	14808	CAGGATGCAATCCCCC	45	608
916666	N/A	N/A	15601	15616	GCCAATACATAGCAGA	75	609
916686	N/A	N/A	16630	16645	GTCCATGAAATCCAGG	0	610
916706	N/A	N/A	17293	17308	TCTCTTAGGGCACCTC	87	611
916726	N/A	N/A	18256	18271	TGAATATACCCCACAG	24	612
916746	N/A	N/A	19337	19352	AGCTCTAGGAGTCCCC	63	613
916765	N/A	N/A	20513	20528	CCAGATTGAGTCTCCT	91	614
916785	N/A	N/A	20775	20790	AATCAAGTGCCCTCCA	73	615
916805	N/A	N/A	21211	21226	TGTAGCTGTGTGGTGG	85	616
916825	N/A	N/A	21760	21775	TACCATGATCAGGTCA	0	617
916845	N/A	N/A	22713	22728	GTAAAGATGTGAGTGA	85	618
916865	N/A	N/A	23606	23621	GTTTACAAAAGCTGCC	17	619
916885	N/A	N/A	24375	24390	TGAACTCCGGCTCAGT	0	620

[0441]

표 10

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 겝머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0442]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915348	28	43	2766	2781	GGGCATTCCCAGCGCG	0	621
915368	59	74	2797	2812	CGCTCTCTACCCTGCC	0	622
915388	114	129	2852	2867	GATCGGGAATCGGCTC	32	623
915408	199	214	2937	2952	CCCGCGAAGGACAAGC	6	624
915428	275	290	3013	3028	GTCGCGGAGGAGGTGC	0	625
915448	352	367	N/A	N/A	GTCTGCTCCAGCGGGA	4	626
915468	392	407	5966	5981	ACTCCTGGCCTTCCGC	87	627
915488	434	449	6008	6023	CTTGCTTAAGTTGAAG	0	628
915508	457	472	6031	6046	TTGCAGAGACCCTGTC	63	629
915528	495	510	6069	6084	TGCCGGAGATGAGCTG	0	630
915548	516	531	6090	6105	TGGTAAGAGAGATGCC	18	631
915568	564	579	6138	6153	CTTTGGACCGAAAGTC	10	632
915608	704	719	11922	11937	GATGGTTGTTTTGGCA	98	633
915628	772	787	11990	12005	ACATGAAGAAAGTTCG	41	634
915648	832	847	12050	12065	GCTCTCGAGAGAAGGT	55	635
915668	884	899	13620	13635	ATATCCTCGAAGGCAT	33	636
915688	962	977	16082	16097	CCCTTCTGAGGATGAC	11	637
915708	998	1013	16118	16133	GTTTGCCCAGCTGGGC	0	638
915728	1067	1082	16187	16202	GTCTAGCAGCTCATCT	68	639
915748	1137	1152	16257	16272	CTGTAGCGAGCCTGGG	0	640
915768	1198	1213	19038	19053	GGTAGCAAGTTGCAAA	90	641
915788	1234	1249	19074	19089	GTACAGGGCAGCATTA	69	642
915808	1317	1332	23722	23737	GCAACCACAGGACATC	51	643
915828	1354	1369	23759	23774	ATCAGCACTCGAGTGA	0	644

[0443]

915848	1410	1425	25173	25188	GGGAGGCCTGTTGGCT	17	645
915868	1510	1525	25273	25288	CTGAGGATGGACCGCG	53	646
915888	1554	1569	25317	25332	CACCAGCAGGTACTTT	0	647
915908	1612	1627	25375	25390	CAAGTGACTCACAGAC	91	648
915928	1639	1654	25402	25417	TGAAAGAATCTGCTAG	59	649
915948	1691	1706	25454	25469	CTACACAGCAATGCGG	20	650
915968	1773	1788	25536	25551	CAGGCGAAAGGTTGCT	60	651
915988	1794	1809	25557	25572	GTTAAGTGCTGGACCG	86	652
916008	1820	1835	25583	25598	GAATTAACGCATGCTG	88	653
916028	1865	1880	25628	25643	GGGACCCTCTGCACTG	0	654
916048	1889	1904	25652	25667	ATAGGGCCACGAAACA	75	655
916068	1919	1934	25682	25697	GAACCTCATGCTGGAA	72	656
916088	1962	1977	25725	25740	CCCATCACAAGGCCCC	37	657
916108	1984	1999	25747	25762	TCACACATGGGCCAGC	84	658
916128	2079	2094	25842	25857	CTGACAGGCAGTGTCG	10	659
916147	2107	2122	25870	25885	AGTCAAGGTTATCATC	81	660
916167	2144	2159	25907	25922	ATCATCTTGTTACCCC	88	661
916187	2276	2291	26039	26054	ATTCTACTAACATCTC	90	662
916207	2629	2644	26392	26407	GAATGCCCTGCACACT	72	663
916227	2691	2706	26454	26469	GCTCCAGTGGAGAGGA	14	664
916247	2713	2728	26476	26491	ATAAGCCAGGTTCAAG	88	665
916287	N/A	N/A	4308	4323	GTGAGAAACAAACCCT	92	666
916307	N/A	N/A	4882	4897	TCTATACCAGAGTGAG	84	667
916327	N/A	N/A	5514	5529	AGGAATGAGTCTCCCA	17	668
916347	N/A	N/A	5873	5888	GGTAATACTTTTGGCA	70	669
916367	N/A	N/A	7106	7121	CGCTTATGAAAGCATC	0	670
916387	N/A	N/A	7605	7620	CCCTTAACAACCCTGT	28	671
916547	N/A	N/A	12167	12182	TTTGATTGTGCAGACA	98	672
916567	N/A	N/A	12345	12360	TCCTAATACCCATACT	74	673
916587	N/A	N/A	12969	12984	ACAAACTTTGCAGCCT	95	674
916607	N/A	N/A	13742	13757	GTTAGAACTAAGGCAA	94	675
916627	N/A	N/A	14301	14316	GAGCAGATAAATACAC	91	676
916647	N/A	N/A	14892	14907	TGGTATCTCGCTTCCT	0	677
916667	N/A	N/A	15613	15628	TAAAGCCACGCAGCCA	46	678
916687	N/A	N/A	16656	16671	CCAGATGCAGGACCCC	0	679
916707	N/A	N/A	17326	17341	AAACTAATGCACCTGG	43	680
916727	N/A	N/A	18257	18272	CTGAATATACCCCACA	75	681
916747	N/A	N/A	19360	19375	AGCTGCTATGTGAGGC	12	682
916766	N/A	N/A	20520	20535	TCAGTAACCAGATTGA	25	683
916786	N/A	N/A	20778	20793	TTTAATCAAGTGCCCT	81	684
916806	N/A	N/A	21216	21231	CAGGATGTAGCTGTGT	84	685
916826	N/A	N/A	21887	21902	TAAGATCCCATCTTAC	13	686
916846	N/A	N/A	22739	22754	AAAGTAAACACCCACC	42	687
916866	N/A	N/A	23625	23640	GCTTACAACACTACCC	57	688

[0444]

916886	N/A	N/A	24393	24408	GTAATGGGAGCCAGGC	38	689

표 11

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915349	29	44	2767	2782	AGGGCATTCCCAGCGC	0	690
915369	60	75	2798	2813	GCGCTCTCTACCCTGC	23	691
915389	115	130	2853	2868	GGATCGGGAATCGGCT	54	692
915409	200	215	2938	2953	GCCCGCGAAGGACAAG	32	693
915429	276	291	3014	3029	CGTCGCGGAGGAGGTG	0	694
915449	364	379	5938	5953	AGGACCTGCAGAGTCT	21	695
915469	394	409	5968	5983	CGACTCCTGGCCTTCC	59	696
915489	435	450	6009	6024	ACTTGCTTAAGTTGAA	86	697
915509	466	481	6040	6055	GGGAGGCATTTGCAGA	57	698
915529	496	511	6070	6085	TTGCCGGAGATGAGCT	40	699
915549	518	533	6092	6107	TCTGGTAAGAGAGATG	61	700
915569	565	580	6139	6154	TCTTTGGACCGAAAGT	9	701
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	99	702
915629	776	791	11994	12009	GTCCACATGAAGAAAG	32	703
915649	833	848	12051	12066	AGCTCTCGAGAGAAGG	36	704
915669	885	900	13621	13636	AATATCCTCGAAGGCA	55	705
915689	969	984	16089	16104	GATCCATCCCTTCTGA	20	706
915709	999	1014	16119	16134	TGTTTGCCCAGCTGGG	5	707
915729	1077	1092	16197	16212	GACGCAGGTGGTCTAG	0	708
915749	1138	1153	N/A	N/A	GCTGTAGCGAGCCTGG	71	709
915769	1200	1215	19040	19055	TGGGTAGCAAGTTGCA	81	710
915789	1235	1250	19075	19090	GGTACAGGGCAGCATT	88	711
915809	1318	1333	23723	23738	TGCAACCACAGGACAT	40	712
915829	1355	1370	23760	23775	CATCAGCACTCGAGTG	0	713
915849	1424	1439	25187	25202	CTCAGGTGTGCATGGG	61	714
915869	1511	1526	25274	25289	CCTGAGGATGGACCGC	70	715
915889	1556	1571	25319	25334	AGCACCAGCAGGTACT	35	716
915909	1613	1628	25376	25391	TCAAGTGACTCACAGA	84	717
915929	1645	1660	25408	25423	CACCTCTGAAAGAATC	89	718
915949	1692	1707	25455	25470	ACTACACAGCAATGCG	33	719
915969	1774	1789	25537	25552	ACAGGCGAAAGGTTGC	88	720
915989	1795	1810	25558	25573	AGTTAAGTGCTGGACC	84	721
916009	1823	1838	25586	25601	GCTGAATTAACGCATG	67	722
916029	1866	1881	25629	25644	AGGGACCCTCTGCACT	15	723
916049	1890	1905	25653	25668	AATAGGGCCACGAAAC	52	724
916069	1920	1935	25683	25698	AGAACCTCATGCTGGA	85	725

[0445]

916089	1963	1978	25726	25741	CCCCATCACAAGGCCC	20	726
916109	1985	2000	25748	25763	ATCACACATGGGCCAG	72	727
916129	2080	2095	25843	25858	CCTGACAGGCAGTGTC	15	728
916148	2108	2123	25871	25886	TAGTCAAGGTTATCAT	87	729
916168	2146	2161	25909	25924	TTATCATCTTGTTACC	82	730
916188	2279	2294	26042	26057	CTTATTCTACTAACAT	87	731
916208	2630	2645	26393	26408	TGAATGCCCTGCACAC	68	732
916228	2692	2707	26455	26470	TGCTCCAGTGGAGAGG	80	733
916248	2726	2741	26489	26504	GTCCCTGCAGAAAATA	0	734
916288	N/A	N/A	4337	4352	AGCATACCACACCCCA	75	735
916308	N/A	N/A	5086	5101	GGACATGCTCAGCAGC	68	736
916328	N/A	N/A	5533	5548	TGCTGTAGGCCTCAGC	0	737
916348	N/A	N/A	5874	5889	TGGTAATACTTTTGGC	86	738
916368	N/A	N/A	7132	7147	GTAAATGGAGTCCTTC	80	739
916388	N/A	N/A	7612	7627	CATAATCCCCTTAACA	32	740
916548	N/A	N/A	12195	12210	TTAACCATCAAGGACA	77	741
916568	N/A	N/A	12665	12680	TCTTAGTGGCTGGGTA	85	742
916588	N/A	N/A	12973	12988	CCTAACAAACTTTGCA	32	743
916608	N/A	N/A	13749	13764	ACTAAGTGTTAGAACT	76	744
916628	N/A	N/A	14338	14353	CTGCAGTATCCCTAGC	0	745
916648	N/A	N/A	15012	15027	TCCCATCGGTCATTTC	45	746
916668	N/A	N/A	15682	15697	GAAACCACTATCATCA	62	747
916688	N/A	N/A	16671	16686	GTAATAGGCCAAGTCC	0	748
916708	N/A	N/A	17327	17342	CAAACTAATGCACCTG	66	749
916728	N/A	N/A	18332	18347	CCAATATCATAGCTGA	85	750
916748	N/A	N/A	19376	19391	CACAAGAGACTGGACC	64	751
916767	N/A	N/A	20551	20566	TACTATGGGATGAGTA	0	752
916787	N/A	N/A	20779	20794	TTTTAATCAAGTGCCC	38	753
916807	N/A	N/A	21218	21233	GGCAGGATGTAGCTGT	63	754
916827	N/A	N/A	21947	21962	AGTCAAACATCTTCCT	50	755
916847	N/A	N/A	22759	22774	CAGACTAACTTACTAA	77	756
916867	N/A	N/A	23626	23641	AGCTTACAACACTACC	13	757
916887	N/A	N/A	24505	24520	ATGCTACGGGCTCTCA	0	758

[0446]

표 12

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915350	30	45	2768	2783	CAGGGCATTCCCAGCG	0	759
915370	82	97	2820	2835	CAGCTCCGCCCGGCGC	14	760
915390	130	145	2868	2883	TTAGGATCTGGGTCGG	88	761
915410	201	216	2939	2954	AGCCCGCGAAGGACAA	0	762

[0447]

915430	295	310	3033	3048	GCGCCGAACAACATGC	0	763
915450	366	381	5940	5955	AGAGGACCTGCAGAGT	83	764
915470	395	410	5969	5984	CCGACTCCTGGCCTTC	68	765
915490	436	451	6010	6025	AACTTGCTTAAGTTGA	41	766
915510	467	482	6041	6056	CGGGAGGCATTTGCAG	44	767
915530	497	512	6071	6086	TTTGCCGGAGATGAGC	92	768
915550	519	534	6093	6108	CTCTGGTAAGAGAGAT	20	769
915570	566	581	6140	6155	GTCTTTGGACCGAAAG	19	770
915590	627	642	7857	7872	GAGGGATAAGGCCACT	83	771
915610	706	721	11924	11939	GTGATGGTTGTTTTGG	97	772
915630	782	797	12000	12015	GGTGATGTCCACATGA	87	773
915650	834	849	12052	12067	AAGCTCTCGAGAGAAG	44	774
915670	887	902	13623	13638	CAAATATCCTCGAAGG	0	775
915690	970	985	16090	16105	GGATCCATCCCTTCTG	0	776
915710	1003	1018	16123	16138	CTCATGTTTGCCCAGC	68	777
915730	1078	1093	16198	16213	AGACGCAGGTGGTCTA	0	778
915750	1139	1154	N/A	N/A	TGCTGTAGCGAGCCTG	56	779
915770	1201	1216	19041	19056	ATGGGTAGCAAGTTGC	79	780
915790	1247	1262	19087	19102	TTCCACAGGCAGGGTA	48	781
915810	1320	1335	23725	23740	ACTGCAACCACAGGAC	22	782
915830	1356	1371	23761	23776	ACATCAGCACTCGAGT	0	783
915850	1427	1442	25190	25205	CTGCTCAGGTGTGCAT	10	784
915870	1512	1527	25275	25290	ACCTGAGGATGGACCG	69	785
915890	1557	1572	25320	25335	CAGCACCAGCAGGTAC	62	786
915910	1617	1632	25380	25395	CTCCTCAAGTGACTCA	83	787
915930	1648	1663	25411	25426	TAGCACCTCTGAAAGA	55	788
915950	1693	1708	25456	25471	CACTACACAGCAATGC	74	789
915970	1775	1790	25538	25553	CACAGGCGAAAGGTTG	72	790
915990	1797	1812	25560	25575	AGAGTTAAGTGCTGGA	92	791
916010	1824	1839	25587	25602	AGCTGAATTAACGCAT	0	792
916030	1867	1882	25630	25645	AAGGGACCCTCTGCAC	38	793
916050	1891	1906	25654	25669	TAATAGGGCCACGAAA	53	794
916070	1921	1936	25684	25699	AAGAACCTCATGCTGG	24	795
916090	1964	1979	25727	25742	CCCCCATCACAAGGCC	24	796
916110	1986	2001	25749	25764	GATCACACATGGGCCA	0	797
916130	2081	2096	25844	25859	ACCTGACAGGCAGTGT	54	798
916149	2109	2124	25872	25887	GTAGTCAAGGTTATCA	87	799
916169	2154	2169	25917	25932	TAAGTAGATTATCATC	79	800
916189	2282	2297	26045	26060	AGGCTTATTCTACTAA	85	801
916209	2631	2646	26394	26409	GTGAATGCCCTGCACA	59	802
916229	2693	2708	26456	26471	GTGCTCCAGTGGAGAG	54	803
916249	2727	2742	26490	26505	GGTCCCTGCAGAAAAT	38	804
916289	N/A	N/A	4338	4353	AAGCATACCACACCCC	79	805
916309	N/A	N/A	5278	5293	AATCTTGGGATGCACA	95	806

[0448]

916329	N/A	N/A	5569	5584	CATCATGGCTTCCAGT	79	807
916349	N/A	N/A	5879	5894	TGGGATGGTAATACTT	0	808
916369	N/A	N/A	7134	7149	AAGTAAATGGAGTCCT	5	809
916389	N/A	N/A	7615	7630	TTGCATAATCCCCTTA	33	810
916409	N/A	N/A	8165	8180	TTAACTAGATCACTGA	58	811
916429	N/A	N/A	9109	9124	TCCTAATGCGAGTCCC	86	812
916449	N/A	N/A	9522	9537	TGCTGCTGGGTGCACT	45	813
916469	N/A	N/A	10199	10214	GGTGATGACACAGCAT	94	814
916489	N/A	N/A	10382	10397	GCCATGTACAACTTTT	52	815
916509	N/A	N/A	11152	11167	TACAATTTGGACAGAG	71	816
916529	N/A	N/A	11546	11561	ACCTATAGGAGTGCCC	35	817
916549	N/A	N/A	12204	12219	TTATTTCCGTTAACCA	97	818
916569	N/A	N/A	12672	12687	AGAATCATCTTAGTGG	94	819
916589	N/A	N/A	12989	13004	CGGAATAAGCCTCCAC	0	820
916609	N/A	N/A	13752	13767	GGCACTAAGTGTTAGA	57	821
916629	N/A	N/A	14375	14390	TCTCACAAGGCTGGCA	84	822
916649	N/A	N/A	15137	15152	GCCATACCGGCTCCCT	30	823
916669	N/A	N/A	15691	15706	GGCCTTACAGAAACCA	15	824
916689	N/A	N/A	16672	16687	AGTAATAGGCCAAGTC	16	825
916709	N/A	N/A	17328	17343	ACAAACTAATGCACCT	42	826
916729	N/A	N/A	18333	18348	TCCAATATCATAGCTG	32	827
916749	N/A	N/A	19445	19460	CTACTAGGCATCTCTA	32	828
916768	N/A	N/A	20553	20568	CTTACTATGGGATGAG	83	829
916788	N/A	N/A	20808	20823	TAATATTCAGACCAGG	94	830
916808	N/A	N/A	21252	21267	CCATGCATGGCACAGT	4	831
916828	N/A	N/A	21968	21983	AGACAGGAATCCAACC	0	832
916848	N/A	N/A	22767	22782	GGACATGACAGACTAA	96	833
916868	N/A	N/A	23637	23652	GCAGACACAACAGCTT	40	834
916888	N/A	N/A	24507	24522	CCATGCTACGGGCTCT	0	835

[0449]

표 13

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0450]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915351	33	48	2771	2786	GGCCAGGGCATTCCCA	0	836
915371	83	98	2821	2836	GCAGCTCCGCCCGGCG	2	837
915391	132	147	2870	2885	GGTTAGGATCTGGGTC	54	838
915411	222	237	2960	2975	GGTAGAAGCCCAGGAA	57	839
915431	321	336	3059	3074	CGACGCAGTGCAACGC	49	840
915451	368	383	5942	5957	TGAGAGGACCTGCAGA	0	841
915471	400	415	5974	5989	ATGTTCCGACTCCTGG	82	842
915491	437	452	6011	6026	GAACTTGCTTAAGTTG	23	843

[0451]

915511	468	483	6042	6057	CCGGGAGGCATTTGCA	0	844
915531	498	513	6072	6087	TTTTGCCGGAGATGAG	84	845
915551	520	535	6094	6109	ACTCTGGTAAGAGAGA	5	846
915571	567	582	6141	6156	CGTCTTTGGACCGAAA	64	847
915611	708	723	11926	11941	CGGTGATGGTTGTTTT	98	848
915631	783	798	12001	12016	TGGTGATGTCCACATG	0	849
915651	835	850	12053	12068	AAAGCTCTCGAGAGAA	35	850
915671	890	905	13626	13641	ATCCAAATATCCTCGA	42	851
915691	971	986	16091	16106	AGGATCCATCCCTTCT	0	852
915711	1005	1020	16125	16140	GACTCATGTTTGCCCA	73	853
915731	1079	1094	16199	16214	GAGACGCAGGTGGTCT	0	854
915751	1140	1155	N/A	N/A	GTGCTGTAGCGAGCCT	0	855
915771	1202	1217	19042	19057	AATGGGTAGCAAGTTG	80	856
915791	1248	1263	19088	19103	ATTCCACAGGCAGGGT	37	857
915811	1327	1342	23732	23747	GTCACCCACTGCAACC	52	858
915831	1357	1372	23762	23777	CACATCAGCACTCGAG	29	859
915851	1429	1444	25192	25207	TCCTGCTCAGGTGTGC	2	860
915871	1513	1528	25276	25291	GACCTGAGGATGGACC	20	861
915891	1558	1573	25321	25336	TCAGCACCAGCAGGTA	68	862
915911	1620	1635	25383	25398	CGCCTCCTCAAGTGAC	48	863
915931	1652	1667	25415	25430	ACTTTAGCACCTCTGA	93	864
915951	1695	1710	25458	25473	GTCACTACACAGCAAT	84	865
915971	1776	1791	25539	25554	GCACAGGCGAAAGGTT	74	866
915991	1798	1813	25561	25576	TAGAGTTAAGTGCTGG	84	867
916011	1825	1840	25588	25603	CAGCTGAATTAACGCA	0	868
916031	1868	1883	25631	25646	TAAGGGACCCTCTGCA	54	869
916051	1892	1907	25655	25670	TTAATAGGGCCACGAA	75	870
916071	1922	1937	25685	25700	TAAGAACCTCATGCTG	56	871
916091	1965	1980	25728	25743	CCCCCCATCACAAGGC	9	872
916111	1987	2002	25750	25765	AGATCACACATGGGCC	26	873
916131	2084	2099	25847	25862	ACCACCTGACAGGCAG	80	874
916150	2110	2125	25873	25888	AGTAGTCAAGGTTATC	92	875
916170	2174	2189	25937	25952	TGAAAAAGGTGTTCTA	49	876
916190	2283	2298	26046	26061	AAGGCTTATTCTACTA	79	877
916210	2633	2648	26396	26411	AGGTGAATGCCCTGCA	71	878
916230	2694	2709	26457	26472	TGTGCTCCAGTGGAGA	75	879
916250	2728	2743	26491	26506	TGGTCCCTGCAGAAAA	79	880
916290	N/A	N/A	4397	4412	TGCCTACTGGCTCACA	14	881
916310	N/A	N/A	5279	5294	AAATCTTGGGATGCAC	94	882
916330	N/A	N/A	5572	5587	TGACATCATGGCTTCC	93	883
916350	N/A	N/A	6158	6173	GCTTACATCCACGACT	0	884
916370	N/A	N/A	7135	7150	CAAGTAAATGGAGTCC	77	885
916390	N/A	N/A	7620	7635	ATCTATTGCATAATCC	86	886
916550	N/A	N/A	12205	12220	TTTATTTCCGTTAACC	96	887

916570	N/A	N/A	12694	12709	TTCTTGACCGTGTTTC	98	888
916590	N/A	N/A	12990	13005	CCGGAATAAGCCTCCA	47	889
916610	N/A	N/A	13822	13837	TGTACAATGGGACGGA	69	890
916630	N/A	N/A	14418	14433	ATCGACACAGCATCAC	92	891
916650	N/A	N/A	15138	15153	TGCCATACCGGCTCCC	0	892
916670	N/A	N/A	15758	15773	GGTTTATAACAACTGA	89	893
916690	N/A	N/A	16722	16737	GCCTTGAGGTGGGTGG	0	894
916710	N/A	N/A	17512	17527	AGTCATGGGATGTGCA	58	895
916730	N/A	N/A	18395	18410	ATGTTTGGAAGTCGCC	92	896
916750	N/A	N/A	19473	19488	AAGGATCCTGCTTCTA	9	897
916769	N/A	N/A	20554	20569	GCTTACTATGGGATGA	62	898
916789	N/A	N/A	20809	20824	GTAATATTCAGACCAG	96	899
916809	N/A	N/A	21254	21269	ATCCATGCATGGCACA	72	900
916829	N/A	N/A	21979	21994	GTCAGACACGGAGACA	0	901
916849	N/A	N/A	23110	23125	GGCTTTTGAAGGAGAG	84	902
916869	N/A	N/A	23787	23802	TATTTACCTGGAGGCG	0	903
916889	N/A	N/A	24612	24627	CAAATCGGATCTTTGC	44	904

[0452]

표 14

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915352	34	49	2772	2787	CGGCCAGGGCATTCCC	0	905
915372	86	101	2824	2839	GCAGCAGCTCCGCCCG	48	906
915392	135	150	2873	2888	GCGGGTTAGGATCTGG	25	907
915412	225	240	2963	2978	CGTGGTAGAAGCCCAG	2	908
915432	322	337	3060	3075	CCGACGCAGTGCAACG	31	909
915452	371	386	5945	5960	ATCTGAGAGGACCTGC	72	910
915472	401	416	5975	5990	AATGTTCCGACTCCTG	77	911
915492	438	453	6012	6027	GGAACTTGCTTAAGTT	55	912
915512	469	484	6043	6058	GCCGGGAGGCATTTGC	3	913
915532	499	514	6073	6088	ATTTTGCCGGAGATGA	86	914
915552	521	536	6095	6110	CACTCTGGTAAGAGAG	8	915
915612	709	724	11927	11942	ACGGTGATGGTTGTTT	87	916
915632	787	802	12005	12020	AGCTTGGTGATGTCCA	38	917
915652	836	851	12054	12069	AAAAGCTCTCGAGAGA	0	918
915672	891	906	13627	13642	CATCCAAATATCCTCG	82	919
915692	972	987	16092	16107	CAGGATCCATCCCTTC	0	920
915712	1006	1021	16126	16141	AGACTCATGTTTGCCC	77	921
915732	1081	1096	16201	16216	CTGAGACGCAGGTGGT	87	922
915752	1141	1156	N/A	N/A	AGTGCTGTAGCGAGCC	1	923
915772	1203	1218	19043	19058	TAATGGGTAGCAAGTT	77	924

[0453]

915792	1257	1272	19097	19112	CAATGGCAGATTCCAC	56	925
915812	1328	1343	23733	23748	GGTCACCCACTGCAAC	58	926
915832	1358	1373	23763	23778	ACACATCAGCACTCGA	66	927
915852	1430	1445	25193	25208	GTCCTGCTCAGGTGTG	52	928
915872	1518	1533	25281	25296	GGCTGGACCTGAGGAT	0	929
915892	1570	1585	25333	25348	GTGGAGAGCCCCTCAG	47	930
915912	1621	1636	25384	25399	TCGCCTCCTCAAGTGA	8	931
915932	1654	1669	25417	25432	AAACTTTAGCACCTCT	90	932
915952	1696	1711	25459	25474	GGTCACTACACAGCAA	82	933
915972	1777	1792	25540	25555	TGCACAGGCGAAAGGT	64	934
915992	1799	1814	25562	25577	TTAGAGTTAAGTGCTG	91	935
916012	1826	1841	25589	25604	CCAGCTGAATTAACGC	32	936
916032	1869	1884	25632	25647	GTAAGGGACCCTCTGC	73	937
916052	1894	1909	25657	25672	CATTAATAGGGCCACG	81	938
916072	1923	1938	25686	25701	CTAAGAACCTCATGCT	70	939
916092	1966	1981	25729	25744	ACCCCCCATCACAAGG	30	940
916112	1988	2003	25751	25766	AAGATCACACATGGGC	86	941
916132	2085	2100	25848	25863	GACCACCTGACAGGCA	61	942
916151	2111	2126	25874	25889	TAGTAGTCAAGGTTAT	88	943
916171	2176	2191	25939	25954	GGTGAAAAAGGTGTTC	84	944
916191	2284	2299	26047	26062	TAAGGCTTATTCTACT	76	945
916211	2634	2649	26397	26412	GAGGTGAATGCCCTGC	0	946
916231	2695	2710	26458	26473	GTGTGCTCCAGTGGAG	87	947
916251	2729	2744	26492	26507	CTGGTCCCTGCAGAAA	67	948
916291	N/A	N/A	4419	4434	CAATGCTACTTGCCCC	68	949
916311	N/A	N/A	5280	5295	TAAATCTTGGGATGCA	94	950
916331	N/A	N/A	5576	5591	ACAATGACATCATGGC	97	951
916351	N/A	N/A	6165	6180	GCAAACTGCTTACATC	0	952
916371	N/A	N/A	7172	7187	GTTAGACGCGCCAGGC	7	953
916391	N/A	N/A	7624	7639	TCTCATCTATTGCATA	0	954
916551	N/A	N/A	12206	12221	TTTTATTTCCGTTAAC	73	955
916571	N/A	N/A	12714	12729	TAAACTACCGAACGCA	96	956
916591	N/A	N/A	12991	13006	CCCGGAATAAGCCTCC	47	957
916611	N/A	N/A	13823	13838	CTGTACAATGGGACGG	23	958
916631	N/A	N/A	14422	14437	TCCCATCGACACAGCA	95	959
916651	N/A	N/A	15206	15221	GGAATATTGCCAGGTA	95	960
916671	N/A	N/A	15759	15774	TGGTTTATAACAACTG	29	961
916691	N/A	N/A	16746	16761	ATTAGGAGAGGTCTCA	55	962
916711	N/A	N/A	17602	17617	CTTGATAGTGAATGTG	90	963
916731	N/A	N/A	18859	18874	GGCACTCACAAAAGCG	10	964
916751	N/A	N/A	20182	20197	CCCTATGTTCTACTTT	54	965
916770	N/A	N/A	20572	20587	CAACATCTCTAGCTGG	82	966
916790	N/A	N/A	20810	20825	GGTAATATTCAGACCA	0	967
916810	N/A	N/A	21265	21280	TGAAGCTACAGATCCA	74	968

[0454]

916830	N/A	N/A	22042	22057	GGAAATCTGTCAGAGC	18	969
916850	N/A	N/A	23142	23157	GAATCTAGGAAGGCGA	77	970
916870	N/A	N/A	23789	23804	AGTATTTACCTGGAGG	0	971
916890	N/A	N/A	24738	24753	AGCCTTAGGAAGCCTC	16	972

[0455]

표 15

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0456]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915353	35	50	2773	2788	TCGGCCAGGGCATTCC	0	973
915373	87	102	2825	2840	CGCAGCAGCTCCGCCC	0	974
915393	136	151	2874	2889	CGCGGGTTAGGATCTG	0	975
915413	239	254	2977	2992	GCGGGTCGCCCCGACG	0	976
915433	325	340	3063	3078	ACGCCGACGCAGTGCA	0	977
915453	372	387	5946	5961	GATCTGAGAGGACCTG	24	978
915473	402	417	5976	5991	CAATGTTCCGACTCCT	73	979
915493	441	456	6015	6030	GGAGGAACTTGCTTAA	87	980
915513	470	485	6044	6059	GGCCGGGAGGCATTTG	0	981
915533	500	515	6074	6089	TATTTTGCCGGAGATG	75	982
915553	522	537	6096	6111	ACACTCTGGTAAGAGA	0	983
915613	710	725	11928	11943	CACGGTGATGGTTGTT	64	984
915633	788	803	12006	12021	GAGCTTGGTGATGTCC	74	985
915653	837	852	12055	12070	CAAAAGCTCTCGAGAG	0	986
915673	892	907	13628	13643	GCATCCAAATATCCTC	81	987
915693	973	988	16093	16108	TCAGGATCCATCCCTT	10	988
915713	1007	1022	16127	16142	CAGACTCATGTTTGCC	0	989
915733	1082	1097	16202	16217	GCTGAGACGCAGGTGG	64	990
915753	1142	1157	N/A	N/A	CAGTGCTGTAGCGAGC	0	991
915773	1204	1219	19044	19059	CTAATGGGTAGCAAGT	72	992
915793	1258	1273	19098	19113	GCAATGGCAGATTCCA	57	993
915813	1329	1344	23734	23749	AGGTCACCCACTGCAA	56	994
915833	1359	1374	23764	23779	GACACATCAGCACTCG	43	995
915853	1431	1446	25194	25209	AGTCCTGCTCAGGTGT	66	996
915873	1525	1540	25288	25303	AAGTTCAGGCTGGACC	54	997
915893	1571	1586	25334	25349	GGTGGAGAGCCCCTCA	0	998
915913	1622	1637	25385	25400	CTCGCCTCCTCAAGTG	52	999
915933	1660	1675	25423	25438	GATGGGAAACTTTAGC	85	1000
915953	1697	1712	25460	25475	GGGTCACTACACAGCA	78	1001
915973	1778	1793	25541	25556	CTGCACAGGCGAAAGG	35	1002
915993	1800	1815	25563	25578	ATTAGAGTTAAGTGCT	63	1003
916013	1827	1842	25590	25605	ACCAGCTGAATTAACG	66	1004
916033	1873	1888	25636	25651	GTCAGTAAGGGACCCT	52	1005

[0457]

916053	1897	1912	25660	25675	GACCATTAATAGGGCC	51	1006
916073	1924	1939	25687	25702	TCTAAGAACCTCATGC	55	1007
916093	1967	1982	25730	25745	TACCCCCCATCACAAG	15	1008
916113	1990	2005	25753	25768	ACAAGATCACACATGG	72	1009
916133	2086	2101	25849	25864	AGACCACCTGACAGGC	79	1010
916152	2112	2127	25875	25890	TTAGTAGTCAAGGTTA	84	1011
916172	2177	2192	25940	25955	AGGTGAAAAAGGTGTT	88	1012
916192	2285	2300	26048	26063	TTAAGGCTTATTCTAC	82	1013
916212	2635	2650	26398	26413	TGAGGTGAATGCCCTG	58	1014
916232	2696	2711	26459	26474	TGTGTGCTCCAGTGGA	89	1015
916252	2730	2745	26493	26508	GCTGGTCCCTGCAGAA	44	1016
916272	N/A	N/A	3328	3343	GGGACGCACGAGAGTC	0	1017
916292	N/A	N/A	4432	4447	GTCAATAGCTTCACAA	86	1018
916312	N/A	N/A	5281	5296	ATAAATCTTGGGATGC	92	1019
916332	N/A	N/A	5577	5592	CACAATGACATCATGG	95	1020
916352	N/A	N/A	6170	6185	GATAAGCAAACTGCTT	19	1021
916372	N/A	N/A	7192	7207	GAGGATGCAACTGGCT	84	1022
916392	N/A	N/A	7644	7659	TCGGACTTCAGGCCCA	0	1023
916552	N/A	N/A	12208	12223	CCTTTTATTTCCGTTA	97	1024
916572	N/A	N/A	12745	12760	GCATACTAAAACCACC	85	1025
916592	N/A	N/A	13375	13390	GACTTTGCAGGCACCC	92	1026
916612	N/A	N/A	13909	13924	TGACATCCCAGTTCAA	30	1027
916632	N/A	N/A	14427	14442	TACTTTCCCATCGACA	81	1028
916652	N/A	N/A	15207	15222	AGGAATATTGCCAGGT	88	1029
916672	N/A	N/A	15768	15783	GGTTAGTGTTGGTTTA	92	1030
916692	N/A	N/A	16790	16805	CATTCGATGGAGGTTC	58	1031
916712	N/A	N/A	17629	17644	GGCGGATTTCCCCACT	11	1032
916732	N/A	N/A	18894	18909	TAAAATACGCCCGTCC	7	1033
916752	N/A	N/A	20183	20198	TCCCTATGTTCTACTT	32	1034
916771	N/A	N/A	20574	20589	ATCAACATCTCTAGCT	46	1035
916791	N/A	N/A	20811	20826	GGGTAATATTCAGACC	43	1036
916811	N/A	N/A	21313	21328	TTTACTAGAGACTCTG	69	1037
916831	N/A	N/A	22071	22086	GTAGGATAGGACTAGA	45	1038
916851	N/A	N/A	23219	23234	ATAAATGCCTGACCAC	64	1039
916871	N/A	N/A	23861	23876	TGTTTCTAGAATGTCG	68	1040
916891	N/A	N/A	24873	24888	GCCTATCAGTTTCCCC	0	1041

표 16

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0458]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915354	36	51	2774	2789	CTCGGCCAGGGCATTC	0	1042
915374	89	104	2827	2842	TCCGCAGCAGCTCCGC	60	1043
915394	137	152	2875	2890	GCGCGGGTTAGGATCT	0	1044
915414	240	255	2978	2993	AGCGGGTCGCCCCGAC	21	1045
915434	337	352	3075	3090	ATACCGGAGAGGACGC	85	1046
915454	374	389	5948	5963	AAGATCTGAGAGGACC	24	1047
915474	403	418	5977	5992	CCAATGTTCCGACTCC	95	1048
915494	442	457	6016	6031	CGGAGGAACTTGCTTA	93	1049
915514	471	486	6045	6060	TGGCCGGGAGGCATTT	0	1050
915534	501	516	6075	6090	CTATTTTGCCGGAGAT	87	1051
915554	523	538	6097	6112	GACACTCTGGTAAGAG	26	1052
915614	711	726	11929	11944	ACACGGTGATGGTTGT	46	1053
915634	791	806	12009	12024	ACTGAGCTTGGTGATG	87	1054
915654	838	853	12056	12071	ACAAAAGCTCTCGAGA	0	1055
915674	900	915	13636	13651	ACCTGAATGCATCCAA	93	1056
915694	974	989	16094	16109	CTCAGGATCCATCCCT	43	1057
915714	1008	1023	16128	16143	CCAGACTCATGTTTGC	0	1058
915734	1083	1098	16203	16218	TGCTGAGACGCAGGTG	50	1059
915754	1143	1158	N/A	N/A	TCAGTGCTGTAGCGAG	42	1060
915774	1208	1223	19048	19063	TATCCTAATGGGTAGC	53	1061
915794	1260	1275	19100	19115	TCGCAATGGCAGATTC	67	1062
915814	1333	1348	23738	23753	TGTGAGGTCACCCACT	0	1063
915834	1360	1375	23765	23780	AGACACATCAGCACTC	24	1064
915854	1432	1447	25195	25210	CAGTCCTGCTCAGGTG	54	1065
915874	1526	1541	25289	25304	GAAGTTCAGGCTGGAC	75	1066
915894	1572	1587	25335	25350	AGGTGGAGAGCCCCTC	0	1067
915914	1623	1638	25386	25401	ACTCGCCTCCTCAAGT	0	1068
915934	1661	1676	25424	25439	AGATGGGAAACTTTAG	84	1069
915954	1724	1739	25487	25502	GGCTGGGATCCTCCAC	24	1070
915974	1779	1794	25542	25557	GCTGCACAGGCGAAAG	56	1071
915994	1801	1816	25564	25579	TATTAGAGTTAAGTGC	75	1072
916014	1828	1843	25591	25606	AACCAGCTGAATTAAC	55	1073
916034	1875	1890	25638	25653	CAGTCAGTAAGGGACC	70	1074
916054	1898	1913	25661	25676	TGACCATTAATAGGGC	74	1075
916074	1925	1940	25688	25703	TTCTAAGAACCTCATG	22	1076
916094	1968	1983	25731	25746	CTACCCCCCATCACAA	0	1077
916114	1992	2007	25755	25770	CCACAAGATCACACAT	0	1078
916134	2087	2102	25850	25865	CAGACCACCTGACAGG	78	1079
916153	2113	2128	25876	25891	TTTAGTAGTCAAGGTT	93	1080
916173	2178	2193	25941	25956	TAGGTGAAAAAGGTGT	89	1081
916193	2306	2321	26069	26084	ACCCAACCGATTTTTT	61	1082
916213	2636	2651	26399	26414	CTGAGGTGAATGCCCT	73	1083
916233	2697	2712	26460	26475	TTGTGTGCTCCAGTGG	92	1084
916253	2746	2761	26509	26524	TCACTGACCATGTGGG	16	1085
916273	N/A	N/A	3362	3377	CTTCATGCACGGGCGC	37	1086

[0459]

916293	N/A	N/A	4462	4477	GCATAATCTCCTGCCT	0	1087
916313	N/A	N/A	5284	5299	GCCATAAATCTTGGGA	37	1088
916333	N/A	N/A	5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	97	1089
916353	N/A	N/A	6529	6544	TACAACTGCCTGTGTT	0	1090
916373	N/A	N/A	7218	7233	AAAGCTTCCGCAAACA	51	1091
916393	N/A	N/A	7657	7672	CTAACATACACCCTCG	0	1092
916553	N/A	N/A	12225	12240	AGCTTCTGGGACAAGC	10	1093
916573	N/A	N/A	12746	12761	GGCATACTAAAACCAC	55	1094
916593	N/A	N/A	13397	13412	TTGAATGTCACCCTTC	91	1095
916613	N/A	N/A	13914	13929	AGTCATGACATCCCAG	93	1096
916633	N/A	N/A	14442	14457	TCTCATTGGCACCTGT	86	1097
916653	N/A	N/A	15252	15267	CCCTATCAGATGCCCT	81	1098
916673	N/A	N/A	15799	15814	CATATCTGGTTTCATG	0	1099
916693	N/A	N/A	16842	16857	GACCATAGCACTGTCT	0	1100
916713	N/A	N/A	17737	17752	ATTAATCTGGTCATAT	0	1101
916733	N/A	N/A	18898	18913	TCCATAAAATACGCCC	69	1102
916753	N/A	N/A	20195	20210	GAAAGATGGAATTCCC	86	1103
916772	N/A	N/A	20604	20619	TACGATCATCATTATT	91	1104
916792	N/A	N/A	20841	20856	GTATTAGCTCAATATT	0	1105
916812	N/A	N/A	21314	21329	GTTTACTAGAGACTCT	64	1106
916832	N/A	N/A	22080	22095	GTAAAAACTGTAGGAT	0	1107
916852	N/A	N/A	23220	23235	GATAAATGCCTGACCA	29	1108
916872	N/A	N/A	24011	24026	CCGACGGGAAGTCTTC	0	1109
916892	N/A	N/A	24874	24889	GGCCTATCAGTTTCCC	0	1110

[0460]

표 17

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	**SEQ ID NO: 1** 출발 부위	**SEQ ID NO: 1** 정지 부위	**SEQ ID NO: 2** 출발 부위	**SEQ ID NO: 2** 정지 부위	서열(5'에서 3')	**PNPLA3** 억제%	**SEQ ID NO**
915355	37	52	2775	2790	TCTCGGCCAGGGCATT	0	1111
915375	90	105	2828	2843	ATCCGCAGCAGCTCCG	52	1112
915395	138	153	2876	2891	GGCGCGGGTTAGGATC	0	1113
915415	241	256	2979	2994	CAGCGGGTCGCCCCGA	8	1114
915435	338	353	3076	3091	GATACCGGAGAGGACG	30	1115
915455	378	393	5952	5967	GCACAAGATCTGAGAG	72	1116
915475	405	420	5979	5994	TGCCAATGTTCCGACT	0	1117
915495	443	458	6017	6032	TCGGAGGAACTTGCTT	69	1118
915515	472	487	6046	6061	TTGGCCGGGAGGCATT	9	1119
915535	502	517	6076	6091	CCTATTTTGCCGGAGA	96	1120
915555	524	539	6098	6113	AGACACTCTGGTAAGA	2	1121
915615	712	727	11930	11945	GACACGGTGATGGTTG	32	1122
915635	792	807	12010	12025	GACTGAGCTTGGTGAT	93	1123

[0461]

915655	839	854	12057	12072	GACAAAAGCTCTCGAG	40	1124
915675	901	916	13637	13652	AACCTGAATGCATCCA	92	1125
915695	975	990	16095	16110	CCTCAGGATCCATCCC	0	1126
915715	1011	1026	16131	16146	AATCCAGACTCATGTT	67	1127
915735	1088	1103	16208	16223	CAGGATGCTGAGACGC	86	1128
915755	1144	1159	N/A	N/A	CTCAGTGCTGTAGCGA	25	1129
915775	1209	1224	19049	19064	TTATCCTAATGGGTAG	23	1130
915795	1261	1276	19101	19116	ATCGCAATGGCAGATT	0	1131
915815	1337	1352	23742	23757	CACCTGTGAGGTCACC	35	1132
915835	1361	1376	23766	23781	CAGACACATCAGCACT	54	1133
915855	1433	1448	25196	25211	CCAGTCCTGCTCAGGT	23	1134
915875	1530	1545	25293	25308	AGAAGAAGTTCAGGCT	81	1135
915895	1574	1589	25337	25352	AAAGGTGGAGAGCCCC	76	1136
915915	1624	1639	25387	25402	GACTCGCCTCCTCAAG	75	1137
915935	1674	1689	25437	25452	GGTAGCTGCACAAAGA	76	1138
915955	1726	1741	25489	25504	GAGGCTGGGATCCTCC	0	1139
915975	1780	1795	25543	25558	CGCTGCACAGGCGAAA	0	1140
915995	1805	1820	25568	25583	GATGTATTAGAGTTAA	82	1141
916015	1829	1844	25592	25607	CAACCAGCTGAATTAA	59	1142
916035	1876	1891	25639	25654	ACAGTCAGTAAGGGAC	81	1143
916055	1899	1914	25662	25677	CTGACCATTAATAGGG	49	1144
916075	1929	1944	25692	25707	GTCATTCTAAGAACCT	81	1145
916095	1969	1984	25732	25747	CCTACCCCCCATCACA	21	1146
916115	1995	2010	25758	25773	ACCCCACAAGATCACA	0	1147
916135	2088	2103	25851	25866	GCAGACCACCTGACAG	44	1148
916154	2131	2146	25894	25909	CCCCGCCATGGAGACG	68	1149
916174	2180	2195	25943	25958	GTTAGGTGAAAAAGGT	90	1150
916194	2308	2323	26071	26086	GCACCCAACCGATTTT	83	1151
916214	2637	2652	26400	26415	GCTGAGGTGAATGCCC	52	1152
916234	2698	2713	26461	26476	GTTGTGTGCTCCAGTG	88	1153
916254	2747	2762	26510	26525	CTCACTGACCATGTGG	13	1154
916274	N/A	N/A	3524	3539	GCAAATCGGCCCCTCG	3	1155
916294	N/A	N/A	4463	4478	GGCATAATCTCCTGCC	0	1156
916314	N/A	N/A	5324	5339	TGGCATGCAAGACCAC	0	1157
916334	N/A	N/A	5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	95	1158
916354	N/A	N/A	6556	6571	GTTTATGTCACTCTGG	68	1159
916374	N/A	N/A	7245	7260	GAACAGACAAGTGCTG	38	1160
916394	N/A	N/A	7658	7673	ACTAACATACACCCTC	31	1161
916554	N/A	N/A	12249	12264	ATAATCAGGGTGGTGC	0	1162
916574	N/A	N/A	12747	12762	AGGCATACTAAAACCA	47	1163
916594	N/A	N/A	13500	13515	GAATCATGCAAGCTCT	50	1164
916614	N/A	N/A	13996	14011	TAAACTAAGGGTCACA	37	1165
916634	N/A	N/A	14497	14512	ATCCATCCTGCATGAG	76	1166
916654	N/A	N/A	15254	15269	GGCCCTATCAGATGCC	0	1167

[0462]

916674	N/A	N/A	15802	15817	CTACATATCTGGTTTC	0	1168
916694	N/A	N/A	16844	16859	TGGACCATAGCACTGT	60	1169
916714	N/A	N/A	17738	17753	TATTAATCTGGTCATA	18	1170
916734	N/A	N/A	18926	18941	CCACTTTACTCTGTTG	64	1171
916754	N/A	N/A	20210	20225	AACTATGCCTAGAACG	43	1172
916773	N/A	N/A	20606	20621	TTTACGATCATCATTA	77	1173
916793	N/A	N/A	20842	20857	TGTATTAGCTCAATAT	0	1174
916813	N/A	N/A	21319	21334	TGGGAGTTTACTAGAG	66	1175
916833	N/A	N/A	22118	22133	AGAGAGTACTCTTGGA	11	1176
916853	N/A	N/A	23222	23237	CTGATAAATGCCTGAC	78	1177
916873	N/A	N/A	24038	24053	ATCAATGCTGCACTCA	88	1178
916893	N/A	N/A	24889	24904	ACGAATCCCTGGAGGG	0	1179

[0463]

표 18

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0464]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915356	38	53	2776	2791	GTCTCGGCCAGGGCAT	0	1180
915376	93	108	2831	2846	CTGATCCGCAGCAGCT	28	1181
915396	165	180	2903	2918	CGTACATGGCGGCGGC	0	1182
915416	242	257	2980	2995	GCAGCGGGTCGCCCCG	0	1183
915436	339	354	3077	3092	GGATACCGGAGAGGAC	64	1184
915456	379	394	5953	5968	CGCACAAGATCTGAGA	79	1185
915476	406	421	5980	5995	ATGCCAATGTTCCGAC	83	1186
915496	444	459	6018	6033	GTCGGAGGAACTTGCT	35	1187
915516	473	488	6047	6062	ATTGGCCGGGAGGCAT	0	1188
915536	503	518	6077	6092	GCCTATTTTGCCGGAG	77	1189
915556	525	540	6099	6114	CAGACACTCTGGTAAG	62	1190
915616	730	745	11948	11963	TACTCCCCATAGAAGG	8	1191
915636	794	809	12012	12027	TAGACTGAGCTTGGTG	90	1192
915656	840	855	12058	12073	GGACAAAAGCTCTCGA	60	1193
915676	902	917	13638	13653	GAACCTGAATGCATCC	72	1194
915696	978	993	16098	16113	CGACCTCAGGATCCAT	0	1195
915716	1012	1027	16132	16147	GAATCCAGACTCATGT	0	1196
915736	1089	1104	16209	16224	GCAGGATGCTGAGACG	55	1197
915756	1145	1160	N/A	N/A	ACTCAGTGCTGTAGCG	12	1198
915776	1210	1225	19050	19065	ATTATCCTAATGGGTA	28	1199
915796	1262	1277	19102	19117	AATCGCAATGGCAGAT	0	1200
915816	1339	1354	23744	23759	AACACCTGTGAGGTCA	56	1201
915836	1365	1380	23770	23785	GGAGCAGACACATCAG	53	1202
915856	1434	1449	25197	25212	GCCAGTCCTGCTCAGG	21	1203
915876	1531	1546	25294	25309	AAGAAGAAGTTCAGGC	85	1204

[0465]

915896	1575	1590	25338	25353	GAAAGGTGGAGAGCCC	78	1205
915916	1626	1641	25389	25404	TAGACTCGCCTCCTCA	32	1206
915936	1676	1691	25439	25454	GAGGTAGCTGCACAAA	91	1207
915956	1737	1752	25500	25515	AACTCAGCTCAGAGGC	46	1208
915976	1781	1796	25544	25559	CCGCTGCACAGGCGAA	0	1209
915996	1807	1822	25570	25585	CTGATGTATTAGAGTT	93	1210
916016	1830	1845	25593	25608	CCAACCAGCTGAATTA	21	1211
916036	1877	1892	25640	25655	AACAGTCAGTAAGGGA	82	1212
916056	1900	1915	25663	25678	TCTGACCATTAATAGG	13	1213
916076	1930	1945	25693	25708	TGTCATTCTAAGAACC	40	1214
916096	1970	1985	25733	25748	GCCTACCCCCCATCAC	18	1215
916116	1996	2011	25759	25774	CACCCCACAAGATCAC	50	1216
916136	2089	2104	25852	25867	TGCAGACCACCTGACA	58	1217
916155	2132	2147	25895	25910	CCCCCGCCATGGAGAC	33	1218
916175	2224	2239	25987	26002	CGCTTCCTTACATTTT	89	1219
916195	2309	2324	26072	26087	TGCACCCAACCGATTT	64	1220
916215	2638	2653	26401	26416	GGCTGAGGTGAATGCC	0	1221
916235	2699	2714	26462	26477	AGTTGTGTGCTCCAGT	85	1222
916255	2748	2763	26511	26526	ACTCACTGACCATGTG	0	1223
916275	N/A	N/A	3555	3570	GGCCAAAGCCCCACTC	0	1224
916295	N/A	N/A	4464	4479	GGGCATAATCTCCTGC	0	1225
916315	N/A	N/A	5342	5357	GGCTGATCTGCACTCT	84	1226
916335	N/A	N/A	5626	5641	TAATTCTACCTGTGTC	92	1227
916355	N/A	N/A	6557	6572	AGTTTATGTCACTCTG	27	1228
916375	N/A	N/A	7321	7336	ACACTTTGCGAAGCAC	27	1229
916395	N/A	N/A	7660	7675	GAACTAACATACACCC	1	1230
916555	N/A	N/A	12252	12267	CCCATAATCAGGGTGG	0	1231
916575	N/A	N/A	12758	12773	GTAGAGTGGTAAGGCA	95	1232
916595	N/A	N/A	13502	13517	AAGAATCATGCAAGCT	34	1233
916615	N/A	N/A	13997	14012	TTAAACTAAGGGTCAC	65	1234
916635	N/A	N/A	14549	14564	TTAATGTGGATTCACG	76	1235
916655	N/A	N/A	15295	15310	CCAAGATAACCTCACA	64	1236
916675	N/A	N/A	15806	15821	CCATCTACATATCTGG	26	1237
916695	N/A	N/A	16854	16869	CACAATCATTTGGACC	72	1238
916715	N/A	N/A	17739	17754	GTATTAATCTGGTCAT	87	1239
916735	N/A	N/A	19113	19128	CACCTCTGGACAATCG	29	1240
916755	N/A	N/A	20212	20227	CAAACTATGCCTAGAA	70	1241
916774	N/A	N/A	20608	20623	ATTTTACGATCATCAT	91	1242
916794	N/A	N/A	20846	20861	TGCCTGTATTAGCTCA	90	1243
916814	N/A	N/A	21345	21360	CACATAAAGTCAAACG	87	1244
916834	N/A	N/A	22124	22139	AGAACAAGAGAGTACT	3	1245
916854	N/A	N/A	23250	23265	CACATAAAGGACCCCC	54	1246
916874	N/A	N/A	24126	24141	CGCTATCTGACACTCC	87	1247
916894	N/A	N/A	24896	24911	TCCACCAACGAATCCC	50	1248

표 19

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915357	39	54	2777	2792	TGTCTCGGCCAGGGCA	0	1249
915377	94	109	2832	2847	CCTGATCCGCAGCAGC	0	1250
915397	182	197	2920	2935	CCAGCCGCGCTCTGCG	0	1251
915417	243	258	2981	2996	GGCAGCGGGTCGCCCC	0	1252
915437	341	356	3079	3094	CGGGATACCGGAGAGG	57	1253
915457	380	395	5954	5969	CCGCACAAGATCTGAG	71	1254
915477	407	422	5981	5996	GATGCCAATGTTCCGA	93	1255
915497	445	460	6019	6034	TGTCGGAGGAACTTGC	85	1256
915517	474	489	6048	6063	CATTGGCCGGGAGGCA	0	1257
915537	504	519	6078	6093	TGCCTATTTTGCCGGA	44	1258
915557	526	541	6100	6115	TCAGACACTCTGGTAA	26	1259
915617	732	747	11950	11965	CGTACTCCCCATAGAA	66	1260
915637	796	811	12014	12029	CGTAGACTGAGCTTGG	98	1261
915657	857	872	12075	12090	CACCTTGAGATCCGGG	0	1262
915677	903	918	13639	13654	AGAACCTGAATGCATC	78	1263
915697	979	994	16099	16114	GCGACCTCAGGATCCA	1	1264
915717	1031	1046	16151	16166	GGCAGCCGACTCCGGG	19	1265
915737	1109	1124	16229	16244	CAGGATGCTCTCATCC	0	1266
915757	1146	1161	N/A	N/A	CACTCAGTGCTGTAGC	33	1267
915777	1214	1229	19054	19069	AGACATTATCCTAATG	42	1268
915797	1263	1278	19103	19118	CAATCGCAATGGCAGA	49	1269
915817	1340	1355	23745	23760	GAACACCTGTGAGGTC	44	1270
915837	1398	1413	25161	25176	GGCTGCTCACTGGCAT	18	1271
915857	1435	1450	25198	25213	GGCCAGTCCTGCTCAG	0	1272
915877	1534	1549	25297	25312	CCCAAGAAGAAGTTCA	76	1273
915897	1576	1591	25339	25354	GGAAAGGTGGAGAGCC	24	1274
915917	1627	1642	25390	25405	CTAGACTCGCCTCCTC	77	1275
915937	1679	1694	25442	25457	GCGGAGGTAGCTGCAC	16	1276
915957	1738	1753	25501	25516	CAACTCAGCTCAGAGG	61	1277
915977	1782	1797	25545	25560	ACCGCTGCACAGGCGA	34	1278
915997	1809	1824	25572	25587	TGCTGATGTATTAGAG	83	1279
916017	1831	1846	25594	25609	CCCAACCAGCTGAATT	42	1280
916037	1878	1893	25641	25656	AAACAGTCAGTAAGGG	92	1281
916057	1901	1916	25664	25679	GTCTGACCATTAATAG	64	1282
916077	1931	1946	25694	25709	CTGTCATTCTAAGAAC	41	1283
916097	1971	1986	25734	25749	AGCCTACCCCCCATCA	0	1284
916117	1997	2012	25760	25775	CCACCCCACAAGATCA	0	1285

[0466]

916137	2090	2105	25853	25868	TTGCAGACCACCTGAC	65	1286
916156	2133	2148	25896	25911	ACCCCCGCCATGGAGA	54	1287
916176	2225	2240	25988	26003	ACGCTTCCTTACATTT	84	1288
916196	2310	2325	26073	26088	CTGCACCCAACCGATT	58	1289
916216	2639	2654	26402	26417	GGGCTGAGGTGAATGC	46	1290
916236	2700	2715	26463	26478	AAGTTGTGTGCTCCAG	86	1291
916256	2751	2766	26514	26529	GAAACTCACTGACCAT	41	1292
916276	N/A	N/A	4068	4083	GGAAACAACTTTCCTC	0	1293
916296	N/A	N/A	4730	4745	GATCATGTGGCGGTCT	68	1294
916316	N/A	N/A	5364	5379	CACTTACTGGCCTGGC	30	1295
916336	N/A	N/A	5645	5660	ATATTGGGCTCAATGA	89	1296
916356	N/A	N/A	6575	6590	ATCACTGGAGGTGTAC	0	1297
916376	N/A	N/A	7328	7343	CAGGATCACACTTTGC	17	1298
916396	N/A	N/A	7661	7676	GGAACTAACATACACC	0	1299
916556	N/A	N/A	12272	12287	GTATATGTTCCCAGGT	81	1300
916576	N/A	N/A	12788	12803	GTGTACATGGTCTGCA	94	1301
916596	N/A	N/A	13529	13544	ATCATTGGAAGACCGC	89	1302
916616	N/A	N/A	13998	14013	GTTAAACTAAGGGTCA	85	1303
916636	N/A	N/A	14550	14565	CTTAATGTGGATTCAC	91	1304
916656	N/A	N/A	15351	15366	TCCAACTTCAGGCTGA	74	1305
916676	N/A	N/A	15819	15834	AGCTTTGTGGGCTCCA	69	1306
916696	N/A	N/A	16982	16997	GTTTAATAAGGGCACC	63	1307
916716	N/A	N/A	17740	17755	CGTATTAATCTGGTCA	93	1308
916736	N/A	N/A	19126	19141	CACCTAAAATGCTCAC	17	1309
916756	N/A	N/A	20213	20228	ACAAACTATGCCTAGA	58	1310
916775	N/A	N/A	20609	20624	AATTTTACGATCATCA	78	1311
916795	N/A	N/A	20927	20942	GACAGATCAGCACTCG	80	1312
916815	N/A	N/A	21407	21422	CAATTCTAGACATGGC	88	1313
916835	N/A	N/A	22338	22353	TGCACCTACCCTTTTC	39	1314
916855	N/A	N/A	23251	23266	ACACATAAAGGACCCC	48	1315
916875	N/A	N/A	24241	24256	GCATTACCAGGCACCT	61	1316
916895	N/A	N/A	24912	24927	GACATCACAGGTGTTG	5	1317

[0467]

표 20

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915358	40	55	2778	2793	GTGTCTCGGCCAGGGC	0	1318
915378	96	111	2834	2849	GTCCTGATCCGCAGCA	0	1319
915398	184	199	2922	2937	CTCCAGCCGCGCTCTG	14	1320
915418	244	259	2982	2997	AGGCAGCGGGTCGCCC	0	1321
915438	342	357	3080	3095	GCGGGATACCGGAGAG	44	1322

[0468]

915458	381	396	5955	5970	TCCGCACAAGATCTGA	41	1323
915478	408	423	5982	5997	AGATGCCAATGTTCCG	95	1324
915498	446	461	6020	6035	CTGTCGGAGGAACTTG	40	1325
915518	475	490	6049	6064	ACATTGGCCGGGAGGC	5	1326
915538	505	520	6079	6094	ATGCCTATTTTGCCGG	61	1327
915558	527	542	6101	6116	ATCAGACACTCTGGTA	0	1328
915618	748	763	11966	11981	ACTTTAGGGCAGATGT	87	1329
915638	818	833	12036	12051	GTAGAGGTTCCCTGTG	87	1330
915658	859	874	N/A	N/A	AGCACCTTGAGATCCG	0	1331
915678	926	941	N/A	N/A	GTTGCAGATGCCCTTC	24	1332
915698	980	995	16100	16115	GGCGACCTCAGGATCC	0	1333
915718	1032	1047	16152	16167	AGGCAGCCGACTCCGG	8	1334
915738	1114	1129	16234	16249	GTGTCCAGGATGCTCT	41	1335
915758	1147	1162	N/A	N/A	TCACTCAGTGCTGTAG	59	1336
915778	1217	1232	19057	19072	ATAAGACATTATCCTA	85	1337
915798	1264	1279	19104	19119	ACAATCGCAATGGCAG	66	1338
915818	1342	1357	23747	23762	GTGAACACCTGTGAGG	58	1339
915838	1400	1415	25163	25178	TTGGCTGCTCACTGGC	79	1340
915858	1436	1451	25199	25214	GGGCCAGTCCTGCTCA	0	1341
915878	1535	1550	25298	25313	GCCCAAGAAGAAGTTC	54	1342
915898	1590	1605	25353	25368	CTAGTGAAAAACTGGG	34	1343
915918	1628	1643	25391	25406	GCTAGACTCGCCTCCT	33	1344
915938	1680	1695	25443	25458	TGCGGAGGTAGCTGCA	0	1345
915958	1756	1771	25519	25534	CCTAGCTTTTCATAAA	0	1346
915978	1783	1798	25546	25561	GACCGCTGCACAGGCG	24	1347
915998	1810	1825	25573	25588	ATGCTGATGTATTAGA	86	1348
916018	1832	1847	25595	25610	TCCCAACCAGCTGAAT	3	1349
916038	1879	1894	25642	25657	GAAACAGTCAGTAAGG	64	1350
916058	1902	1917	25665	25680	AGTCTGACCATTAATA	86	1351
916078	1933	1948	25696	25711	ACCTGTCATTCTAAGA	18	1352
916098	1972	1987	25735	25750	CAGCCTACCCCCCATC	41	1353
916118	1999	2014	25762	25777	CTCCACCCCACAAGAT	0	1354
916138	2092	2107	25855	25870	CTTTGCAGACCACCTG	65	1355
916157	2134	2149	25897	25912	TACCCCCGCCATGGAG	57	1356
916177	2237	2252	26000	26015	CAACAGGTAACAACGC	88	1357
916197	2579	2594	26342	26357	GTCAGACTTTCACTCA	81	1358
916217	2659	2674	26422	26437	GTGCTTGGCTCCTGCC	43	1359
916237	2701	2716	26464	26479	CAAGTTGTGTGCTCCA	73	1360
916257	2769	2784	26532	26547	CATCGCCACACATGGG	61	1361
916277	N/A	N/A	4105	4120	AGGAAGGGTCCCAAAC	0	1362
916297	N/A	N/A	4731	4746	TGATCATGTGGCGGTC	80	1363
916317	N/A	N/A	5391	5406	TGCTATCAGGTGCAGG	60	1364
916337	N/A	N/A	5646	5661	TATATTGGGCTCAATG	71	1365
916357	N/A	N/A	6594	6609	GTTTACAAACATGGAC	26	1366

[0469]

916377	N/A	N/A	7464	7479	TCATTAGCATCACCGG	33	1367
916397	N/A	N/A	7662	7677	GGGAACTAACATACAC	0	1368
916557	N/A	N/A	12274	12289	GGGTATATGTTCCCAG	0	1369
916577	N/A	N/A	12830	12845	TGCATAGCCTTCTTTC	84	1370
916597	N/A	N/A	13530	13545	CATCATTGGAAGACCG	62	1371
916617	N/A	N/A	14016	14031	TCTTTAACTTCGGCCC	70	1372
916637	N/A	N/A	14551	14566	TCTTAATGTGGATTCA	88	1373
916657	N/A	N/A	15388	15403	TCAGACAACCACAGCT	66	1374
916677	N/A	N/A	15852	15867	TAAAGCAGGACACACG	74	1375
916697	N/A	N/A	17077	17092	AGACATGTTGGTGTCT	0	1376
916717	N/A	N/A	17788	17803	CCCCAGTCTTTTATTC	0	1377
916737	N/A	N/A	19140	19155	GGAAGACACGGAGCCA	20	1378
916757	N/A	N/A	20240	20255	CCTAACTGCTGGCTCT	85	1379
916776	N/A	N/A	20610	20625	TAATTTTACGATCATC	76	1380
916796	N/A	N/A	20939	20954	CTCTTTGTAGCAGACA	90	1381
916816	N/A	N/A	21439	21454	CAATATACTGAGAGGA	92	1382
916836	N/A	N/A	22392	22407	GTAGACATCCTTCCCG	65	1383
916856	N/A	N/A	23252	23267	GACACATAAAGGACCC	59	1384
916876	N/A	N/A	24242	24257	TGCATTACCAGGCACC	37	1385
916896	N/A	N/A	24913	24928	GGACATCACAGGTGTT	19	1386

[0470]

표 21

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0471]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915359	41	56	2779	2794	AGTGTCTCGGCCAGGG	0	1387
915379	97	112	2835	2850	GGTCCTGATCCGCAGC	0	1388
915399	185	200	2923	2938	GCTCCAGCCGCGCTCT	26	1389
915419	245	260	2983	2998	CAGGCAGCGGGTCGCC	0	1390
915439	343	358	3081	3096	AGCGGGATACCGGAGA	69	1391
915459	382	397	5956	5971	TTCCGCACAAGATCTG	71	1392
915479	409	424	5983	5998	AAGATGCCAATGTTCC	93	1393
915499	448	463	6022	6037	CCCTGTCGGAGGAACT	30	1394
915519	477	492	6051	6066	GGACATTGGCCGGGAG	88	1395
915539	506	521	6080	6095	GATGCCTATTTTGCCG	60	1396
915559	529	544	6103	6118	CCATCAGACACTCTGG	30	1397
915579	595	610	7825	7840	CAGGAACATACCAAGG	98	1398
915599	674	689	11892	11907	GTTGTCACTCACTCCT	98	1399
915619	749	764	11967	11982	GACTTTAGGGCAGATG	96	1400
915639	819	834	12037	12052	GGTAGAGGTTCCCTGT	92	1401
915659	860	875	N/A	N/A	CAGCACCTTGAGATCC	0	1402
915679	928	943	N/A	N/A	CTGTTGCAGATGCCCT	58	1403

[0472]

915699	981	996	16101	16116	TGGCGACCTCAGGATC	40	1404
915719	1033	1048	16153	16168	AAGGCAGCCGACTCCG	0	1405
915739	1115	1130	16235	16250	GGTGTCCAGGATGCTC	40	1406
915759	1148	1163	N/A	N/A	TTCACTCAGTGCTGTA	29	1407
915779	1219	1234	19059	19074	ACATAAGACATTATCC	86	1408
915799	1268	1283	19108	19123	CTGGACAATCGCAATG	42	1409
915819	1344	1359	23749	23764	GAGTGAACACCTGTGA	81	1410
915839	1401	1416	25164	25179	GTTGGCTGCTCACTGG	85	1411
915859	1437	1452	25200	25215	AGGGCCAGTCCTGCTC	0	1412
915879	1538	1553	25301	25316	ATTGCCCAAGAAGAAG	54	1413
915899	1591	1606	25354	25369	TCTAGTGAAAAACTGG	0	1414
915919	1629	1644	25392	25407	TGCTAGACTCGCCTCC	72	1415
915939	1681	1696	25444	25459	ATGCGGAGGTAGCTGC	39	1416
915959	1764	1779	25527	25542	GGTTGCTTCCTAGCTT	87	1417
915979	1784	1799	25547	25562	GGACCGCTGCACAGGC	0	1418
915999	1811	1826	25574	25589	CATGCTGATGTATTAG	35	1419
916019	1833	1848	25596	25611	TTCCCAACCAGCTGAA	0	1420
916039	1880	1895	25643	25658	CGAAACAGTCAGTAAG	80	1421
916059	1905	1920	25668	25683	AACAGTCTGACCATTA	85	1422
916079	1934	1949	25697	25712	CACCTGTCATTCTAAG	45	1423
916099	1973	1988	25736	25751	CCAGCCTACCCCCCAT	53	1424
916119	2022	2037	25785	25800	GTGGGATCATGCTATT	76	1425
916139	2093	2108	25856	25871	TCTTTGCAGACCACCT	85	1426
916158	2135	2150	25898	25913	TTACCCCCGCCATGGA	0	1427
916178	2238	2253	26001	26016	TCAACAGGTAACAACG	87	1428
916198	2620	2635	26383	26398	GCACACTAGATTATTT	66	1429
916218	2673	2688	26436	26451	CGGAAGCTCCTGCTGT	27	1430
916238	2702	2717	26465	26480	TCAAGTTGTGTGCTCC	91	1431
916258	2770	2785	26533	26548	TCATCGCCACACATGG	49	1432
916278	N/A	N/A	4211	4226	TCATTTCCAGGAGTAC	75	1433
916298	N/A	N/A	4735	4750	CAAATGATCATGTGGC	93	1434
916318	N/A	N/A	5394	5409	TAATGCTATCAGGTGC	95	1435
916338	N/A	N/A	5648	5663	GATATATTGGGCTCAA	97	1436
916358	N/A	N/A	6596	6611	GGGTTTACAAACATGG	75	1437
916378	N/A	N/A	7465	7480	TTCATTAGCATCACCG	78	1438
916398	N/A	N/A	7686	7701	GTTAATCCATGGGTCA	49	1439
916418	N/A	N/A	8992	9007	AGCCTAAACTTCCTCC	63	1440
916438	N/A	N/A	9318	9333	AGAAGAGCCGCCCTGC	77	1441
916458	N/A	N/A	9795	9810	GCAAGACTAGCAAGTG	85	1442
916478	N/A	N/A	10301	10316	AGCATGCGGTATGTAC	67	1443
916498	N/A	N/A	10849	10864	CACACAATTTCTAGGG	82	1444
916518	N/A	N/A	11346	11361	TTGACAATTAGAACCA	96	1445
916538	N/A	N/A	11711	11726	ACAAATCCTTACCGAG	54	1446
916558	N/A	N/A	12285	12300	GTTTTAGGTCTGGGTA	94	1447

916578	N/A	N/A	12831	12846	TTGCATAGCCTTCTTT	93	1448
916598	N/A	N/A	13660	13675	CATACATACCCTTCTC	9	1449
916618	N/A	N/A	14025	14040	CGCAGAAACTCTTTAA	89	1450
916638	N/A	N/A	14552	14567	GTCTTAATGTGGATTC	93	1451
916658	N/A	N/A	15421	15436	AGCATTGGCACACTGG	70	1452
916678	N/A	N/A	15857	15872	GGCTTTAAAGCAGGAC	62	1453
916698	N/A	N/A	17079	17094	GCAGACATGTTGGTGT	2	1454
916718	N/A	N/A	17839	17854	TACAAGCTGGTCCTTG	0	1455
916738	N/A	N/A	19211	19226	GACAATCCAGGTCCCA	70	1456
916758	N/A	N/A	20285	20300	GAGGAAGCCCAATCAA	81	1457
916777	N/A	N/A	20611	20626	CTAATTTTACGATCAT	81	1458
916797	N/A	N/A	20984	20999	TTAAACTGCCAAGTCC	83	1459
916817	N/A	N/A	21440	21455	CCAATATACTGAGAGG	96	1460
916837	N/A	N/A	22406	22421	GGTAGCACCGCCAAGT	0	1461
916857	N/A	N/A	23301	23316	CACCATGGAGAGGTCT	0	1462
916877	N/A	N/A	24243	24258	TTGCATTACCAGGCAC	17	1463
916897	N/A	N/A	24934	24949	GCTACCTGGACACCTC	47	1464

[0473]

표 22

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
841947	2094	2109	25857	25872	ATCTTTGCAGACCACC	89	1464
912986	N/A	N/A	20288	20303	TCAGAGGAAGCCCAAT	92	254
			20318	20333			
915360	42	57	2780	2795	CAGTGTCTCGGCCAGG	0	1466
915380	98	113	2836	2851	GGGTCCTGATCCGCAG	0	1467
915400	186	201	2924	2939	AGCTCCAGCCGCGCTC	0	1468
915420	246	261	2984	2999	TCAGGCAGCGGGTCGC	78	1469
915440	344	359	3082	3097	CAGCGGGATACCGGAG	72	1470
915460	383	398	5957	5972	CTTCCGCACAAGATCT	0	1471
915480	411	426	5985	6000	GGAAGATGCCAATGTT	94	1472
915500	449	464	6023	6038	ACCCTGTCGGAGGAAC	40	1473
915520	480	495	6054	6069	GGTGGACATTGGCCGG	38	1474
915540	507	522	6081	6096	AGATGCCTATTTTGCC	76	1475
915560	556	571	6130	6145	CGAAAGTCAGACACCA	69	1476
915620	750	765	11968	11983	TGACTTTAGGGCAGAT	89	1477
915640	821	836	12039	12054	AAGGTAGAGGTTCCCT	10	1478
915660	875	890	13611	13626	AAGGCATATCTCTCCC	47	1479
915680	929	944	N/A	N/A	CCTGTTGCAGATGCCC	22	1480
915700	982	997	16102	16117	ATGGCGACCTCAGGAT	58	1481
915720	1034	1049	16154	16169	CAAGGCAGCCGACTCC	63	1482

[0474]

915740	1121	1136	16241	16256	CGAGAGGGTGTCCAGG	0	1483
915760	1149	1164	N/A	N/A	CTTCACTCAGTGCTGT	13	1484
915780	1226	1241	19066	19081	CAGCATTACATAAGAC	94	1485
915800	1270	1285	19110	19125	CTCTGGACAATCGCAA	55	1486
915820	1345	1360	23750	23765	CGAGTGAACACCTGTG	83	1487
915840	1402	1417	25165	25180	TGTTGGCTGCTCACTG	77	1488
915860	1470	1485	25233	25248	CTGGACAGCCCTTGGG	29	1489
915880	1539	1554	25302	25317	TATTGCCCAAGAAGAA	18	1490
915900	1598	1613	25361	25376	ACTCTTCTCTAGTGAA	67	1491
915920	1630	1645	25393	25408	CTGCTAGACTCGCCTC	88	1492
915940	1682	1697	25445	25460	AATGCGGAGGTAGCTG	0	1493
915960	1765	1780	25528	25543	AGGTTGCTTCCTAGCT	55	1494
915980	1785	1800	25548	25563	TGGACCGCTGCACAGG	82	1495
916000	1812	1827	25575	25590	GCATGCTGATGTATTA	52	1496
916020	1837	1852	25600	25615	TCATTTCCCAACCAGC	94	1497
916040	1881	1896	25644	25659	ACGAAACAGTCAGTAA	79	1498
916060	1907	1922	25670	25685	GGAACAGTCTGACCAT	22	1499
916080	1936	1951	25699	25714	AACACCTGTCATTCTA	71	1500
916100	1974	1989	25737	25752	GCCAGCCTACCCCCCA	23	1501
916120	2023	2038	25786	25801	AGTGGGATCATGCTAT	0	1502
916159	2136	2151	25899	25914	GTTACCCCCGCCATGG	47	1503
916179	2239	2254	26002	26017	TTCAACAGGTAACAAC	84	1504
916199	2621	2636	26384	26399	TGCACACTAGATTATT	0	1505
916219	2674	2689	26437	26452	GCGGAAGCTCCTGCTG	6	1506
916239	2704	2719	26467	26482	GTTCAAGTTGTGTGCT	85	1507
916259	2771	2786	26534	26549	CTCATCGCCACACATG	85	1508
916279	N/A	N/A	4218	4233	CGGAATCTCATTTCCA	0	1509
916299	N/A	N/A	4736	4751	GCAAATGATCATGTGG	93	1510
916319	N/A	N/A	5396	5411	CTTAATGCTATCAGGT	83	1511
916339	N/A	N/A	5649	5664	GGATATATTGGGCTCA	96	1512
916359	N/A	N/A	6597	6612	AGGGTTTACAAACATG	32	1513
916379	N/A	N/A	7466	7481	ATTCATTAGCATCACC	52	1514
916399	N/A	N/A	7687	7702	GGTTAATCCATGGGTC	0	1515
916559	N/A	N/A	12286	12301	AGTTTTAGGTCTGGGT	89	1516
916579	N/A	N/A	12833	12848	CATTGCATAGCCTTCT	96	1517
916599	N/A	N/A	13661	13676	CCATACATACCCTTCT	21	1518
916619	N/A	N/A	14077	14092	ACCCACACCTGACTGG	16	1519
916639	N/A	N/A	14572	14587	CGCTCCTACTTATCCC	96	1520
916659	N/A	N/A	15427	15442	TCTTACAGCATTGGCA	38	1521
916679	N/A	N/A	15973	15988	CATCTACCAAACTGCA	73	1522
916699	N/A	N/A	17135	17150	AACAAACATCGATTTT	47	1523
916719	N/A	N/A	17844	17859	AGCTTTACAAGCTGGT	0	1524
916739	N/A	N/A	19213	19228	ACGACAATCCAGGTCC	14	1525
916778	N/A	N/A	20612	20627	TCTAATTTTACGATCA	92	1526

[0475]

916798	N/A	N/A	20985	21000	ATTAAACTGCCAAGTC	72	1527
916818	N/A	N/A	21441	21456	ACCAATATACTGAGAG	92	1528
916838	N/A	N/A	22409	22424	AGCGGTAGCACCGCCA	0	1529
916858	N/A	N/A	23323	23338	TCACATGTGAGCCCAG	46	1530
916878	N/A	N/A	24271	24286	GTACAACAGAGGGTGG	19	1531
916898	N/A	N/A	24978	24993	GGCTGATGTCACCACC	32	1532

[0476]

표 23

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915361	43	58	2781	2796	TCAGTGTCTCGGCCAG	0	1533
915381	105	120	2843	2858	TCGGCTCGGGTCCTGA	0	1534
915401	188	203	2926	2941	CAAGCTCCAGCCGCGC	22	1535
915421	247	262	2985	3000	CTCAGGCAGCGGGTCG	48	1536
915441	345	360	3083	3098	CCAGCGGGATACCGGA	0	1537
915461	384	399	5958	5973	CCTTCCGCACAAGATC	59	1538
915481	414	429	5988	6003	GATGGAAGATGCCAAT	83	1539
915501	450	465	6024	6039	GACCCTGTCGGAGGAA	26	1540
915521	482	497	6056	6071	CTGGTGGACATTGGCC	0	1541
915541	508	523	6082	6097	GAGATGCCTATTTTGC	92	1542
915561	557	572	6131	6146	CCGAAAGTCAGACACC	0	1543
915601	691	706	11909	11924	GCATCAATGAAGGGTA	91	1544
915621	751	766	11969	11984	TTGACTTTAGGGCAGA	85	1545
915641	822	837	12040	12055	GAAGGTAGAGGTTCCC	74	1546
915661	876	891	13612	13627	GAAGGCATATCTCTCC	32	1547
915681	930	945	16050	16065	GCCTGTTGCAGATGCC	0	1548
915701	983	998	16103	16118	CATGGCGACCTCAGGA	0	1549
915721	1035	1050	16155	16170	CCAAGGCAGCCGACTC	79	1550
915741	1122	1137	16242	16257	GCGAGAGGGTGTCCAG	0	1551
915761	1150	1165	18990	19005	TCTTCACTCAGTGCTG	41	1552
915781	1227	1242	19067	19082	GCAGCATTACATAAGA	75	1553
915801	1273	1288	N/A	N/A	AGTCTCTGGACAATCG	0	1554
915821	1346	1361	23751	23766	TCGAGTGAACACCTGT	52	1555
915841	1403	1418	25166	25181	CTGTTGGCTGCTCACT	80	1556
915861	1471	1486	25234	25249	GCTGGACAGCCCTTGG	0	1557
915881	1540	1555	25303	25318	TTATTGCCCAAGAAGA	75	1558
915901	1599	1614	25362	25377	GACTCTTCTCTAGTGA	67	1559
915921	1631	1646	25394	25409	TCTGCTAGACTCGCCT	50	1560
915941	1683	1698	25446	25461	CAATGCGGAGGTAGCT	39	1561
915961	1766	1781	25529	25544	AAGGTTGCTTCCTAGC	71	1562

[0477]

[0478]

915981	1786	1801	25549	25564	CTGGACCGCTGCACAG	0	1563
916001	1813	1828	25576	25591	CGCATGCTGATGTATT	73	1564
916021	1840	1855	25603	25618	GTGTCATTTCCCAACC	61	1565
916041	1882	1897	25645	25660	CACGAAACAGTCAGTA	34	1566
916061	1910	1925	25673	25688	GCTGGAACAGTCTGAC	82	1567
916081	1942	1957	25705	25720	CATCCAAACACCTGTC	69	1568
916101	1975	1990	25738	25753	GGCCAGCCTACCCCCC	2	1569
916121	2024	2039	25787	25802	AAGTGGGATCATGCTA	26	1570
916140	2095	2110	25858	25873	CATCTTTGCAGACCAC	92	1571
916160	2137	2152	25900	25915	TGTTACCCCCGCCATG	51	1572
916180	2257	2272	26020	26035	GATTCACATAATACAA	87	1573
916200	2622	2637	26385	26400	CTGCACACTAGATTAT	0	1574
916220	2675	2690	26438	26453	GGCGGAAGCTCCTGCT	0	1575
916240	2705	2720	26468	26483	GGTTCAAGTTGTGTGC	69	1576
916260	2772	2787	26535	26550	TCTCATCGCCACACAT	72	1577
916280	N/A	N/A	4220	4235	TACGGAATCTCATTTC	80	1578
916300	N/A	N/A	4791	4806	GGCCACCTTGGGATAC	17	1579
916320	N/A	N/A	5398	5413	GCCTTAATGCTATCAG	67	1580
916340	N/A	N/A	5650	5665	TGGATATATTGGGCTC	97	1581
916360	N/A	N/A	6603	6618	ACATTCAGGGTTTACA	18	1582
916380	N/A	N/A	7468	7483	GTATTCATTAGCATCA	51	1583
916400	N/A	N/A	7688	7703	AGGTTAATCCATGGGT	29	1584
916560	N/A	N/A	12287	12302	GAGTTTTAGGTCTGGG	95	1585
916580	N/A	N/A	12905	12920	CTTATAAAGCACACGG	95	1586
916600	N/A	N/A	13683	13698	GGGCATGGCTGATCCT	8	1587
916620	N/A	N/A	14099	14114	CAAACTTGTCTAGTGG	67	1588
916640	N/A	N/A	14600	14615	TCGCATCCATGGGTCC	83	1589
916660	N/A	N/A	15429	15444	GCTCTTACAGCATTGG	51	1590
916680	N/A	N/A	15974	15989	CCATCTACCAAACTGC	61	1591
916700	N/A	N/A	17195	17210	GACTTAGTCCGTGTTC	49	1592
916720	N/A	N/A	17883	17898	CAGCATCTATGTTCTC	67	1593
916740	N/A	N/A	19239	19254	ATAGACTGTGAGCTGT	82	1594
916759	N/A	N/A	20354	20369	GACCATTCTGCTCCCC	20	1595
916779	N/A	N/A	20632	20647	GCCCATACCTTTTATC	47	1596
916799	N/A	N/A	20987	21002	GTATTAAACTGCCAAG	81	1597
916819	N/A	N/A	21444	21459	CTAACCAATATACTGA	73	1598
916839	N/A	N/A	22506	22521	GGCTGGTGATGAAACA	0	1599
916859	N/A	N/A	23345	23360	CCTCATGGTTTGCTGT	31	1600
916879	N/A	N/A	24273	24288	CAGTACAACAGAGGGT	81	1601
916899	N/A	N/A	25064	25079	CACATTGCCGGCCAGT	58	1602

표 24

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 겝머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915362	44	59	2782	2797	CTCAGTGTCTCGGCCA	0	1603
915382	106	121	2844	2859	ATCGGCTCGGGTCCTG	30	1604
915402	189	204	2927	2942	ACAAGCTCCAGCCGCG	24	1605
915422	248	263	2986	3001	GCTCAGGCAGCGGGTC	33	1606
915442	346	361	N/A	N/A	TCCAGCGGGATACCGG	0	1607
915462	385	400	5959	5974	GCCTTCCGCACAAGAT	60	1608
915482	415	430	5989	6004	GGATGGAAGATGCCAA	60	1609
915502	451	466	6025	6040	AGACCCTGTCGGAGGA	75	1610
915522	487	502	6061	6076	ATGAGCTGGTGGACAT	74	1611
915542	509	524	6083	6098	AGAGATGCCTATTTTG	91	1612
915562	558	573	6132	6147	ACCGAAAGTCAGACAC	0	1613
915602	692	707	11910	11925	GGCATCAATGAAGGGT	88	1614
915622	752	767	11970	11985	CTTGACTTTAGGGCAG	86	1615
915642	824	839	12042	12057	GAGAAGGTAGAGGTTC	81	1616
915662	878	893	13614	13629	TCGAAGGCATATCTCT	16	1617
915682	931	946	16051	16066	GGCCTGTTGCAGATGC	0	1618
915702	984	999	16104	16119	GCATGGCGACCTCAGG	24	1619
915722	1036	1051	16156	16171	GCCAAGGCAGCCGACT	0	1620
915742	1123	1138	16243	16258	GGCGAGAGGGTGTCCA	0	1621
915762	1173	1188	19013	19028	TGTATCCACCTTTGTC	85	1622
915782	1228	1243	19068	19083	GGCAGCATTACATAAG	73	1623
915802	1283	1298	N/A	N/A	CCATGTCACCAGTCTC	59	1624
915822	1347	1362	23752	23767	CTCGAGTGAACACCTG	0	1625
915842	1404	1419	25167	25182	CCTGTTGGCTGCTCAC	88	1626
915862	1472	1487	25235	25250	TGCTGGACAGCCCTTG	0	1627
915882	1541	1556	25304	25319	TTTATTGCCCAAGAAG	38	1628
915902	1600	1615	25363	25378	AGACTCTTCTCTAGTG	60	1629
915922	1632	1647	25395	25410	ATCTGCTAGACTCGCC	86	1630
915942	1684	1699	25447	25462	GCAATGCGGAGGTAGC	38	1631
915962	1767	1782	25530	25545	AAAGGTTGCTTCCTAG	77	1632
915982	1787	1802	25550	25565	GCTGGACCGCTGCACA	79	1633
916002	1814	1829	25577	25592	ACGCATGCTGATGTAT	72	1634
916022	1841	1856	25604	25619	GGTGTCATTTCCCAAC	80	1635
916042	1883	1898	25646	25661	CCACGAAACAGTCAGT	87	1636
916062	1912	1927	25675	25690	ATGCTGGAACAGTCTG	78	1637
916082	1943	1958	25706	25721	CCATCCAAACACCTGT	64	1638
916102	1976	1991	25739	25754	GGGCCAGCCTACCCCC	0	1639
916122	2025	2040	25788	25803	GAAGTGGGATCATGCT	71	1640
916141	2097	2112	25860	25875	ATCATCTTTGCAGACC	91	1641
916161	2138	2153	25901	25916	TTGTTACCCCCGCCAT	89	1642

[0479]

916181	2259	2274	26022	26037	CTGATTCACATAATAC	91	1643
916201	2623	2638	26386	26401	CCTGCACACTAGATTA	59	1644
916221	2676	2691	26439	26454	AGGCGGAAGCTCCTGC	0	1645
916241	2706	2721	26469	26484	AGGTTCAAGTTGTGTG	87	1646
916281	N/A	N/A	4224	4239	AATGTACGGAATCTCA	83	1647
916301	N/A	N/A	4810	4825	GTCCATGTGGGTGTCC	74	1648
916321	N/A	N/A	5399	5414	GGCCTTAATGCTATCA	13	1649
916341	N/A	N/A	5711	5726	TAGTATGAAATATCTC	96	1650
916361	N/A	N/A	6862	6877	ATTGTAACTGCCAGGC	0	1651
916381	N/A	N/A	7471	7486	CCGGTATTCATTAGCA	0	1652
916401	N/A	N/A	7728	7743	GAGCAGGGCAACAAAC	22	1653
916561	N/A	N/A	12315	12330	ATATAACCACAGCCTG	54	1654
916581	N/A	N/A	12906	12921	GCTTATAAAGCACACG	94	1655
916601	N/A	N/A	13702	13717	TAGTAAATGCTTGTCA	95	1656
916621	N/A	N/A	14123	14138	GGCAGAAATGTGCTCT	60	1657
916641	N/A	N/A	14632	14647	CTTCATGCCATCCTGT	83	1658
916661	N/A	N/A	15430	15445	TGCTCTTACAGCATTG	0	1659
916681	N/A	N/A	16262	16277	GGTACCTGTAGCGAGC	0	1660
916701	N/A	N/A	17197	17212	TTGACTTAGTCCGTGT	93	1661
916721	N/A	N/A	18220	18235	AGCTACATCAGGCTGG	0	1662
916741	N/A	N/A	19244	19259	TGCACATAGACTGTGA	0	1663
916760	N/A	N/A	20373	20388	GACTGCTGAGCCAAGC	61	1664
916780	N/A	N/A	20657	20672	AGAAATTGCAGTGCCC	92	1665
916800	N/A	N/A	20988	21003	GGTATTAAACTGCCAA	0	1666
916820	N/A	N/A	21447	21462	TCACTAACCAATATAC	47	1667
916840	N/A	N/A	22602	22617	ATAAATCTGCAAGAGC	62	1668
916860	N/A	N/A	23369	23384	TCTCATGGTCAAGACC	52	1669
916880	N/A	N/A	24305	24320	GACTGCTAGGCTTCAC	54	1670
916900	N/A	N/A	25100	25115	CGCTGCTGCAGTGTGC	34	1671

[0480]

[0481] 또한, 인간 프라이머 프로브 세트 RTS36075(본원에 SEQ ID NO: 14로 표기된 정방향 서열 TGAGGCTGGAGGGAGATG; 본원에 SEQ ID NO: 15로 표기된 역방향 서열 GCTCATGTATCCACCTTTGTCT; 본원에 SEQ ID NO: 16으로 표기된 프로브 서열 CTAGACCACCTGCGTCTCAGCATC)를 사용하여, mRNA 수준을 측정하였다. PNPLA3 mRNA 수준을 RIBOGREEN®에 의해 측정되는 바와 같이 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 결과는 미처리 대조군 세포에 비한 PNPLA3의 억제 백분율로서 제시되어 있다.

표 25

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0482]

화합물 번호	**SEQ ID NO: 1** 출발 부위	**SEQ ID NO: 1** 정지 부위	**SEQ ID NO: 2** 출발 부위	**SEQ ID NO: 2** 정지 부위	서열(5'에서 3')	**PNPLA3** 억제%	**SEQ ID NO**

898558	581	596	N/A	N/A	GGCATCCACGACTTCG	87	1672
912709	27	42	2765	2780	GGCATTCCCAGCGCGA	0	17
912710	95	110	2833	2848	TCCTGATCCGCAGCAG	0	18
912711	103	118	2841	2856	GGCTCGGGTCCTGATC	0	19
912712	131	146	2869	2884	GTTAGGATCTGGGTCG	76	20
912713	164	179	2902	2917	GTACATGGCGGCGGCG	0	21
912714	183	198	2921	2936	TCCAGCCGCGCTCTGC	29	22
912715	196	211	2934	2949	GCGAAGGACAAGCTCC	31	23
912716	197	212	2935	2950	CGCGAAGGACAAGCTC	0	24
912717	272	287	3010	3025	GCGGAGGAGGTGCGGG	0	25
912718	273	288	3011	3026	CGCGGAGGAGGTGCGG	0	26
912719	274	289	3012	3027	TCGCGGAGGAGGTGCG	16	27
912720	290	305	3028	3043	GAACAACATGCGCGCG	0	28
912721	291	306	3029	3044	CGAACAACATGCGCGC	2	29
912722	292	307	3030	3045	CCGAACAACATGCGCG	0	30
912723	293	308	3031	3046	GCCGAACAACATGCGC	0	31
912724	294	309	3032	3047	CGCCGAACAACATGCG	0	32
912725	323	338	3061	3076	GCCGACGCAGTGCAAC	0	33
912726	324	339	3062	3077	CGCCGACGCAGTGCAA	0	34
912727	340	355	3078	3093	GGGATACCGGAGAGGA	32	35
912728	370	385	5944	5959	TCTGAGAGGACCTGCA	31	36
912729	375	390	5949	5964	CAAGATCTGAGAGGAC	60	37
912730	404	419	5978	5993	GCCAATGTTCCGACTC	52	38
912731	410	425	5984	5999	GAAGATGCCAATGTTC	31	39
912732	429	444	6003	6018	TTAAGTTGAAGGATGG	93	40
912733	432	447	6006	6021	TGCTTAAGTTGAAGGA	82	41
912734	478	493	6052	6067	TGGACATTGGCCGGGA	73	42
912735	479	494	6053	6068	GTGGACATTGGCCGGG	44	43
912736	484	499	6058	6073	AGCTGGTGGACATTGG	29	44
912737	528	543	6102	6117	CATCAGACACTCTGGT	0	45
912738	531	546	6105	6120	CCCCATCAGACACTCT	55	46
912739	552	567	6126	6141	AGTCAGACACCAGAAC	23	47
912740	582	597	N/A	N/A	AGGCATCCACGACTTC	40	1673
912741	584	599	N/A	N/A	CAAGGCATCCACGACT	55	1674
912742	591	606	N/A	N/A	AACATACCAAGGCATC	59	1675
912743	593	608	N/A	N/A	GGAACATACCAAGGCA	69	1676
912744	594	609	7824	7839	AGGAACATACCAAGGC	85	1677
912745	625	640	7855	7870	GGGATAAGGCCACTGT	71	1678
912746	626	641	7856	7871	AGGGATAAGGCCACTG	12	1679
912747	630	645	7860	7875	AAGGAGGGATAAGGCC	0	1680
912748	652	667	N/A	N/A	ACATATCGCACGCCTC	35	1681
912749	653	668	N/A	N/A	CACATATCGCACGCCT	3	1682
912750	654	669	N/A	N/A	CCACATATCGCACGCC	27	1683
912751	656	671	N/A	N/A	ATCCACATATCGCACG	24	1684

[0483]

912752	660	675	11878	11893	CTCCATCCACATATCG	87	1685
912753	689	704	11907	11922	ATCAATGAAGGGTACG	79	1686
912754	690	705	11908	11923	CATCAATGAAGGGTAC	63	1687
912755	693	708	11911	11926	TGGCATCAATGAAGGG	68	48
912756	698	713	11916	11931	TGTTTTGGCATCAATG	88	49
912757	746	761	11964	11979	TTTAGGGCAGATGTCG	75	50
912758	747	762	11965	11980	CTTTAGGGCAGATGTC	82	51
912759	795	810	12013	12028	GTAGACTGAGCTTGGT	96	52
912760	820	835	12038	12053	AGGTAGAGGTTCCCTG	0	53
912761	841	856	12059	12074	GGGACAAAAGCTCTCG	0	54
912762	873	888	13609	13624	GGCATATCTCTCCCAG	0	55
912763	874	889	13610	13625	AGGCATATCTCTCCCA	0	56
912764	886	901	13622	13637	AAATATCCTCGAAGGC	71	57
912765	888	903	13624	13639	CCAAATATCCTCGAAG	37	58
912766	889	904	13625	13640	TCCAAATATCCTCGAA	0	59
912767	894	909	13630	13645	ATGCATCCAAATATCC	42	60
912768	925	940	N/A	N/A	TTGCAGATGCCCTTCT	5	61
912769	968	983	16088	16103	ATCCATCCCTTCTGAG	6	62
912770	986	1001	16106	16121	GGGCATGGCGACCTCA	0	63
912771	1004	1019	16124	16139	ACTCATGTTTGCCCAG	67	64
912782	1195	1210	19035	19050	AGCAAGTTGCAAATCT	71	75
912783	1199	1214	19039	19054	GGGTAGCAAGTTGCAA	37	76
912784	1205	1220	19045	19060	CCTAATGGGTAGCAAG	25	77
912785	1206	1221	19046	19061	TCCTAATGGGTAGCAA	64	78

[0484]

표 26

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0485]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
912786	1207	1222	19047	19062	ATCCTAATGGGTAGCA	65	79
912787	1211	1226	19051	19066	CATTATCCTAATGGGT	43	80
912788	1212	1227	19052	19067	ACATTATCCTAATGGG	0	81
912789	1213	1228	19053	19068	GACATTATCCTAATGG	59	82
912790	1220	1235	19060	19075	TACATAAGACATTATC	8	83
912791	1224	1239	19064	19079	GCATTACATAAGACAT	86	84
912792	1245	1260	19085	19100	CCACAGGCAGGGTACA	58	85
912793	1246	1261	19086	19101	TCCACAGGCAGGGTAC	5	86
912794	1253	1268	19093	19108	GGCAGATTCCACAGGC	68	87
912795	1259	1274	19099	19114	CGCAATGGCAGATTCC	84	88
912796	1265	1280	19105	19120	GACAATCGCAATGGCA	63	89
912797	1266	1281	19106	19121	GGACAATCGCAATGGC	54	90
912798	1267	1282	19107	19122	TGGACAATCGCAATGG	59	91

[0486]

912799	1285	1300	23690	23705	AGCCATGTCACCAGTC	51	92
912800	1289	1304	23694	23709	TGGAAGCCATGTCACC	32	93
912801	1290	1305	23695	23710	CTGGAAGCCATGTCAC	44	94
912802	1297	1312	23702	23717	GGCATATCTGGAAGCC	0	95
912803	1298	1313	23703	23718	GGGCATATCTGGAAGC	0	96
912804	1351	1366	23756	23771	AGCACTCGAGTGAACA	6	97
912805	1386	1401	N/A	N/A	GCATTTGGGACCTGGA	54	98
912806	1387	1402	N/A	N/A	GGCATTTGGGACCTGG	33	99
912807	1388	1403	25151	25166	TGGCATTTGGGACCTG	0	100
912808	1394	1409	25157	25172	GCTCACTGGCATTTGG	7	101
912809	1523	1538	25286	25301	GTTCAGGCTGGACCTG	17	102
912810	1547	1562	25310	25325	AGGTACTTTATTGCCC	30	103
912811	1550	1565	25313	25328	AGCAGGTACTTTATTG	55	104
912812	1653	1668	25416	25431	AACTTTAGCACCTCTG	87	105
912813	1655	1670	25418	25433	GAAACTTTAGCACCTC	85	106
912814	1656	1671	25419	25434	GGAAACTTTAGCACCT	26	107
912815	1669	1684	25432	25447	CTGCACAAAGATGGGA	66	108
912816	1671	1686	25434	25449	AGCTGCACAAAGATGG	41	109
912817	1685	1700	25448	25463	AGCAATGCGGAGGTAG	35	110
912818	1740	1755	25503	25518	ACCAACTCAGCTCAGA	76	111
912819	1741	1756	25504	25519	AACCAACTCAGCTCAG	77	112
912820	1757	1772	25520	25535	TCCTAGCTTTTCATAA	18	113
912821	1788	1803	25551	25566	TGCTGGACCGCTGCAC	1	114
912822	1796	1811	25559	25574	GAGTTAAGTGCTGGAC	90	115
912823	1802	1817	25565	25580	GTATTAGAGTTAAGTG	86	116
912824	1803	1818	25566	25581	TGTATTAGAGTTAAGT	79	117
912825	1806	1821	25569	25584	TGATGTATTAGAGTTA	89	118
912826	1808	1823	25571	25586	GCTGATGTATTAGAGT	79	119
912827	1821	1836	25584	25599	TGAATTAACGCATGCT	73	120
912828	1822	1837	25585	25600	CTGAATTAACGCATGC	69	121
912829	1870	1885	25633	25648	AGTAAGGGACCCTCTG	0	122
912830	1871	1886	25634	25649	CAGTAAGGGACCCTCT	44	123
912831	1872	1887	25635	25650	TCAGTAAGGGACCCTC	67	124
912832	1874	1889	25637	25652	AGTCAGTAAGGGACCC	50	125
912833	1893	1908	25656	25671	ATTAATAGGGCCACGA	78	126
912834	1895	1910	25658	25673	CCATTAATAGGGCCAC	72	127
912835	1896	1911	25659	25674	ACCATTAATAGGGCCA	65	128
912836	1906	1921	25669	25684	GAACAGTCTGACCATT	82	129
912837	1908	1923	25671	25686	TGGAACAGTCTGACCA	39	130
912838	1909	1924	25672	25687	CTGGAACAGTCTGACC	84	131
912839	1911	1926	25674	25689	TGCTGGAACAGTCTGA	72	132
912840	1916	1931	25679	25694	CCTCATGCTGGAACAG	84	133
912841	1928	1943	25691	25706	TCATTCTAAGAACCTC	87	134
912842	1945	1960	25708	25723	ACCCATCCAAACACCT	18	135

912843	1982	1997	25745	25760	ACACATGGGCCAGCCT	46	136
912844	1989	2004	25752	25767	CAAGATCACACATGGG	71	137
912845	2057	2072	25820	25835	GGGACGAACTGCACCC	0	138
912846	2098	2113	25861	25876	TATCATCTTTGCAGAC	68	139
912847	2116	2131	25879	25894	GTTTTTAGTAGTCAAG	90	140
912848	2117	2132	25880	25895	CGTTTTTAGTAGTCAA	94	141
912849	2145	2160	25908	25923	TATCATCTTGTTACCC	87	142
912850	2148	2163	25911	25926	GATTATCATCTTGTTA	60	143
912851	2150	2165	25913	25928	TAGATTATCATCTTGT	50	144
912852	2151	2166	25914	25929	GTAGATTATCATCTTG	72	145
912853	2152	2167	25915	25930	AGTAGATTATCATCTT	79	146
912854	2175	2190	25938	25953	GTGAAAAAGGTGTTCT	64	147
912855	2182	2197	25945	25960	TAGTTAGGTGAAAAAG	77	148
912856	2188	2203	25951	25966	TTATTTTAGTTAGGTG	82	149
912857	2190	2205	25953	25968	CATTATTTTAGTTAGG	77	150
912858	2273	2288	26036	26051	CTACTAACATCTCACT	48	151
912859	2274	2289	26037	26052	TCTACTAACATCTCAC	91	152
912860	2278	2293	26041	26056	TTATTCTACTAACATC	37	153
912861	2280	2295	26043	26058	GCTTATTCTACTAACA	77	154
912862	2281	2296	26044	26059	GGCTTATTCTACTAAC	70	155
912863	2632	2647	26395	26410	GGTGAATGCCCTGCAC	42	156

[0487]

[0488] 연구 2

[0489] 웰당 5,000개 세포의 밀도의 배양된 A431 세포를 1,000 nM의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 자유 흡수에 의해 트랜스펙션시켰다. 대략 24시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리하고, PNPLA3 mRNA 수준을 정량적 리얼-타임 PCR에 의해 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS36070을 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의해 측정되는 바와 같은 총 RNA 함량에 따라 PNPLA3 mRNA 수준을 조정하였다. 결과는 미처리 대조군 세포에 비한 PNPLA3의 억제 백분율로서 제시되어 있다.

표 27

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	97	702
959270	413	428	5987	6002	ATGGAAGATGCCAATG	32	1688
959280	491	506	6065	6080	GGAGATGAGCTGGTGG	66	1689
959290	793	808	12011	12026	AGACTGAGCTTGGTGA	78	1690
959300	899	914	13635	13650	CCTGAATGCATCCAAA	69	1691
959310	1084	1099	16204	16219	ATGCTGAGACGCAGGT	0	1692

[0490]

959320	1256	1271	19096	19111	AATGGCAGATTCCACA	25	1693
959330	1642	1657	25405	25420	CTCTGAAAGAATCTGC	75	1694
959340	1659	1674	25422	25437	ATGGGAAACTTTAGCA	77	1695
959350	1839	1854	25602	25617	TGTCATTTCCCAACCA	79	1696
959360	2114	2129	25877	25892	TTTTAGTAGTCAAGGT	88	1697
959370	2223	2238	25986	26001	GCTTCCTTACATTTTT	85	1698
959380	2269	2284	26032	26047	TAACATCTCACTGATT	42	1699
959390	N/A	N/A	4311	4326	CTAGTGAGAAACAAAC	0	1700
959400	N/A	N/A	4761	4776	TTATTGTTGCTAAACC	32	1701
959410	N/A	N/A	4863	4878	ACTTTAGGCTCCTGGG	60	1702
959420	N/A	N/A	5285	5300	AGCCATAAATCTTGGG	24	1703
959430	N/A	N/A	5573	5588	ATGACATCATGGCTTC	93	1704
959440	N/A	N/A	5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	95	1705
959450	N/A	N/A	5640	5655	GGGCTCAATGAAATTA	12	1706
959460	N/A	N/A	5713	5728	CTTAGTATGAAATATC	86	1707
959470	N/A	N/A	5808	5823	TACTGTCTACTATGGG	91	1708
959480	N/A	N/A	6157	6172	CTTACATCCACGACTT	35	1709
959660	N/A	N/A	12153	12168	CAGTAACTGGTAGCTC	74	1710
959670	N/A	N/A	12169	12184	TGTTTGATTGTGCAGA	95	1711
959680	N/A	N/A	12210	12225	CGCCTTTTATTTCCGT	92	1712
959690	N/A	N/A	12313	12328	ATAACCACAGCCTGGG	66	1713
959700	N/A	N/A	12675	12690	ATAAGAATCATCTTAG	7	1714
959710	N/A	N/A	12711	12726	ACTACCGAACGCAGTT	41	1715
959720	N/A	N/A	12757	12772	TAGAGTGGTAAGGCAT	84	1716
959730	N/A	N/A	12793	12808	GGTTGGTGTACATGGT	96	1717
959740	N/A	N/A	12880	12895	TCCTGTTAGACAGCTT	93	1718
959750	N/A	N/A	12902	12917	ATAAAGCACACGGGAA	86	1719
959760	N/A	N/A	12931	12946	TAAGAGCTGTCTCCTC	85	1720
959770	N/A	N/A	12972	12987	CTAACAAACTTTGCAG	79	1721
959780	N/A	N/A	13392	13407	TGTCACCCTTCCACGG	15	1722
959790	N/A	N/A	13526	13541	ATTGGAAGACCGCAGA	43	1723
959800	N/A	N/A	13706	13721	CCGCTAGTAAATGCTT	44	1724
959810	N/A	N/A	13737	13752	AACTAAGGCAAATCTC	77	1725
959820	N/A	N/A	13915	13930	GAGTCATGACATCCCA	89	1726
959830	N/A	N/A	14299	14314	GCAGATAAATACACAT	93	1727
959840	N/A	N/A	14424	14439	TTTCCCATCGACACAG	78	1728
959850	N/A	N/A	14571	14586	GCTCCTACTTATCCCC	76	1729
959860	N/A	N/A	15202	15217	TATTGCCAGGTATCTG	64	1730
959870	N/A	N/A	15599	15614	CAATACATAGCAGAGC	23	1731
959880	N/A	N/A	17192	17207	TTAGTCCGTGTTCAGG	90	1732
959890	N/A	N/A	17222	17237	GTAGCTGGTTTGTGGG	20	1733
959900	N/A	N/A	17295	17310	CATCTCTTAGGGCACC	79	1734
959910	N/A	N/A	18393	18408	GTTTGGAAGTCGCCAT	77	1735
959920	N/A	N/A	20284	20299	AGGAAGCCCAATCAAG	85	1736

[0491]

959930	N/A	N/A	20512	20527	CAGATTGAGTCTCCTG	10	1737
959940	N/A	N/A	20607	20622	TTTTACGATCATCATT	72	1738
959950	N/A	N/A	20661	20676	GCTTAGAAATTGCAGT	75	1739
959960	N/A	N/A	20812	20827	AGGGTAATATTCAGAC	86	1740
959970	N/A	N/A	20934	20949	TGTAGCAGACAGATCA	74	1741
959980	N/A	N/A	21000	21015	TTTAACAGCTCAGGTA	66	1742
959990	N/A	N/A	21405	21420	ATTCTAGACATGGCCA	51	1743
960000	N/A	N/A	21442	21457	AACCAATATACTGAGA	71	1744
960010	N/A	N/A	21545	21560	AGACATATGACATTTC	91	1745
960020	N/A	N/A	22765	22780	ACATGACAGACTAACT	55	1746
960030	N/A	N/A	24039	24054	CATCAATGCTGCACTC	13	1747

[0492]

표 28

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	98	702
959271	425	440	5999	6014	GTTGAAGGATGGATGG	90	1748
959281	511	526	6085	6100	AGAGAGATGCCTATTT	73	1749
959291	813	828	12031	12046	GGTTCCCTGTGCAGAG	79	1750
959301	904	919	13640	13655	AAGAACCTGAATGCAT	48	1751
959311	1085	1100	16205	16220	GATGCTGAGACGCAGG	0	1752
959321	1602	1617	25365	25380	ACAGACTCTTCTCTAG	45	1753
959331	1643	1658	25406	25421	CCTCTGAAAGAATCTG	81	1754
959341	1673	1688	25436	25451	GTAGCTGCACAAAGAT	69	1755
959351	1842	1857	25605	25620	TGGTGTCATTTCCCAA	19	1756
959361	2115	2130	25878	25893	TTTTTAGTAGTCAAGG	91	1757
959371	2240	2255	26003	26018	ATTCAACAGGTAACAA	69	1758
959381	2271	2286	26034	26049	ACTAACATCTCACTGA	33	1759
959391	N/A	N/A	4313	4328	AGCTAGTGAGAAACAA	47	1760
959401	N/A	N/A	4764	4779	CTTTTATTGTTGCTAA	77	1761
959411	N/A	N/A	4868	4883	AGTGTACTTTAGGCTC	90	1762
959421	N/A	N/A	5286	5301	CAGCCATAAATCTTGG	0	1763
959431	N/A	N/A	5574	5589	AATGACATCATGGCTT	74	1764
959441	N/A	N/A	5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	96	1765
959451	N/A	N/A	5642	5657	TTGGGCTCAATGAAAT	0	1766
959461	N/A	N/A	5714	5729	GCTTAGTATGAAATAT	78	1767
959471	N/A	N/A	5809	5824	GTACTGTCTACTATGG	78	1768
959481	N/A	N/A	6160	6175	CTGCTTACATCCACGA	4	1769
959661	N/A	N/A	12154	12169	ACAGTAACTGGTAGCT	72	1770
959671	N/A	N/A	12170	12185	CTGTTTGATTGTGCAG	50	1771
959681	N/A	N/A	12211	12226	GCGCCTTTTATTTCCG	14	1772

[0493]

959691	N/A	N/A	12322	12337	CCTGACTATATAACCA	56	1773
959701	N/A	N/A	12689	12704	GACCGTGTTTCCAAAT	97	1774
959711	N/A	N/A	12712	12727	AACTACCGAACGCAGT	48	1775
959721	N/A	N/A	12759	12774	GGTAGAGTGGTAAGGC	95	1776
959731	N/A	N/A	12828	12843	CATAGCCTTCTTTCTT	93	1777
959741	N/A	N/A	12882	12897	AATCCTGTTAGACAGC	90	1778
959751	N/A	N/A	12903	12918	TATAAAGCACACGGGA	82	1779
959761	N/A	N/A	12933	12948	AATAAGAGCTGTCTCC	87	1780
959771	N/A	N/A	12974	12989	CCCTAACAAACTTTGC	62	1781
959781	N/A	N/A	13394	13409	AATGTCACCCTTCCAC	90	1782
959791	N/A	N/A	13527	13542	CATTGGAAGACCGCAG	76	1783
959801	N/A	N/A	13707	13722	ACCGCTAGTAAATGCT	35	1784
959811	N/A	N/A	13740	13755	TAGAACTAAGGCAAAT	65	1785
959821	N/A	N/A	13916	13931	GGAGTCATGACATCCC	42	1786
959831	N/A	N/A	14302	14317	TGAGCAGATAAATACA	75	1787
959841	N/A	N/A	14425	14440	CTTTCCCATCGACACA	79	1788
959851	N/A	N/A	14573	14588	GCGCTCCTACTTATCC	0	1789
959861	N/A	N/A	15203	15218	ATATTGCCAGGTATCT	67	1790
959871	N/A	N/A	15763	15778	GTGTTGGTTTATAACA	13	1791
959881	N/A	N/A	17194	17209	ACTTAGTCCGTGTTCA	45	1792
959891	N/A	N/A	17224	17239	CTGTAGCTGGTTTGTG	42	1793
959901	N/A	N/A	17296	17311	CCATCTCTTAGGGCAC	53	1794
959911	N/A	N/A	18394	18409	TGTTTGGAAGTCGCCA	87	1795
959921	N/A	N/A	20289	20304	ATCAGAGGAAGCCCAA	84	1796
959931	N/A	N/A	20514	20529	ACCAGATTGAGTCTCC	91	1797
959941	N/A	N/A	20613	20628	CTCTAATTTTACGATC	70	1798
959951	N/A	N/A	20662	20677	AGCTTAGAAATTGCAG	0	1799
959961	N/A	N/A	20813	20828	CAGGGTAATATTCAGA	87	1800
959971	N/A	N/A	20936	20951	TTTGTAGCAGACAGAT	18	1801
959981	N/A	N/A	21001	21016	TTTTAACAGCTCAGGT	71	1802
959991	N/A	N/A	21406	21421	AATTCTAGACATGGCC	25	1803
960001	N/A	N/A	21443	21458	TAACCAATATACTGAG	72	1804
960011	N/A	N/A	22023	22038	CGCAAAAAGACAACGA	16	1805
960021	N/A	N/A	22766	22781	GACATGACAGACTAAC	76	1806
960031	N/A	N/A	24040	24055	CCATCAATGCTGCACT	61	1807

[0494]

표 29

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0495]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	97	702
959272	426	441	6000	6015	AGTTGAAGGATGGATG	76	1808

[0496]

959282	517	532	6091	6106	CTGGTAAGAGAGATGC	64	1809
959292	815	830	12033	12048	GAGGTTCCCTGTGCAG	81	1810
959302	905	920	13641	13656	CAAGAACCTGAATGCA	65	1811
959312	1087	1102	16207	16222	AGGATGCTGAGACGCA	66	1812
959322	1604	1619	25367	25382	TCACAGACTCTTCTCT	50	1813
959332	1644	1659	25407	25422	ACCTCTGAAAGAATCT	69	1814
959342	1675	1690	25438	25453	AGGTAGCTGCACAAAG	78	1815
959352	1903	1918	25666	25681	CAGTCTGACCATTAAT	77	1816
959362	2173	2188	25936	25951	GAAAAAGGTGTTCTAA	85	1817
959372	2242	2257	26005	26020	AAATTCAACAGGTAAC	62	1818
959382	2275	2290	26038	26053	TTCTACTAACATCTCA	80	1819
959392	N/A	N/A	4732	4747	ATGATCATGTGGCGGT	80	1820
959402	N/A	N/A	4765	4780	ACTTTTATTGTTGCTA	86	1821
959412	N/A	N/A	4869	4884	GAGTGTACTTTAGGCT	94	1822
959422	N/A	N/A	5389	5404	CTATCAGGTGCAGGAG	93	1823
959432	N/A	N/A	5575	5590	CAATGACATCATGGCT	90	1824
959442	N/A	N/A	5607	5622	TACTTTATTCAATGTG	0	1825
959452	N/A	N/A	5643	5658	ATTGGGCTCAATGAAA	35	1826
959462	N/A	N/A	5716	5731	TGGCTTAGTATGAAAT	80	1827
959472	N/A	N/A	5864	5879	TTTGGCAAGGCCAGAA	0	1828
959482	N/A	N/A	6960	6975	GCATAGAGGAAGCTCG	32	1829
959662	N/A	N/A	12155	12170	GACAGTAACTGGTAGC	92	1830
959672	N/A	N/A	12172	12187	TTCTGTTTGATTGTGC	97	1831
959682	N/A	N/A	12280	12295	AGGTCTGGGTATATGT	93	1832
959692	N/A	N/A	12323	12338	CCCTGACTATATAACC	32	1833
959702	N/A	N/A	12691	12706	TTGACCGTGTTTCCAA	94	1834
959712	N/A	N/A	12713	12728	AAACTACCGAACGCAG	92	1835
959722	N/A	N/A	12760	12775	TGGTAGAGTGGTAAGG	94	1836
959732	N/A	N/A	12829	12844	GCATAGCCTTCTTTCT	87	1837
959742	N/A	N/A	12883	12898	CAATCCTGTTAGACAG	13	1838
959752	N/A	N/A	12904	12919	TTATAAAGCACACGGG	87	1839
959762	N/A	N/A	12934	12949	CAATAAGAGCTGTCTC	81	1840
959772	N/A	N/A	13370	13385	TGCAGGCACCCCAGCA	0	1841
959782	N/A	N/A	13395	13410	GAATGTCACCCTTCCA	90	1842
959792	N/A	N/A	13528	13543	TCATTGGAAGACCGCA	84	1843
959802	N/A	N/A	13708	13723	GACCGCTAGTAAATGC	57	1844
959812	N/A	N/A	13741	13756	TTAGAACTAAGGCAAA	78	1845
959822	N/A	N/A	13917	13932	TGGAGTCATGACATCC	0	1846
959832	N/A	N/A	14303	14318	CTGAGCAGATAAATAC	74	1847
959842	N/A	N/A	14553	14568	AGTCTTAATGTGGATT	76	1848
959852	N/A	N/A	14667	14682	AGTGTCCCCATCCCCA	54	1849
959862	N/A	N/A	15204	15219	AATATTGCCAGGTATC	56	1850
959872	N/A	N/A	15765	15780	TAGTGTTGGTTTATAA	89	1851
959882	N/A	N/A	17196	17211	TGACTTAGTCCGTGTT	43	1852

[0497]

959892	N/A	N/A	17225	17240	TCTGTAGCTGGTTTGT	61	1853
959902	N/A	N/A	17298	17313	TCCCATCTCTTAGGGC	24	1854
959912	N/A	N/A	18396	18411	TATGTTTGGAAGTCGC	91	1855
959922	N/A	N/A	20290	20305	AATCAGAGGAAGCCCA	40	1856
959932	N/A	N/A	20515	20530	AACCAGATTGAGTCTC	72	1857
959942	N/A	N/A	20614	20629	TCTCTAATTTTACGAT	23	1858
959952	N/A	N/A	20663	20678	CAGCTTAGAAATTGCA	24	1859
959962	N/A	N/A	20814	20829	CCAGGGTAATATTCAG	87	1860
959972	N/A	N/A	20937	20952	CTTTGTAGCAGACAGA	50	1861
959982	N/A	N/A	21003	21018	TATTTTAACAGCTCAG	94	1862
959992	N/A	N/A	21409	21424	TGCAATTCTAGACATG	12	1863
960002	N/A	N/A	21445	21460	ACTAACCAATATACTG	55	1864
960012	N/A	N/A	22541	22556	CAACAGATTACTGGAC	28	1865
960022	N/A	N/A	22768	22783	AGGACATGACAGACTA	66	1866
960032	N/A	N/A	24041	24056	ACCATCAATGCTGCAC	79	1867

표 30

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	98	702
959273	427	442	6001	6016	AAGTTGAAGGATGGAT	86	1868
959283	694	709	11912	11927	TTGGCATCAATGAAGG	73	1869
959293	816	831	12034	12049	AGAGGTTCCCTGTGCA	80	1870
959303	906	921	13642	13657	CCAAGAACCTGAATGC	65	1871
959313	1090	1105	16210	16225	GGCAGGATGCTGAGAC	43	1872
959323	1605	1620	25368	25383	CTCACAGACTCTTCTC	81	1873
959333	1646	1661	25409	25424	GCACCTCTGAAAGAAT	51	1874
959343	1677	1692	25440	25455	GGAGGTAGCTGCACAA	73	1875
959353	1904	1919	25667	25682	ACAGTCTGACCATTAA	85	1876
959363	2179	2194	25942	25957	TTAGGTGAAAAAGGTG	91	1877
959373	2258	2273	26021	26036	TGATTCACATAATACA	71	1878
959383	2277	2292	26040	26055	TATTCTACTAACATCT	38	1879
959393	N/A	N/A	4733	4748	AATGATCATGTGGCGG	93	1880
959403	N/A	N/A	4767	4782	TGACTTTTATTGTTGC	87	1881
959413	N/A	N/A	4870	4885	TGAGTGTACTTTAGGC	94	1882
959423	N/A	N/A	5392	5407	ATGCTATCAGGTGCAG	0	1883
959433	N/A	N/A	5578	5593	GCACAATGACATCATG	86	1884
959443	N/A	N/A	5608	5623	TTACTTTATTCAATGT	9	1885
959453	N/A	N/A	5644	5659	TATTGGGCTCAATGAA	80	1886
959463	N/A	N/A	5798	5813	TATGGGAGCCACATGT	4	1887
959473	N/A	N/A	5866	5881	CTTTTGGCAAGGCCAG	0	1888

[0498]

959483	N/A	N/A	7199	7214	TTAAACAGAGGATGCA	31	1889
959663	N/A	N/A	12156	12171	AGACAGTAACTGGTAG	75	1890
959673	N/A	N/A	12199	12214	TCCGTTAACCATCAAG	95	1891
959683	N/A	N/A	12282	12297	TTAGGTCTGGGTATAT	94	1892
959693	N/A	N/A	12324	12339	CCCCTGACTATATAAC	0	1893
959703	N/A	N/A	12692	12707	CTTGACCGTGTTTCCA	97	1894
959713	N/A	N/A	12715	12730	TTAAACTACCGAACGC	95	1895
959723	N/A	N/A	12761	12776	ATGGTAGAGTGGTAAG	77	1896
959733	N/A	N/A	12832	12847	ATTGCATAGCCTTCTT	95	1897
959743	N/A	N/A	12884	12899	CCAATCCTGTTAGACA	83	1898
959753	N/A	N/A	12908	12923	CTGCTTATAAAGCACA	2	1899
959763	N/A	N/A	12935	12950	ACAATAAGAGCTGTCT	85	1900
959773	N/A	N/A	13372	13387	TTTGCAGGCACCCCAG	63	1901
959783	N/A	N/A	13396	13411	TGAATGTCACCCTTCC	53	1902
959793	N/A	N/A	13531	13546	GCATCATTGGAAGACC	86	1903
959803	N/A	N/A	13713	13728	ACCAAGACCGCTAGTA	38	1904
959813	N/A	N/A	13743	13758	TGTTAGAACTAAGGCA	79	1905
959823	N/A	N/A	13919	13934	CCTGGAGTCATGACAT	7	1906
959833	N/A	N/A	14304	14319	TCTGAGCAGATAAATA	39	1907
959843	N/A	N/A	14554	14569	AAGTCTTAATGTGGAT	84	1908
959853	N/A	N/A	14669	14684	TTAGTGTCCCCATCCC	78	1909
959863	N/A	N/A	15205	15220	GAATATTGCCAGGTAT	86	1910
959873	N/A	N/A	15766	15781	TTAGTGTTGGTTTATA	92	1911
959883	N/A	N/A	17198	17213	TTTGACTTAGTCCGTG	86	1912
959893	N/A	N/A	17226	17241	CTCTGTAGCTGGTTTG	82	1913
959903	N/A	N/A	17601	17616	TTGATAGTGAATGTGT	83	1914
959913	N/A	N/A	18397	18412	ATATGTTTGGAAGTCG	91	1915
959923	N/A	N/A	20291	20306	CAATCAGAGGAAGCCC	34	1916
959933	N/A	N/A	20516	20531	TAACCAGATTGAGTCT	66	1917
959943	N/A	N/A	20615	20630	GTCTCTAATTTTACGA	53	1918
959953	N/A	N/A	20664	20679	ACAGCTTAGAAATTGC	89	1919
959963	N/A	N/A	20843	20858	CTGTATTAGCTCAATA	67	1920
959973	N/A	N/A	20938	20953	TCTTTGTAGCAGACAG	84	1921
959983	N/A	N/A	21004	21019	TTATTTTAACAGCTCA	92	1922
959993	N/A	N/A	21410	21425	CTGCAATTCTAGACAT	29	1923
960003	N/A	N/A	21535	21550	CATTTCAGAGTATAAG	46	1924
960013	N/A	N/A	22708	22723	GATGTGAGTGAAATAA	69	1925
960023	N/A	N/A	22769	22784	AAGGACATGACAGACT	68	1926
960033	N/A	N/A	24043	24058	CCACCATCAATGCTGC	58	1927

[0499]

표 31

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	99	702
959284	695	710	11913	11928	TTTGGCATCAATGAAG	69	1928
959294	817	832	12035	12050	TAGAGGTTCCCTGTGC	83	1929
959314	1091	1106	16211	16226	GGGCAGGATGCTGAGA	22	1930
959324	1606	1621	25369	25384	ACTCACAGACTCTTCT	68	1931
959334	1647	1662	25410	25425	AGCACCTCTGAAAGAA	67	1932
959344	1678	1693	25441	25456	CGGAGGTAGCTGCACA	85	1933
959354	1926	1941	25689	25704	ATTCTAAGAACCTCAT	51	1934
959384	N/A	N/A	4303	4318	AAACAAACCCTCCGTC	10	1935
959394	N/A	N/A	4734	4749	AAATGATCATGTGGCG	94	1936
959404	N/A	N/A	4768	4783	CTGACTTTTATTGTTG	74	1937
959414	N/A	N/A	4871	4886	GTGAGTGTACTTTAGG	98	1938
959424	N/A	N/A	5393	5408	AATGCTATCAGGTGCA	31	1939
959434	N/A	N/A	5579	5594	TGCACAATGACATCAT	88	1940
959444	N/A	N/A	5621	5636	CTACCTGTGTCTTTTA	90	1941
959454	N/A	N/A	5647	5662	ATATATTGGGCTCAAT	81	1942
959474	N/A	N/A	5867	5882	ACTTTTGGCAAGGCCA	17	1943
959484	N/A	N/A	7211	7226	CCGCAAACAAGGTTAA	22	1944
959684	N/A	N/A	12283	12298	TTTAGGTCTGGGTATA	93	1945
959694	N/A	N/A	12325	12340	CCCCCTGACTATATAA	18	1946
959704	N/A	N/A	12693	12708	TCTTGACCGTGTTTCC	97	1947
959734	N/A	N/A	12834	12849	GCATTGCATAGCCTTC	96	1948
959744	N/A	N/A	12886	12901	AACCAATCCTGTTAGA	59	1949
959754	N/A	N/A	12909	12924	TCTGCTTATAAAGCAC	100	1950
959774	N/A	N/A	13373	13388	CTTTGCAGGCACCCCA	72	1951
959784	N/A	N/A	13398	13413	CTTGAATGTCACCCTT	92	1952
959804	N/A	N/A	13715	13730	TTACCAAGACCGCTAG	47	1953
959824	N/A	N/A	14228	14243	ACTTTTAGTATTAAAG	0	1954
959844	N/A	N/A	14555	14570	AAAGTCTTAATGTGGA	88	1955
959854	N/A	N/A	14670	14685	CTTAGTGTCCCCATCC	76	1956
959874	N/A	N/A	15767	15782	GTTAGTGTTGGTTTAT	95	1957
959884	N/A	N/A	17199	17214	GTTTGACTTAGTCCGT	96	1958
959914	N/A	N/A	18398	18413	AATATGTTTGGAAGTC	87	1959
959934	N/A	N/A	20518	20533	AGTAACCAGATTGAGT	96	1960
959954	N/A	N/A	20665	20680	CACAGCTTAGAAATTG	88	1961
959964	N/A	N/A	20844	20859	CCTGTATTAGCTCAAT	92	1962
959974	N/A	N/A	20940	20955	CCTCTTTGTAGCAGAC	84	1963
959984	N/A	N/A	21006	21021	GGTTATTTTAACAGCT	85	1964
959994	N/A	N/A	21412	21427	ACCTGCAATTCTAGAC	61	1965
960014	N/A	N/A	22710	22725	AAGATGTGAGTGAAAT	70	1966

[0500]

[0501]

960024	N/A	N/A	22770	22785	AAAGGACATGACAGAC	87	1967

표 32

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0502]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
959275	440	455	6014	6029	GAGGAACTTGCTTAAG	81	1968
959285	696	711	11914	11929	TTTTGGCATCAATGAA	62	1969
959305	1066	1081	16186	16201	TCTAGCAGCTCATCTC	64	1970
959335	1649	1664	25412	25427	TTAGCACCTCTGAAAG	72	1971
959345	1804	1819	25567	25582	ATGTATTAGAGTTAAG	77	1972
959355	1927	1942	25690	25705	CATTCTAAGAACCTCA	71	1973
959365	2183	2198	25946	25961	TTAGTTAGGTGAAAAA	81	1974
959375	2261	2276	26024	26039	CACTGATTCACATAAT	70	1975
959395	N/A	N/A	4737	4752	TGCAAATGATCATGTG	66	1976
959405	N/A	N/A	4769	4784	GCTGACTTTTATTGTT	84	1977
959415	N/A	N/A	4872	4887	AGTGAGTGTACTTTAG	94	1978
959425	N/A	N/A	5395	5410	TTAATGCTATCAGGTG	81	1979
959435	N/A	N/A	5580	5595	ATGCACAATGACATCA	86	1980
959445	N/A	N/A	5624	5639	ATTCTACCTGTGTCTT	97	1981
959455	N/A	N/A	5651	5666	TTGGATATATTGGGCT	97	1982
959475	N/A	N/A	5868	5883	TACTTTTGGCAAGGCC	70	1983
959485	N/A	N/A	7697	7712	GCACAGAGTAGGTTAA	72	1984
959655	N/A	N/A	12146	12161	TGGTAGCTCCTGGCAA	55	1985
959675	N/A	N/A	12201	12216	TTTCCGTTAACCATCA	94	1986
959695	N/A	N/A	12667	12682	CATCTTAGTGGCTGGG	93	1987
959705	N/A	N/A	12695	12710	GTTCTTGACCGTGTTT	97	1988
959715	N/A	N/A	12717	12732	GGTTAAACTACCGAAC	11	1989
959725	N/A	N/A	12783	12798	CATGGTCTGCAAATTT	89	1990
959745	N/A	N/A	12887	12902	AAACCAATCCTGTTAG	46	1991
959755	N/A	N/A	12910	12925	ATCTGCTTATAAAGCA	42	1992
959775	N/A	N/A	13374	13389	ACTTTGCAGGCACCCC	87	1993
959785	N/A	N/A	13399	13414	GCTTGAATGTCACCCT	94	1994
959805	N/A	N/A	13716	13731	TTTACCAAGACCGCTA	86	1995
959825	N/A	N/A	14230	14245	CAACTTTTAGTATTAA	0	1996
959835	N/A	N/A	14417	14432	TCGACACAGCATCACC	62	1997
959855	N/A	N/A	14671	14686	TCTTAGTGTCCCCATC	78	1998
959865	N/A	N/A	15209	15224	TTAGGAATATTGCCAG	93	1999
959875	N/A	N/A	15769	15784	GGGTTAGTGTTGGTTT	94	2000
959895	N/A	N/A	17288	17303	TAGGGCACCTCAAGAA	0	2001
959915	N/A	N/A	18400	18415	CAAATATGTTTGGAAG	50	2002
959925	N/A	N/A	20293	20308	CCCAATCAGAGGAAGC	41	2003

[0503]

959935	N/A	N/A	20599	20614	TCATCATTATTACCTG	91	2004
959955	N/A	N/A	20803	20818	TTCAGACCAGGGTAAT	91	2005
959965	N/A	N/A	20845	20860	GCCTGTATTAGCTCAA	90	2006
959975	N/A	N/A	20941	20956	GCCTCTTTGTAGCAGA	0	2007
959995	N/A	N/A	21434	21449	TACTGAGAGGAAATGA	64	2008
960015	N/A	N/A	22714	22729	TGTAAAGATGTGAGTG	78	2009
960025	N/A	N/A	22772	22787	TCAAAGGACATGACAG	80	2010
960037	N/A	N/A	22590	22605	GAGCAACGAGGAAGGA	68	2011

표 33

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0504]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	98	702
959276	447	462	6021	6036	CCTGTCGGAGGAACTT	37	2012
959286	699	714	11917	11932	TTGTTTTGGCATCAAT	73	2013
959296	895	910	13631	13646	AATGCATCCAAATATC	0	2014
959306	1069	1084	16189	16204	TGGTCTAGCAGCTCAT	25	2015
959316	1221	1236	19061	19076	TTACATAAGACATTAT	35	2016
959326	1614	1629	25377	25392	CTCAAGTGACTCACAG	85	2017
959336	1650	1665	25413	25428	TTTAGCACCTCTGAAA	24	2018
959346	1834	1849	25597	25612	TTTCCCAACCAGCTGA	60	2019
959356	2096	2111	25859	25874	TCATCTTTGCAGACCA	90	2020
959366	2184	2199	25947	25962	TTTAGTTAGGTGAAAA	57	2021
959376	2262	2277	26025	26040	TCACTGATTCACATAA	86	2022
959386	N/A	N/A	4306	4321	GAGAAACAAACCCTCC	0	2023
959396	N/A	N/A	4738	4753	GTGCAAATGATCATGT	69	2024
959406	N/A	N/A	4771	4786	AAGCTGACTTTTATTG	57	2025
959416	N/A	N/A	5276	5291	TCTTGGGATGCACAGG	49	2026
959426	N/A	N/A	5397	5412	CCTTAATGCTATCAGG	0	2027
959436	N/A	N/A	5581	5596	AATGCACAATGACATC	69	2028
959446	N/A	N/A	5625	5640	AATTCTACCTGTGTCT	82	2029
959456	N/A	N/A	5652	5667	TTTGGATATATTGGGC	95	2030
959466	N/A	N/A	5802	5817	CTACTATGGGAGCCAC	64	2031
959476	N/A	N/A	5871	5886	TAATACTTTTGGCAAG	29	2032
959486	N/A	N/A	7784	7799	TTATAGGCGAGAGCAC	0	2033
959656	N/A	N/A	12147	12162	CTGGTAGCTCCTGGCA	44	2034
959666	N/A	N/A	12164	12179	GATTGTGCAGACAGTA	95	2035
959676	N/A	N/A	12202	12217	ATTTCCGTTAACCATC	93	2036
959686	N/A	N/A	12288	12303	TGAGTTTTAGGTCTGG	96	2037
959696	N/A	N/A	12669	12684	ATCATCTTAGTGGCTG	91	2038
959706	N/A	N/A	12696	12711	TGTTCTTGACCGTGTT	98	2039

[0505]

959716	N/A	N/A	12719	12734	AAGGTTAAACTACCGA	6	2040
959726	N/A	N/A	12785	12800	TACATGGTCTGCAAAT	90	2041
959736	N/A	N/A	12838	12853	CATTGCATTGCATAGC	96	2042
959746	N/A	N/A	12888	12903	AAAACCAATCCTGTTA	47	2043
959756	N/A	N/A	12911	12926	CATCTGCTTATAAAGC	81	2044
959766	N/A	N/A	12967	12982	AAACTTTGCAGCCTAT	93	2045
959776	N/A	N/A	13376	13391	AGACTTTGCAGGCACC	90	2046
959786	N/A	N/A	13400	13415	GGCTTGAATGTCACCC	69	2047
959796	N/A	N/A	13697	13712	AATGCTTGTCAAAAGG	70	2048
959806	N/A	N/A	13717	13732	CTTTACCAAGACCGCT	82	2049
959816	N/A	N/A	13747	13762	TAAGTGTTAGAACTAA	30	2050
959826	N/A	N/A	14232	14247	ACCAACTTTTAGTATT	79	2051
959836	N/A	N/A	14419	14434	CATCGACACAGCATCA	59	2052
959846	N/A	N/A	14557	14572	CCAAAGTCTTAATGTG	53	2053
959856	N/A	N/A	14676	14691	CCATCTCTTAGTGTCC	88	2054
959866	N/A	N/A	15210	15225	CTTAGGAATATTGCCA	87	2055
959876	N/A	N/A	15770	15785	AGGGTTAGTGTTGGTT	89	2056
959886	N/A	N/A	17202	17217	TCTGTTTGACTTAGTC	70	2057
959896	N/A	N/A	17290	17305	CTTAGGGCACCTCAAG	30	2058
959906	N/A	N/A	17735	17750	TAATCTGGTCATATGG	43	2059
959916	N/A	N/A	18445	18460	TGCTTACGGAGCATAG	0	2060
959926	N/A	N/A	20472	20487	CTCTAGACGGGAAGCT	31	2061
959936	N/A	N/A	20601	20616	GATCATCATTATTACC	71	2062
959946	N/A	N/A	20652	20667	TTGCAGTGCCCTGGCC	31	2063
959956	N/A	N/A	20804	20819	ATTCAGACCAGGGTAA	87	2064
959966	N/A	N/A	20847	20862	ATGCCTGTATTAGCTC	65	2065
959976	N/A	N/A	20942	20957	AGCCTCTTTGTAGCAG	5	2066
959986	N/A	N/A	21008	21023	GAGGTTATTTTAACAG	69	2067
959996	N/A	N/A	21435	21450	ATACTGAGAGGAAATG	68	2068
960006	N/A	N/A	21539	21554	ATGACATTTCAGAGTA	88	2069
960016	N/A	N/A	22715	22730	GTGTAAAGATGTGAGT	84	2070
960026	N/A	N/A	24033	24048	TGCTGCACTCAAAGAG	0	2071
960038	N/A	N/A	19377	19392	TCACAAGAGACTGGAC	31	2072

표 34

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0506]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	98	702
959277	481	496	6055	6070	TGGTGGACATTGGCCG	5	2073
959287	707	722	11925	11940	GGTGATGGTTGTTTTG	85	2074
959297	896	911	13632	13647	GAATGCATCCAAATAT	0	2075

[0507]

959307	1070	1085	16190	16205	GTGGTCTAGCAGCTCA	66	2076
959317	1223	1238	19063	19078	CATTACATAAGACATT	46	2077
959327	1615	1630	25378	25393	CCTCAAGTGACTCACA	83	2078
959337	1651	1666	25414	25429	CTTTAGCACCTCTGAA	71	2079
959347	1835	1850	25598	25613	ATTTCCCAACCAGCTG	49	2080
959357	2099	2114	25862	25877	TTATCATCTTTGCAGA	48	2081
959367	2185	2200	25948	25963	TTTTAGTTAGGTGAAA	43	2082
959377	2263	2278	26026	26041	CTCACTGATTCACATA	79	2083
959387	N/A	N/A	4307	4322	TGAGAAACAAACCCTC	0	2084
959397	N/A	N/A	4739	4754	TGTGCAAATGATCATG	82	2085
959407	N/A	N/A	4859	4874	TAGGCTCCTGGGACCT	0	2086
959417	N/A	N/A	5277	5292	ATCTTGGGATGCACAG	89	2087
959427	N/A	N/A	5567	5582	TCATGGCTTCCAGTGT	78	2088
959437	N/A	N/A	5600	5615	TTCAATGTGGCTTCTA	96	2089
959447	N/A	N/A	5627	5642	TTAATTCTACCTGTGT	72	2090
959457	N/A	N/A	5706	5721	TGAAATATCTCATTAG	77	2091
959467	N/A	N/A	5805	5820	TGTCTACTATGGGAGC	83	2092
959477	N/A	N/A	5875	5890	ATGGTAATACTTTTGG	75	2093
959657	N/A	N/A	12148	12163	ACTGGTAGCTCCTGGC	78	2094
959667	N/A	N/A	12165	12180	TGATTGTGCAGACAGT	97	2095
959677	N/A	N/A	12203	12218	TATTTCCGTTAACCAT	91	2096
959687	N/A	N/A	12289	12304	CTGAGTTTTAGGTCTG	96	2097
959697	N/A	N/A	12671	12686	GAATCATCTTAGTGGC	94	2098
959707	N/A	N/A	12697	12712	TTGTTCTTGACCGTGT	98	2099
959717	N/A	N/A	12753	12768	GTGGTAAGGCATACTA	35	2100
959727	N/A	N/A	12789	12804	GGTGTACATGGTCTGC	97	2101
959737	N/A	N/A	12839	12854	GCATTGCATTGCATAG	92	2102
959747	N/A	N/A	12890	12905	GGAAAACCAATCCTGT	69	2103
959757	N/A	N/A	12927	12942	AGCTGTCTCCTCTACT	70	2104
959767	N/A	N/A	12968	12983	CAAACTTTGCAGCCTA	95	2105
959777	N/A	N/A	13377	13392	GAGACTTTGCAGGCAC	88	2106
959787	N/A	N/A	13402	13417	TCGGCTTGAATGTCAC	67	2107
959797	N/A	N/A	13700	13715	GTAAATGCTTGTCAAA	91	2108
959807	N/A	N/A	13720	13735	AGTCTTTACCAAGACC	0	2109
959817	N/A	N/A	13911	13926	CATGACATCCCAGTTC	29	2110
959827	N/A	N/A	14233	14248	AACCAACTTTTAGTAT	27	2111
959837	N/A	N/A	14420	14435	CCATCGACACAGCATC	89	2112
959847	N/A	N/A	14567	14582	CTACTTATCCCCAAAG	16	2113
959857	N/A	N/A	14677	14692	GCCATCTCTTAGTGTC	36	2114
959867	N/A	N/A	15211	15226	CCTTAGGAATATTGCC	75	2115
959877	N/A	N/A	15771	15786	GAGGGTTAGTGTTGGT	93	2116
959887	N/A	N/A	17218	17233	CTGGTTTGTGGGTTCT	75	2117
959897	N/A	N/A	17291	17306	TCTTAGGGCACCTCAA	53	2118
959907	N/A	N/A	17736	17751	TTAATCTGGTCATATG	0	2119

[0508]

959917	N/A	N/A	18852	18867	ACAAAAGCGACAAGGT	33	2120
959927	N/A	N/A	20508	20523	TTGAGTCTCCTGACCA	65	2121
959937	N/A	N/A	20602	20617	CGATCATCATTATTAC	87	2122
959947	N/A	N/A	20653	20668	ATTGCAGTGCCCTGGC	69	2123
959957	N/A	N/A	20805	20820	TATTCAGACCAGGGTA	89	2124
959967	N/A	N/A	20848	20863	GATGCCTGTATTAGCT	72	2125
959977	N/A	N/A	20944	20959	GCAGCCTCTTTGTAGC	0	2126
959987	N/A	N/A	21010	21025	CTGAGGTTATTTTAAC	40	2127
959997	N/A	N/A	21436	21451	TATACTGAGAGGAAAT	47	2128
960007	N/A	N/A	21541	21556	ATATGACATTTCAGAG	91	2129
960017	N/A	N/A	22716	22731	CGTGTAAAGATGTGAG	87	2130
960027	N/A	N/A	24035	24050	AATGCTGCACTCAAAG	31	2131
960039	N/A	N/A	20215	20230	TAACAAACTATGCCTA	44	2132

표 35

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 갭머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0509]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	98	702
959274	439	454	6013	6028	AGGAACTTGCTTAAGT	73	2133
959284	695	710	11913	11928	TTTGGCATCAATGAAG	60	1928
959294	817	832	12035	12050	TAGAGGTTCCCTGTGC	77	1929
959304	1063	1078	16183	16198	AGCAGCTCATCTCCCT	62	2134
959314	1091	1106	16211	16226	GGGCAGGATGCTGAGA	13	1930
959324	1606	1621	25369	25384	ACTCACAGACTCTTCT	72	1931
959334	1647	1662	25410	25425	AGCACCTCTGAAAGAA	65	1932
959344	1678	1693	25441	25456	CGGAGGTAGCTGCACA	86	1933
959354	1926	1941	25689	25704	ATTCTAAGAACCTCAT	54	1934
959364	2181	2196	25944	25959	AGTTAGGTGAAAAAGG	92	2135
959374	2260	2275	26023	26038	ACTGATTCACATAATA	78	2136
959384	N/A	N/A	4303	4318	AAACAAACCCTCCGTC	2	1935
959394	N/A	N/A	4734	4749	AAATGATCATGTGGCG	94	1936
959404	N/A	N/A	4768	4783	CTGACTTTTATTGTTG	72	1937
959414	N/A	N/A	4871	4886	GTGAGTGTACTTTAGG	97	1938
959424	N/A	N/A	5393	5408	AATGCTATCAGGTGCA	31	1939
959434	N/A	N/A	5579	5594	TGCACAATGACATCAT	87	1940
959444	N/A	N/A	5621	5636	CTACCTGTGTCTTTTA	90	1941
959454	N/A	N/A	5647	5662	ATATATTGGGCTCAAT	80	1942
959464	N/A	N/A	5799	5814	CTATGGGAGCCACATG	24	2137
959474	N/A	N/A	5867	5882	ACTTTTGGCAAGGCCA	23	1943
959484	N/A	N/A	7211	7226	CCGCAAACAAGGTTAA	0	1944
959664	N/A	N/A	12157	12172	CAGACAGTAACTGGTA	96	2138

[0510]

959674	N/A	N/A	12200	12215	TTCCGTTAACCATCAA	97	2139
959684	N/A	N/A	12283	12298	TTTAGGTCTGGGTATA	93	1945
959694	N/A	N/A	12325	12340	CCCCCTGACTATATAA	26	1946
959704	N/A	N/A	12693	12708	TCTTGACCGTGTTTCC	98	1947
959714	N/A	N/A	12716	12731	GTTAAACTACCGAACG	35	2140
959724	N/A	N/A	12763	12778	CTATGGTAGAGTGGTA	93	2141
959734	N/A	N/A	12834	12849	GCATTGCATAGCCTTC	97	1948
959744	N/A	N/A	12886	12901	AACCAATCCTGTTAGA	55	1949
959754	N/A	N/A	12909	12924	TCTGCTTATAAAGCAC	0	1950
959764	N/A	N/A	12937	12952	GGACAATAAGAGCTGT	91	2142
959774	N/A	N/A	13373	13388	CTTTGCAGGCACCCCA	72	1951
959784	N/A	N/A	13398	13413	CTTGAATGTCACCCTT	92	1952
959794	N/A	N/A	13532	13547	AGCATCATTGGAAGAC	92	2143
959804	N/A	N/A	13715	13730	TTACCAAGACCGCTAG	57	1953
959814	N/A	N/A	13744	13759	GTGTTAGAACTAAGGC	94	2144
959824	N/A	N/A	14228	14243	ACTTTTAGTATTAAAG	0	1954
959834	N/A	N/A	14306	14321	TTTCTGAGCAGATAAA	66	2145
959844	N/A	N/A	14555	14570	AAAGTCTTAATGTGGA	87	1955
959854	N/A	N/A	14670	14685	CTTAGTGTCCCCATCC	77	1956
959864	N/A	N/A	15208	15223	TAGGAATATTGCCAGG	89	2146
959874	N/A	N/A	15767	15782	GTTAGTGTTGGTTTAT	94	1957
959884	N/A	N/A	17199	17214	GTTTGACTTAGTCCGT	95	1958
959894	N/A	N/A	17228	17243	AACTCTGTAGCTGGTT	41	2147
959904	N/A	N/A	17603	17618	TCTTGATAGTGAATGT	73	2148
959914	N/A	N/A	18398	18413	AATATGTTTGGAAGTC	89	1959
959924	N/A	N/A	20292	20307	CCAATCAGAGGAAGCC	58	2149
959934	N/A	N/A	20518	20533	AGTAACCAGATTGAGT	81	1960
959944	N/A	N/A	20617	20632	CTGTCTCTAATTTTAC	75	2150
959954	N/A	N/A	20665	20680	CACAGCTTAGAAATTG	87	1961
959964	N/A	N/A	20844	20859	CCTGTATTAGCTCAAT	92	1962
959974	N/A	N/A	20940	20955	CCTCTTTGTAGCAGAC	83	1963
959984	N/A	N/A	21006	21021	GGTTATTTTAACAGCT	85	1964
959994	N/A	N/A	21412	21427	ACCTGCAATTCTAGAC	54	1965
960004	N/A	N/A	21537	21552	GACATTTCAGAGTATA	93	2151
960014	N/A	N/A	22710	22725	AAGATGTGAGTGAAAT	69	1966
960024	N/A	N/A	22770	22785	AAAGGACATGACAGAC	75	1967
960034	N/A	N/A	24613	24628	GCAAATCGGATCTTTG	32	2152

표 36

SEQ ID NO: 1 및 2를 표적화하는 3-10-3 cEt 겝머에 의한 PNPLA3 mRNA의 억제

[0511]

화합물 번호	SEQ ID NO: 1 출발 부위	SEQ ID NO: 1 정지 부위	SEQ ID NO: 2 출발 부위	SEQ ID NO: 2 정지 부위	서열(5'에서 3')	PNPLA3 억제%	SEQ ID NO
915609	705	720	11923	11938	TGATGGTTGTTTTGGC	98	702
959275	440	455	6014	6029	GAGGAACTTGCTTAAG	80	1968
959285	696	711	11914	11929	TTTTGGCATCAATGAA	63	1969
959295	823	838	12041	12056	AGAAGGTAGAGGTTCC	48	2153
959305	1066	1081	16186	16201	TCTAGCAGCTCATCTC	66	1970
959315	1093	1108	16213	16228	CAGGGCAGGATGCTGA	2	2154
959325	1608	1623	25371	25386	TGACTCACAGACTCTT	60	2155
959335	1649	1664	25412	25427	TTAGCACCTCTGAAAG	54	1971
959345	1804	1819	25567	25582	ATGTATTAGAGTTAAG	79	1972
959355	1927	1942	25690	25705	CATTCTAAGAACCTCA	68	1973
959365	2183	2198	25946	25961	TTAGTTAGGTGAAAAA	69	1974
959375	2261	2276	26024	26039	CACTGATTCACATAAT	73	1975
959385	N/A	N/A	4305	4320	AGAAACAAACCCTCCG	70	2156
959395	N/A	N/A	4737	4752	TGCAAATGATCATGTG	69	1976
959405	N/A	N/A	4769	4784	GCTGACTTTTATTGTT	83	1977
959415	N/A	N/A	4872	4887	AGTGAGTGTACTTTAG	94	1978
959425	N/A	N/A	5395	5410	TTAATGCTATCAGGTG	82	1979
959435	N/A	N/A	5580	5595	ATGCACAATGACATCA	84	1980
959445	N/A	N/A	5624	5639	ATTCTACCTGTGTCTT	95	1981
959455	N/A	N/A	5651	5666	TTGGATATATTGGGCT	97	1982
959465	N/A	N/A	5800	5815	ACTATGGGAGCCACAT	26	2157
959475	N/A	N/A	5868	5883	TACTTTTGGCAAGGCC	69	1983
959485	N/A	N/A	7697	7712	GCACAGAGTAGGTTAA	70	1984
959655	N/A	N/A	12146	12161	TGGTAGCTCCTGGCAA	50	1985
959665	N/A	N/A	12162	12177	TTGTGCAGACAGTAAC	87	2158
959675	N/A	N/A	12201	12216	TTTCCGTTAACCATCA	95	1986
959685	N/A	N/A	12284	12299	TTTTAGGTCTGGGTAT	81	2159
959695	N/A	N/A	12667	12682	CATCTTAGTGGCTGGG	91	1987
959705	N/A	N/A	12695	12710	GTTCTTGACCGTGTTT	97	1988
959715	N/A	N/A	12717	12732	GGTTAAACTACCGAAC	26	1989
959725	N/A	N/A	12783	12798	CATGGTCTGCAAATTT	89	1990
959735	N/A	N/A	12837	12852	ATTGCATTGCATAGCC	95	2160
959745	N/A	N/A	12887	12902	AAACCAATCCTGTTAG	54	1991
959755	N/A	N/A	12910	12925	ATCTGCTTATAAAGCA	43	1992
959765	N/A	N/A	12964	12979	CTTTGCAGCCTATCCC	95	2161
959775	N/A	N/A	13374	13389	ACTTTGCAGGCACCCC	86	1993
959785	N/A	N/A	13399	13414	GCTTGAATGTCACCCT	95	1994
959795	N/A	N/A	13534	13549	TCAGCATCATTGGAAG	60	2162
959805	N/A	N/A	13716	13731	TTTACCAAGACCGCTA	82	1995
959815	N/A	N/A	13745	13760	AGTGTTAGAACTAAGG	93	2163
959825	N/A	N/A	14230	14245	CAACTTTTAGTATTAA	9	1996
959835	N/A	N/A	14417	14432	TCGACACAGCATCACC	59	1997
959845	N/A	N/A	14556	14571	CAAAGTCTTAATGTGG	84	2164
959855	N/A	N/A	14671	14686	TCTTAGTGTCCCCATC	78	1998

[0512]

959865	N/A	N/A	15209	15224	TTAGGAATATTGCCAG	91	1999
959875	N/A	N/A	15769	15784	GGGTTAGTGTTGGTTT	93	2000
959885	N/A	N/A	17200	17215	TGTTTGACTTAGTCCG	96	2165
959895	N/A	N/A	17288	17303	TAGGGCACCTCAAGAA	0	2001
959905	N/A	N/A	17734	17749	AATCTGGTCATATGGT	42	2166
959915	N/A	N/A	18400	18415	CAAATATGTTTGGAAG	55	2002
959925	N/A	N/A	20293	20308	CCCAATCAGAGGAAGC	57	2003
959935	N/A	N/A	20599	20614	TCATCATTATTACCTG	93	2004
959945	N/A	N/A	20651	20666	TGCAGTGCCCTGGCCT	40	2167
959955	N/A	N/A	20803	20818	TTCAGACCAGGGTAAT	93	2005
959965	N/A	N/A	20845	20860	GCCTGTATTAGCTCAA	88	2006
959975	N/A	N/A	20941	20956	GCCTCTTTGTAGCAGA	0	2007
959985	N/A	N/A	21007	21022	AGGTTATTTTAACAGC	94	2168
959995	N/A	N/A	21434	21449	TACTGAGAGGAAATGA	65	2008
960005	N/A	N/A	21538	21553	TGACATTTCAGAGTAT	87	2169
960015	N/A	N/A	22714	22729	TGTAAAGATGTGAGTG	75	2009
960025	N/A	N/A	22772	22787	TCAAAGGACATGACAG	78	2010
960037	N/A	N/A	22590	22605	GAGCAACGAGGAAGGA	64	2011

[0513]

[0514] 실시예 2: A431 세포에서의 인간 PNPLA3의 용량-의존적 안티센스 억제

[0515] 유의미한 PNPLA3 mRNA의 시험관내 억제를 나타내는 실시예 1로부터의 갭머를 선택하고, A431 세포에서 다양한 용량으로 시험하였다. 안티센스 올리고뉴클레오티드를 유사한 배양 조건을 갖는 일련의 실험에서 시험하였다. 각각의 실험에 대한 결과는 하기에 나타낸 개별 표에 제시되어 있다. 세포를 웰당 10,000개 세포의 밀도로 플레이팅하고, 하기 표에 특정된 바와 같이, 상이한 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 자유 흡수로 트랜스펙션시켰다. 대략 16시간의 처리 기간 후에, RNA를 세포로부터 단리하고, PNPLA3 mRNA 수준을 정량적 리얼-타임 PCR에 의해 측정하였다. 인간 프라이머 프로브 세트 RTS36070을 사용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®에 의해 측정된 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 PNPLA3 mRNA 수준을 조정하였다. 결과는 미처리 대조군 세포에 비한 PNPLA3의 억제 백분율로서 제시되어 있다.

[0516] 각각의 올리고뉴클레오티드의 반수 최대 억제 농도(IC_{50})도 또한 제시되어 있다. PNPLA3 mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리된 세포에서 용량-의존적 방식으로 유의미하게 감소하였다.

표 37

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

[0517]

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912712	27	67	76	74	0.2
912732	54	78	88	87	< 0.1
912733	45	74	85	88	< 0.1
912734	33	64	80	83	0.1
912756	46	72	89	92	< 0.1
912757	31	62	78	86	0.2
912758	38	70	85	90	0.1
912759	66	92	97	98	< 0.1
912772	46	63	79	88	0.1
912795	40	64	83	84	0.1
912812	43	81	88	88	< 0.1
912822	81	83	92	86	< 0.1
912823	67	80	91	86	< 0.1
912825	58	80	86	88	< 0.1
912834	37	75	81	84	0.1
912841	17	62	79	69	0.3
912847	70	83	90	91	< 0.1
912848	80	89	90	90	< 0.1
912855	48	62	77	80	0.1

[0518]

표 38

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	68	94	94	98	< 0.1
912813	57	84	90	87	< 0.1
912856	60	81	91	88	< 0.1
912859	48	79	81	72	< 0.1
912864	60	88	90	90	< 0.1
912870	67	81	91	94	< 0.1
912871	21	67	84	89	0.2
912872	18	73	90	92	0.2
912876	43	70	87	92	0.1
912933	68	89	90	90	< 0.1
912940	86	91	95	96	< 0.1
912941	87	94	96	96	< 0.1
912952	68	85	90	91	< 0.1
912953	80	90	95	93	< 0.1
912964	59	78	88	91	< 0.1
912973	53	70	87	91	< 0.1
912980	54	77	84	88	< 0.1
912985	23	61	81	87	0.2
912988	65	83	86	89	< 0.1

[0519]

표 39

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	72	95	97	99	< 0.1
912874	78	90	96	97	< 0.1
912875	64	83	92	94	< 0.1
912886	49	78	85	92	< 0.1
912931	68	88	94	95	< 0.1
912934	57	83	90	92	< 0.1
912936	50	78	89	89	< 0.1
912938	57	73	85	87	< 0.1
912943	64	84	90	93	< 0.1
912954	80	92	93	94	< 0.1
912970	44	73	86	90	< 0.1
912986	56	78	91	92	< 0.1
912987	79	90	92	88	< 0.1
912992	21	59	74	81	0.3
915603	50	88	96	98	< 0.1
915623	81	96	98	98	< 0.1
915643	67	89	94	96	< 0.1
916602	79	92	95	96	< 0.1
916642	44	83	91	93	< 0.1

[0520]

표 40

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

[0521]

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	73	94	98	99	< 0.1
915484	67	87	93	95	< 0.1
915543	34	69	87	90	0.1
915604	54	78	91	95	< 0.1
915763	63	80	87	87	< 0.1
915904	50	83	92	94	< 0.1
915923	63	74	82	87	< 0.1
916183	33	78	89	91	0.1
916303	58	73	84	91	< 0.1
916343	15	72	76	87	0.2
916563	46	74	90	95	< 0.1
916582	48	74	89	91	< 0.1
916623	64	81	91	94	< 0.1
916702	45	70	78	79	< 0.1
916761	46	75	85	88	< 0.1

[0522]

916781	55	79	86	87	< 0.1
916782	62	87	91	93	< 0.1
916802	66	88	94	91	< 0.1
916822	29	72	83	87	0.1

표 41

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

[0523]

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	72	95	98	99	< 0.1
915525	51	76	88	84	< 0.1
915546	39	79	90	94	0.1
915605	59	84	96	96	< 0.1
915606	74	94	99	98	< 0.1
915625	72	82	91	95	< 0.1
915944	36	71	75	83	0.1
916065	36	62	78	79	0.1
916144	71	86	90	92	< 0.1
916163	36	67	81	74	0.1
916164	82	88	89	92	< 0.1
916184	60	79	87	89	< 0.1
916304	46	65	80	84	0.1
916324	57	77	87	92	< 0.1
916344	41	70	83	88	0.1
916564	38	66	88	94	0.1
916604	67	87	95	96	< 0.1
916624	43	59	79	87	0.1
916803	67	84	93	92	< 0.1

표 42

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

[0524]

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	70	94	98	99	< 0.1
915486	35	64	82	90	0.1
915487	62	89	94	95	< 0.1
915626	67	83	92	94	< 0.1
915786	65	84	88	88	< 0.1
916145	53	66	85	87	< 0.1
916146	62	77	86	86	< 0.1
916165	71	86	89	88	< 0.1
916166	71	83	87	88	< 0.1
916305	57	86	90	92	< 0.1
916306	86	96	98	98	< 0.1
916325	59	78	83	86	< 0.1
916345	21	47	67	73	0.4
916545	63	88	95	94	< 0.1
916546	66	85	92	95	< 0.1
916625	47	71	84	92	< 0.1
916706	22	65	80	85	0.2
916765	67	85	92	93	< 0.1
916845	38	71	80	87	0.1

[0525]

표 43

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

[0526]

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	97	99	100	100	< 0.1
915608	66	91	97	97	< 0.1
915609	71	97	99	99	< 0.1
915627	0	26	53	62	1.3
915768	39	69	86	91	0.1
915908	49	70	80	85	< 0.1
915987	47	60	75	78	0.1
916008	45	69	84	83	< 0.1
916187	71	82	88	92	< 0.1
916247	34	72	83	84	0.1
916287	31	70	90	91	0.1
916547	79	93	97	97	< 0.1
916566	8	45	73	81	0.5
916586	47	67	89	91	< 0.1
916587	48	81	90	94	< 0.1
916606	18	64	87	90	0.2
916607	72	94	94	95	< 0.1
916627	18	51	82	79	0.3
916805	18	65	78	81	0.2

표 44

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	64	92	97	99	< 0.1
915610	74	94	98	99	< 0.1

[0527]

915789	35	72	82	85	0.1
915909	52	69	82	86	< 0.1
915929	13	32	60	59	1.0
915969	39	54	74	74	0.2
915989	46	67	81	86	0.1
916069	24	59	75	56	0.3
916148	42	71	85	80	< 0.1
916168	28	54	74	68	0.3
916188	22	42	72	70	0.4
916309	30	77	91	96	0.1
916348	41	57	65	73	0.1
916549	64	85	94	96	< 0.1
916568	54	66	81	87	< 0.1
916569	60	86	92	95	< 0.1
916728	22	50	68	73	0.4
916788	60	89	94	96	< 0.1
916848	49	75	89	95	< 0.1

[0528]

표 45

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	81	93	98	100	< 0.1
915390	9	40	67	77	0.6
915611	46	80	93	88	< 0.1
915630	52	69	81	82	< 0.1
915910	44	64	79	80	0.1
915931	83	88	89	86	< 0.1
916149	73	87	89	83	< 0.1
916150	51	68	77	84	< 0.1
916189	60	73	77	79	< 0.1
916310	45	77	88	95	< 0.1
916330	48	67	84	86	< 0.1
916550	62	85	94	97	< 0.1
916570	89	96	98	98	< 0.1
916629	26	53	73	86	0.3
916630	52	68	87	91	< 0.1
916670	43	77	78	85	< 0.1
916730	61	74	82	86	< 0.1
916768	35	57	67	72	0.2
916789	79	92	96	96	< 0.1

[0529]

표 46

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	76	94	96	99	< 0.1
915532	31	66	82	92	0.1
915612	54	77	86	90	< 0.1
915732	42	63	80	84	0.1
915932	45	71	88	89	< 0.1
915951	26	58	71	74	0.3
915991	67	84	85	85	< 0.1
915992	54	78	86	87	< 0.1
916112	35	67	76	78	0.1
916151	51	79	87	90	< 0.1
916311	36	70	81	87	0.1
916331	56	85	93	95	< 0.1
916332	82	91	94	96	< 0.1
916390	30	41	68	64	0.5
916552	79	93	96	97	< 0.1
916571	53	78	90	94	< 0.1
916631	48	77	86	90	< 0.1
916651	81	89	94	95	< 0.1
916711	37	66	85	91	0.1

[0530]

표 47

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	58	90	98	99	< 0.1
915474	51	79	90	93	< 0.1
915493	48	58	83	80	0.1
915494	46	73	86	90	< 0.1
915674	49	72	89	93	< 0.1
915933	40	63	75	79	0.1
916153	68	86	89	91	< 0.1
916172	85	89	87	87	< 0.1
916173	81	90	91	88	< 0.1
916292	64	83	92	92	< 0.1
916312	60	84	91	92	< 0.1
916333	75	92	96	96	< 0.1
916572	29	62	79	88	0.2
916592	52	74	89	90	< 0.1
916593	25	67	83	93	0.2
916613	46	75	89	92	< 0.1

[0531]

916652	65	83	91	88	< 0.1
916672	73	89	93	90	< 0.1
916772	50	61	83	89	< 0.1

[0532]

표 48

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	50	89	96	99	< 0.1
915534	0	33	66	57	1.1
915535	51	81	92	96	< 0.1
915634	18	67	79	84	0.2
915635	44	72	86	91	0.1
915675	36	68	82	90	0.1
915735	45	68	73	84	0.1
915936	36	67	78	83	0.1
915995	78	87	90	89	< 0.1
915996	83	91	93	92	< 0.1
916174	80	84	86	81	< 0.1
916175	55	82	86	89	< 0.1
916334	50	82	92	94	< 0.1
916335	52	76	89	93	< 0.1
916575	62	88	93	93	< 0.1
916753	49	69	76	74	< 0.1
916774	49	72	86	91	< 0.1
916794	26	64	85	85	0.2
916873	16	49	72	82	0.4

[0533]

표 49

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	57	90	97	99	< 0.1
915477	47	65	88	93	0.1
915478	47	78	90	95	< 0.1
915497	63	68	79	86	< 0.1
915637	67	91	97	98	< 0.1
916037	15	47	70	61	0.6
916236	80	87	90	88	< 0.1
916336	52	67	81	87	< 0.1
916576	50	76	89	93	< 0.1

[0534]

916596	55	82	93	94	< 0.1
916636	42	71	87	90	0.1
916637	56	85	90	93	< 0.1
916715	27	38	68	68	0.5
916716	35	77	89	93	0.1
916796	14	62	84	89	0.3
916814	22	44	70	79	0.4
916815	56	79	87	89	< 0.1
916816	33	72	83	93	0.1
916874	5	34	61	70	0.8

[0535]

표 50

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	56	91	97	100	< 0.1
915479	38	70	89	94	0.1
915618	42	63	75	85	0.1
915619	65	87	96	97	< 0.1
915638	31	64	80	82	0.2
915639	33	78	88	93	0.1
915778	41	50	78	87	0.2
916058	26	34	73	81	0.4
916177	38	55	83	82	0.1
916238	84	91	93	93	< 0.1
916298	79	87	92	94	< 0.1
916318	59	71	91	94	< 0.1
916338	71	91	94	92	< 0.1
916558	73	89	94	94	< 0.1
916577	41	66	78	82	0.1
916578	69	85	91	93	< 0.1
916638	46	84	90	92	< 0.1
916757	33	60	82	88	0.2
916817	31	67	82	87	0.1

[0536]

표 51

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
841947	50	78	89	92	< 0.1
912759	75	50	85	99	< 0.1

[0537]

912986	54	78	90	95	< 0.1
915480	61	87	94	97	< 0.1
915519	47	77	86	85	< 0.1
915620	46	75	88	91	< 0.1
915780	24	76	92	94	0.1
915920	23	65	79	82	0.2
916020	45	80	85	81	< 0.1
916299	59	87	92	93	< 0.1
916339	88	95	97	97	< 0.1
916340	83	96	97	98	< 0.1
916559	41	68	83	89	0.1
916579	71	86	96	96	< 0.1
916580	59	90	95	96	< 0.1
916618	10	47	70	78	0.5
916639	38	58	80	86	0.1
916778	68	87	92	94	< 0.1
916818	60	77	90	91	< 0.1

[0538]

표 52

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	4,000 nM	
912759	60	0	85	99	0.3
915541	48	71	89	91	< 0.1
915542	50	72	86	93	< 0.1
915601	8	53	84	84	0.3
915602	1	56	77	91	0.4
915621	21	54	75	80	0.3
915622	0	44	73	84	0.5
915922	27	64	79	85	0.2
916042	6	57	89	88	0.3
916140	43	82	90	89	< 0.1
916141	72	88	93	91	< 0.1
916180	33	62	69	83	0.2
916181	53	80	89	92	< 0.1
916341	0	78	94	94	0.3
916560	72	91	95	94	< 0.1
916581	38	76	91	91	0.1
916601	44	80	88	90	< 0.1
916701	61	83	91	93	< 0.1
916780	75	91	93	94	< 0.1

[0539]

표 53

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	52	86	96	99	< 0.01
959430	42	76	90	95	< 0.01
959440	39	73	92	98	0.02
959470	46	73	89	94	< 0.01
959670	52	90	96	98	< 0.01
959680	50	75	91	96	< 0.01
959730	83	96	98	98	< 0.01
959740	50	70	90	96	< 0.01
959820	40	69	85	92	0.02
959830	46	69	93	97	0.02
959880	34	62	85	93	0.03
960010	48	78	92	95	< 0.01

[0540]

표 54

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	53	87	98	99	< 0.01
959271	55	74	91	91	< 0.01
959360	7	43	79	85	0.1
959361	60	87	93	94	< 0.01
959411	56	76	91	94	< 0.01
959441	50	81	93	97	< 0.01
959460	0	29	75	90	0.2
959701	62	91	97	98	< 0.01
959721	80	94	97	97	< 0.01
959731	25	64	82	91	0.05
959741	41	65	83	91	0.02
959750	0	26	65	87	0.2
959761	28	60	84	91	0.05
959781	39	58	75	87	0.04
959911	20	54	78	90	0.1
959921	37	61	83	91	0.03
959931	48	72	89	92	< 0.01
959960	11	51	79	90	0.1
959961	38	64	85	92	0.03

[0541]

표 55

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	11	71	93	98	0.1
959412	52	77	90	94	< 0.01
959413	34	82	95	97	0.02
959422	15	50	80	87	0.1
959432	33	60	86	95	0.04
959662	0	53	84	92	0.1
959672	54	85	95	97	< 0.01
959673	18	62	88	95	0.1
959682	46	77	90	91	< 0.01
959702	39	71	91	96	0.02
959703	81	96	99	99	< 0.01
959712	4	30	75	92	0.1
959713	0	53	86	96	0.1
959722	33	80	90	94	0.02
959733	31	68	92	96	0.03
959782	35	63	86	94	0.03
959872	29	64	77	89	0.04
959912	25	69	89	92	0.04
959982	21	61	83	91	0.1

[0542]

표 56

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	2	73	93	98	0.1
959363	49	82	91	91	< 0.01
959393	38	71	87	95	0.02
959394	27	73	91	97	0.03
959414	69	94	98	99	< 0.01
959664	51	77	95	98	< 0.01
959674	43	74	95	98	0.02
959683	14	71	90	96	0.05
959704	57	92	98	99	< 0.01
959724	0	68	90	95	0.1
959734	71	93	98	98	< 0.01
959814	24	76	90	95	0.03
959873	38	53	83	90	0.04
959874	51	82	95	97	< 0.01

[0543]

959884	44	77	94	97	< 0.01
959913	18	50	85	92	0.1
959953	6	51	85	92	0.1
959983	22	54	81	92	0.1
960004	10	71	92	96	0.1

[0544]

표 57

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	12	69	93	98	0.1
959364	32	72	89	91	0.03
959415	21	70	91	96	0.04
959444	6	47	82	91	0.1
959445	32	70	92	97	0.03
959455	61	87	95	97	< 0.01
959675	20	56	80	94	0.1
959684	8	47	83	86	0.1
959705	77	95	98	99	< 0.01
959735	12	67	90	95	0.1
959764	4	32	80	92	0.1
959765	1	59	88	93	0.1
959784	3	35	75	90	0.1
959785	27	72	92	96	0.03
959794	0	0	53	83	0.3
959864	26	61	84	91	0.05
959885	49	81	95	96	< 0.01
959914	7	43	76	89	0.1
959964	17	55	83	91	0.1

[0545]

표 58

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	0	73	95	97	0.1
959456	66	90	97	98	< 0.01
959666	29	60	89	97	0.04
959676	15	44	81	93	0.1
959686	71	92	97	97	< 0.01
959695	40	75	91	93	0.02
959696	21	81	90	92	0.03
959706	81	95	98	98	< 0.01

[0546]

959725	8	55	76	84	0.1
959726	0	59	88	91	0.1
959736	46	84	94	98	< 0.01
959766	22	57	83	94	0.1
959776	1	53	87	93	0.1
959815	31	67	89	91	0.03
959865	6	49	84	91	0.1
959875	34	74	91	92	0.02
959935	22	55	84	94	0.1
959955	0	55	83	89	0.1
959985	29	71	88	93	0.03

[0547]

표 59

A431 세포에서의 3-10-3 cEt 갭머의 다중-용량 검정

화합물 번호	PNPLA3 억제%				IC_{50} (μM)
	15.6 nM	62.5 nM	250 nM	1,000 nM	
915609	37	80	96	99	0.02
959356	40	71	87	88	0.02
959417	25	58	83	92	0.1
959437	65	88	94	95	< 0.01
959667	37	69	90	95	0.02
959677	29	56	82	92	0.05
959687	51	79	93	97	< 0.01
959697	51	75	93	95	< 0.01
959707	81	94	98	98	< 0.01
959727	71	92	96	96	< 0.01
959737	45	75	89	94	< 0.01
959767	47	76	93	96	< 0.01
959797	32	59	87	94	0.04
959856	13	35	67	80	0.1
959876	38	75	89	90	0.02
959877	40	81	89	94	< 0.01
959956	25	25	66	85	0.1
960006	13	40	68	83	0.1
960007	24	59	88	91	0.05

[0548]

[0549] **실시예 3: BALB/c 마우스에서의 인간 PNPLA3을 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오티드의 내약성**

[0550] BALB/c 마우스는 안전성 및 효능 시험을 위해 빈번하게 사용되는 다목적 마우스 모델이다. 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하고, 다양한 혈장 화학 마커의 수준의 변화에 대하여 평가하였다.

[0551] 상기 연구로부터 선택된 Ionis 올리고뉴클레오티드를 3'-THA-C_6-$GalNAc_3$-(3R,5S)-5-(하이드록시메틸) 피롤리딘-3-올 포스페이트 엔드캡(endcap)(본원에 3'-THA로 지칭됨)과 컨쥬게이트시켰다.

[0552] *처리*

[0553] 6 내지 7주령 수컷 마우스의 군에는 200 ㎎/㎏의 변형된 올리고뉴클레오티드를 1회 피하 주사하였다. 수컷 BALB/c 마우스의 하나의 군에는 PBS를 주사하였다. 마우스를 단일의 투여 72 내지 96시간 후에 안락사시키고, 혈장을 추가의 분석을 위해 수확하였다.

[0554] 간 기능에 대한 변형된 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위해, 트랜스아미나제의 혈장 수준을 자동화 임상 화학 분석기(미국 캘리포니아주 브레아 소재의 베크만 쿨터(Beckman Coulter) AU480)를 사용하여 측정하였다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 트랜스아미나제의 수준을 변화시키는 변형된 올리고뉴클레오티드를 추가의 연구에서 배제하였다. 본 연구에서 내약성인 것으로 간주되며, 추가의 평가를 위해 선택한 올리고뉴클레오티드가 하기 표에 제시되어 있다. '모체 올리고'는, 상기 연구에 기재된 바 있으며 3'-THA와 컨쥬게이트되고 본 연구에서 시험된 Ionis 올리고뉴클레오티드를 나타낸다.

표 60

BALB/c 마우스 연구에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드

화합물 식별번호	모체 올리고 식별번호
975746	916339
975747	912941
975748	916306
975755	916332
975760	912848
975764	916298
975766	916552
975767	916789
975768	916602
975770	912874
975771	916333
975772	916780
975775	916672
975777	916558
975780	916607
975783	916338
975788	912847
975790	916778
975792	912870
975794	916802
975797	916637
975799	912732
975800	912733
975803	912813

[0555]

975804	912823
975805	912834
975806	912855
975807	912856
975808	912864
975809	912871
975810	912872
975811	912875
975813	912931
975814	912934
975815	912936
975816	912938
975817	912943
975820	912988
975822	915486
975829	915619
975836	915780
975840	915989
975844	916151
975849	916292
975850	916299
975851	916303
975852	916309
975853	916310
975854	916312
975855	916318
975856	916324
975857	916331
975858	916334
975859	916335
975860	916336
975861	916549
975862	916550
975864	916563
975865	916564
975866	916568
975868	916571
975869	916575
975870	916580
975871	916581
975873	916586
975875	916601
975878	916624

[0556]

975879	916625
975880	916636
975881	916638
975883	916670
975886	916711
975887	916716
975888	916774
975889	916781
975890	916782
975891	916788
975893	916815
975894	916816
975895	916817
975896	916818
975897	916822
975898	916845
994288	959455
994289	960010
994290	959361
994291	959271

[0557]

[0558] **실시예 4: 트랜스제닉 마우스 모델에서의 PNPLA3의 안티센스 억제의 효과**

[0559] 어바인 소재의 캘리포니아 대학에 의해 생성된 야생형 C57BL/6으로부터의 PNPLA3 트랜스제닉 마우스 모델을 사용하였다. 마우스 모델은 워싱턴 대학이 관대하게 제공한 전체 PNPLA3 유전자 포스미드를 함유하는 게놈 구축물을 포함한다. Ionis 올리고뉴클레오티드의 효능을 이러한 모델에서 평가하였다.

[0560] *처리*

[0561] 트랜스제닉 마우스를 12-시간 명/암 사이클에서 유지하고, 표준 푸리나(Purina) 마우스 식이를 자유롭게 제공하였다. 동물을 실험의 개시 전에 연구 설비에서 적어도 7일 동안 순응시켰다. 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 완충 식염수(PBS)에서 제조하고, 0.2 마이크론 필터를 통한 여과에 의해 멸균하였다. 올리고뉴클레오티드를 주사용 0.9% PBS 중에 용해시켰다.

[0562] hPNPLA3 Tg 마우스를 각각 2마리의 마우스의 군으로 나누었다. 군에는 제1일 및 제8일에 2.5 ㎎/㎏의 용량의 Ionis 올리고뉴클레오티드의 피하 주사를 제공하였다. 4마리 마우스의 하나의 군에는 제1일 및 제8일에 PBS의 피하 주사를 제공하였다. 올리고뉴클레오티드-처리군을 비교하는 대조군으로서 식염수-주사 군을 제공하였다.

[0563] *RNA 분석*

[0564] 제10일에, PNPLA3의 mRNA 발현의 측정의 리얼-타임 PCR 분석을 위하여 RNA를 간으로부터 추출하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS36070 및 RTS36075 둘 모두를 사용하여 PNPLA3 mRNA 수준을 측정하였다. 결과는 RIBOGREEN®로 정규화된, PBS 대조군에 비한 mRNA의 변화 백분율로서 제시되어 있다. 하기 표에 제시된 바와 같이, Ionis 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리는 PBS 대조군에 비하여 PNPLA3 mRNA의 유의미한 감소를 초래하였다. '0'은 올리고뉴클레오티드가 mRNA 발현을 억제하지 않았음을 나타낸다.

표 61

PBS 대조군에 비한 트랜스제닉 마우스 간에서의 PNPLA3 mRNA의 억제 백분율

화합물 식별번호	RTS36070으로 측정된 억제 (%)	RTS36075로 측정된 억제 (%)
975746	99	99
975747	99	99
975748	98	98
975755	99	99
975760	96	97
975764	75	83
975766	99	99
975767	98	98
975768	98	98
975770	97	97
975771	98	99
975772	96	96
975775	90	91
975777	85	89
975780	44	63
975783	87	90
975788	0	26
975790	0	0
975792	9	34
975794	44	50
975797	0	0
975799	0	0
975800	0	5
975803	68	68
975804	11	38
975805	0	0
975806	0	0
975807	0	0

[0565]

975808	47	58
975809	0	19
975810	12	22
975811	19	32
975813	36	39
975814	48	54
975815	78	77
975816	56	56
975817	84	86
975820	35	45
975822	0	0
975829	98	98
975836	85	91
975840	19	44
975844	21	31
975849	88	89
975850	41	48
975851	5	18
975852	24	41
975853	0	0
975854	0	0
975855	0	0
975856	45	31
975857	73	67
975858	58	40
975860	92	92
975861	66	49
975862	46	36
975864	16	21
975865	0	0
975866	40	41
975868	56	48
975869	30	19
975870	0	14
975871	0	0
975875	75	73
975878	18	12
975879	7	0
975880	0	0
975881	54	54
975883	77	80
975886	18	28
975887	49	57

[0566]

975888	10	9
975889	90	91
975890	96	98
975891	97	98
975893	95	95
975894	85	87
975895	89	89
975896	91	89
975898	94	95
975897	96	97
975873	99	99
994288	99	99
994289	98	99
994290	98	99
994291	95	95
975859	95	96

[0567]

[0568] **실시예 5: CD1 마우스에서의 인간 PNPLA3을 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오티드의 내약성**

[0569] CD1® 마우스(미국 매사추세츠주 소재의 찰스 리버(Charles River))는 안전성 및 효능 시험을 위해 빈번하게 사용되는 다목적 마우스 모델이다. 마우스를 상기 기재된 연구로부터 선택된 Ionis 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하고, 다양한 혈장 화학 마커의 수준의 변화에 대하여 평가하였다.

[0570] 상기 연구로부터 선택된 Ionis 올리고뉴클레오티드를 5'-트리스헥실아미노-(THA)-C_6GalNAC3 엔드캡(본원에서 5'-THA로 지칭됨)과 컨쥬게이트시켰다. 시험된 Ionis 올리고뉴클레오티드는 하기 표에 제시되어 있다. '비컨쥬게이트된 모체 ION 번호'는 동일한 서열을 갖는 상기 시험관내 연구에 기재된 Ionis 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. '3'-THA 대응물 ION 번호'는 동일한 서열을 갖는 3'-THA 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 지칭하며, 상기 마우스 연구에서 평가하였다.

표 62

CD1 마우스 내약성 연구에서 시험된 5'-THA 올리고뉴클레오티드

화합물 식별번호	비컨쥬게이트된 모체 ION 번호	3'-THA 대응물 ION 번호	서열	SEQ ID NO
975591	916339	975746	GGATATATTGGGCTCA	1512
975592	912941	975747	TTGCATTGCATAGCCT	182
975593	916306	975748	GTGTACTTTAGGCTCC	598
975600	916332	975755	CACAATGACATCATGG	1020
975605	912848	975760	CGTTTTTAGTAGTCAA	141
975611	916552	975766	CCTTTTATTTCCGTTA	1024
975612	916789	975767	GTAATATTCAGACCAG	899
975613	916602	975768	CTAGTAAATGCTTGTC	330

[0571]

975615	912874	975770	ATACTTTTGGCAAGGC	217
975616	916333	975771	CTTTATTCAATGTGGC	1089
975617	916780	975772	AGAAATTGCAGTGCCC	1665
975674	915619	975829	GACTTTAGGGCAGATG	1400
975704	916335	975859	TAATTCTACCTGTGTC	1227
975718	916586	975873	AACTTTGCAGCCTATC	605
975735	916782	975890	CTTAGAAATTGCAGTG	408
975736	916788	975891	TAATATTCAGACCAGG	830
975738	916815	975893	CAATTCTAGACATGGC	1313
975742	916822	975897	TATGACATTTCAGAGT	410
975743	916845	975898	GTAAAGATGTGAGTGA	618
994282	959455	994288	TTGGATATATTGGGCT	1982
994283	960010	994289	AGACATATGACATTTC	1745
994284	959361	994290	TTTTTAGTAGTCAAGG	1757
994285	959271	994291	GTTGAAGGATGGATGG	1748

[0572]

[0573] *처리*

[0574] 각각 4마리의 CD1 마우스의 군에는 6주 동안 15 mg/kg의 Ionis 올리고뉴클레오티드를 매주 피하 주사하였으며, 4일째에 1회의 로딩 용량을 사용하였다(총 8회 용량). 수컷 CD1 마우스의 하나의 군에는 PBS를 6주 동안 피하 주사하였다. 마우스는 마지막 투여 48시간 후에 안락사시키고, 추가의 분석을 위해 기관 및 혈장을 수확하였다.

[0575] *혈장 화학 마커*

[0576] 간 및 신장 기능에 대한 Ionis 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위하여, 트랜스아미나제(ALT 및 AST), 알부민, 총 빌리루빈 및 크레아티닌의 혈장 수준을 3주째에 자동화 임상 화학 분석기(미국 캘리포니아주 브레아 소재의 베크만 쿨터 AU480)를 사용하여 측정하였다. 결과는 하기 표에 제시되어 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 간 또는 신장 기능 마커 중 임의의 것의 수준을 변화시키는 Ionis 올리고뉴클레오티드를 추가의 연구에서 배제하였다.

표 63

3주째의 CD1 마우스에서의 혈장 화학 마커 수준

[0577]

	알부민 (g/dL)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	총 빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)
PBS	2.9	31	64	0.4	0.1
975611	2.7	640	385	0.3	0.1
994282	2.4	76	83	0.3	0.1
975592	3.0	786	942	0.5	0.1
975600	2.7	334	431	0.3	0.1
975591	2.6	62	115	0.4	0.1
975718	2.4	1717	2183	1.2	0.1
994284	2.7	41	97	0.3	0.1
994283	2.8	216	154	0.3	0.1
975616	3.0	69	137	0.3	0.1
975612	2.7	47	218	0.4	0.1
975674	2.9	134	114	0.4	0.1
975613	2.8	60	277	0.3	0.1
975593	2.7	429	405	0.4	0.1
975736	2.9	46	63	0.2	0.2
975735	2.5	46	79	0.2	0.1
975742	2.6	152	96	0.2	0.1
975615	2.9	207	189	0.4	0.1
975617	2.9	65	70	0.3	0.1
975605	2.9	67	92	0.3	0.1
975704	2.4	33	61	0.2	0.1
975738	2.6	43	67	0.2	0.1
975743	2.9	119	126	0.4	0.1
994285	2.8	400	353	0.2	0.1

[0578]

[0579] *혈액학 검정*

[0580] 6주째에 선택된 마우스 군으로부터 수득된 혈액을 혈소판 계수의 측정을 위하여 이덱스 바이오리서치(IDEXX BioResearch)로 보냈다. 결과는 하기 표에 제시되어 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 혈소판 계수의 변화를 야기하는 Ionis 올리고뉴클레오티드를 추가의 연구에서 배제하였다.

표 64

CD1 마우스에서의 혈소판 계수

	혈소판 ($x10^3/\mu L$)
PBS	1067
975605	1202
975612	1200
975613	1417
975616	1178
975617	922
975674	618
975591	941
975743	1127
994282	1384
994284	1255

[0581]

975704	939
975735	1039
975736	1116
975738	1126
975742	808

[0582]

[0583] **실시예 6: 스프라그-다울리 랫트에서의 인간 PNPLA3을 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오티드의 내약성**

[0584] 스프라그-다울리 랫트는 안전성 및 효능 평가를 위해 사용되는 다목적 모델이다. 랫트를 상기 실시예에 기재된 연구로부터의 Ionis 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하고, 다양한 혈장 화학 마커의 수준의 변화에 대하여 평가하였다.

[0585] *처리*

[0586] 수컷 스프라그-다울리 랫트를 12-시간 명/암 사이클에서 유지하고, 푸리나 표준 랫트 식이, 규정식 5001을 자유롭게 제공하였다. 각각 4마리의 스프라그-다울리 랫트의 군에 6주 동안 15 mg/kg의 Ionis 올리고뉴클레오티드를 매주 피하 주사하였으며, 제4일에 1회의 로딩 용량을 사용하였다(총 8회 용량). 랫트를 마지막 투여 48시간 후에 안락사시키고, 추가의 분석을 위해 기관 및 혈장을 수확하였다.

[0587] *혈장 화학 마커*

[0588] 간 기능에 대한 Ionis 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위하여, 트랜스아미나제의 혈장 수준을 자동화 임상 화학 분석기(미국 캘리포니아주 브레아 소재의 베크만 쿨터 AU480)를 사용하여 측정하였다. ALT(알라닌 트랜스아미나제) 및 AST(아스파르트산염 트랜스아미나제)의 혈장 수준을 측정하였으며, 결과는 하기 표에 IU/L로 표현되어 제시된다. 빌리루빈, 크레아티닌, 알부민 및 BUN의 혈장 수준을 또한 동일한 임상 화학 분석기를 사용하여 측정하였으며, 또한 결과는 mg/dL로 표현되어 하기 표에 제시되어 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 간 기능의 임의의 마커의 수준을 변화시키는 Ionis 올리고뉴클레오티드를 추가의 연구에서 배제하였다.

표 65

스프라그-다울리 랫트에서의 혈장 화학 마커

	알부민 (g/dL)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	총 빌리루빈 (mg/dL)	크레아티닌 (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	3	35	81	0.2	0.2	12
975591	3	57	161	0.2	0.3	14
975605	4	62	176	0.3	0.2	14
975612	3	106	153	0.2	0.3	13
975613	3	32	94	0.2	0.2	12
975616	4	31	106	0.2	0.3	13

[0589]

975617	3	49	263	0.2	0.2	12
975735	3	44	128	0.2	0.2	14
975736	3	73	293	0.3	0.3	14
994282	3	41	135	0.1	0.3	12
994284	3	32	95	0.1	0.2	13

[0590]

[0591] *신장 기능*

[0592] 신장 기능에 대한 Ionis 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위해, 요중 단백질 및 크레아티닌의 수준을 자동화 임상 화학 분석기(미국 캘리포니아주 브레아 소재의 베크만 쿨터 AU480)를 사용하여 측정하였다. 총 단백질 대 크레아티닌의 비가 하기 표에 제시되어 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 비의 수준을 변화시키는 Ionis 올리고뉴클레오티드를 추가의 연구에서 배제하였다.

표 66

스프라그-다울리 랫트에서의 총 단백질 대 크레아티닌 비

PBS	1.5
975591	2.0
975605	1.6
975612	1.9
975613	2.3
975616	2.0
975617	1.4
975735	2.2
975736	1.1
994282	2.1
994284	2.1

[0593]

[0594] *기관 중량*

[0595] 간, 심장, 비장 및 신장 중량을 연구의 마지막에 측정하였으며, 하기 표에 제시되어 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 기관 중량의 임의의 변화를 야기하는 Ionis 올리고뉴클레오티드를 추가의 연구로부터 배제하였다.

표 67

기관 중량(g)

	간	신장	비장
식염수	16	3	1
975591	16	4	1
975605	21	3	1
975612	12	3	1
975613	16	3	1
975616	15	3	1
975617	19	4	2
975735	14	4	1
975736	15	3	1
994282	14	3	1
994284	15	3	1

[0596]

[0597]

[0598] **실시예 7: 트랜스제닉 마우스 모델에서의 PNPLA3의 안티센스 억제의 효과**

[0599] Ionis 올리고뉴클레오티드를 hPNPLA3 Tg 모델의 다중-용량 검정에서 시험하였다.

[0600] *처리*

[0601] 트랜스제닉 마우스를 12-시간 명/암 사이클에서 유지하고, 표준 푸리나 마우스 식이를 자유롭게 제공하였다. 동물을 실험의 개시 전에 연구 설비에서 적어도 7일 동안 순응시켰다. 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 완충 식염수(PBS)에서 제조하고, 0.2 마이크론 필터를 통한 여과에 의해 멸균하였다. 올리고뉴클레오티드를 주사용 0.9% PBS 중에 용해시켰다.

[0602] 연구 1

[0603] hPNPLA3 Tg 마우스를 각각 4마리의 마우스의 군으로 나누었다. 군에는 제1일, 제5일, 제8일, 제15일 및 제23일에 투여되는 5 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.25 mg/kg의 주별 용량으로 Ionis 올리고뉴클레오티드의 피하 주사를 제공하였다. 4마리 마우스의 하나의 군에는 제1일, 제5일, 제8일, 제15일 및 제23일에 PBS의 피하 주사를 제공하였다. 식염수-주사 군을 대조군으로서 제공하였으며, 올리고뉴클레오티드-처리군을 이와 비교하였다.

[0604] *RNA 분석*

[0605] 제26일에, PNPLA3의 mRNA 발현의 측정의 리얼-타임 PCR 분석을 위하여 RNA를 간으로부터 추출하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS36070 및 RTS36075 둘 모두를 사용하여 PNPLA3 mRNA 수준을 측정하였다. 결과는 RIBOGREEN®로 정규화된, PBS 대조군에 비한 mRNA의 변화 백분율로서 제시되어 있다. 하기 표에 제시된 바와 같이, Ionis 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리는 PBS 대조군에 비하여 PNPLA3 mRNA의 유의미한 용량-의존적 감소를 초래하였다.

표 68

PBS 대조군에 비한 트랜스제닉 마우스 간에서의 PNPLA3 mRNA의 억제 백분율

	mg/kg/주	RTS36070에 의해 측정된 억제	RTS36075에 의해 측정된 억제	EC_{50} (μg/g)
975605	5	93	90	2.2
	1	66	57	
	0.25	45	46	
975612	5	98	99	3.1
	1	89	88	
	0.25	34	44	
975613	5	98	97	1.0
	1	87	85	

[0606]

	0.25	58	56	
975616	5	93	93	0.5
	1	85	87	
	0.25	60	63	
975617	5	97	97	0.3
	1	76	78	
	0.25	55	53	
975735	5	97	98	1.5
	1	74	75	
	0.25	29	33	
975736	5	98	98	0.9
	1	73	71	
	0.25	44	45	
994282	5	98	98	0.2
	1	91	80	
	0.25	62	58	
994284	5	99	100	0.3
	1	89	88	
	0.25	53	47	

[0607]

[0608] 연구 2

[0609] hPNPLA3 Tg 마우스를 각각 4마리의 마우스의 군으로 나누었다. 군에는 제1일, 제5일, 제8일, 제15일 및 제23일에 투여되는 5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 1 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 0.25 mg/kg의 주별 용량으로 Ionis 올리고뉴클레오티드의 피하 주사를 제공하였다. 4마리 마우스의 하나의 군에는 제1일, 제5일, 제8일, 제15일 및 제23일에 PBS의 피하 주사를 제공하였다. 식염수-주사 군을 대조군으로서 제공하였으며, 올리고뉴클레오티드-처리군을 이와 비교하였다.

[0610] *RNA 분석*

[0611] 제26일에, PNPLA3의 mRNA 발현의 측정의 리얼-타임 PCR 분석을 위하여 RNA를 간으로부터 추출하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS36070 및 RTS36075 둘 모두를 사용하여 PNPLA3 mRNA 수준을 측정하였다. 결과는 RIBOGREEN®로 정규화된, PBS 대조군에 비한 mRNA의 변화 백분율로서 제시되어 있다. 하기 표에 제시된 바와 같이, Ionis 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리는 PBS 대조군에 비하여 PNPLA3 mRNA의 유의미한 용량-의존적 감소를 초래하였다.

표 69

PBS 대조군에 비한 트랜스제닉 마우스 간에서의 PNPLA3 mRNA의 억제 백분율

[0612]

	mg/kg/주	RTS36070에 의해 측정된 억제	RTS36075에 의해 측정된 억제	EC_{50} (μg/g)	EC_{90} (μg/g)
975612	5	96	97	1.0	8.6

[0613]

	2.5	98	98		
	1	95	96		
	0.5	82	83		
	0.25	43	44		
975613	5	99	99	0.9	7.7
	2.5	99	99		
	1	91	91		
	0.5	82	83		
	0.25	69	74		
975616	5	96	96	1.0	9.4
	2.5	94	93		
	1	89	89		
	0.5	81	81		
	0.25	73	60		

[0614] **실시예 8: 시노몰구스 원숭이에서의 인간 PNPLA3을 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오티드의 효과**

[0615] 시노몰구스 원숭이를 상기 실시예에 기재된 연구로부터 선택된 Ionis 안티센스 올리고뉴클레오티드로 처리하였다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 내약성을 평가하였다.

[0616] *처리*

[0617] 연구 전에, 원숭이를 격리실에 보관하고, 그 동안 동물을 일반적인 건강에 대하여 매일 관찰하였다. 원숭이는 2 내지 4살이었고, 중량은 2 내지 4 kg이었다. 각각 5마리의 무작위로 지정된 수컷 시노몰구스 원숭이의 9개의 군에 Ionis 올리고뉴클레오티드 또는 PBS를 등 위의 4개의 상이한 부위에 시계 방향으로 순환하여 피하 주사하였다. 원숭이에게 처음 2주 동안 매주 2회(제1일, 제5일, 제9일 및 제14일) 투여한 다음, 그 후에, 제21일, 제28일, 제35일, 제42일, 제49일, 제56일, 제63일, 제70일, 제77일 및 84일에 10 mg/kg의 Ionis 올리고뉴클레오티드를 10주 동안 주 1회 투여하였다. 5마리의 시노몰구스 원숭이의 대조군에 유사한 방식으로 PBS를 주사하고, 대조군으로서 제공하였다.

[0618] 연구 기간 동안, 원숭이를 병 또는 고통의 징후에 대하여 매일 2회 관찰하였다. 처리, 손상 또는 병으로 인한 순간적인 또는 약간의 통증 또는 고통 그 이상을 경험한 임의의 동물을 연구 책임자와의 상담 후에, 수의사 직원이 승인된 진통제 또는 통증을 경감시키기 위한 제제로 처리하였다. 불량한 건강 또는 가능한 빈사 상태의 임의의 동물을 추가의 모니터링 및 가능한 안락사를 위하여 확인하였다. 동물의 예정된 안락사를 제86일에 마지막 투여 대략 48시간 후에 심마취 하에서 사혈에 의해 행하였다. 실시예에 기재된 프로토콜은 동물실험윤리위원회(IACUC)에 의해 승인되었다.

[0619] *체중 및 기관 중량 측정*

[0620] 동물의 전반적인 건강에 대한 Ionis 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위하여, 체중 및 기관 중량을 측정하였다. 체중 및 기관 중량을 제86일에 측정하였으며, 데이터는 하기 표에 제시되어 있다. 결과는 체중 및 기관 중량에 대한 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리의 효과가 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 내에 있었음을 나타낸다. 구체적으로, ION 945616을 이용한 처리는 원숭이의 체중 및 기관 중량의 면에서 잘 용인되었다.

표 70

시노몰구스 원숭이에서의 최종 체중 및 기관 중량

	체중 (kg)	비장 (g)	신장 (g)	담낭과 함께 간 (g)
PBS 대조군	2797	2.6	13.1	53
994284	2789	3.3	14.7	69
975605	2685	4.1	12.2	58
975616	2868	3.1	12.9	63
994282	2782	4.4	12.1	62
975613	2704	3.0	13.5	60
975617	2761	3.8	14.1	61
975735	2765	4.1	15.5	67
975736	2844	3.0	14.1	66
975612	2711	2.8	13.2	60

[0621]

[0622] *간 기능*

[0623] 간 기능에 대한 Ionis 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위하여, 혈액 시료를 제86일에 모든 연구 군으로부터 수집하였다. 원숭이를 혈액 수집 이전에 밤새 단식시켰다. 혈액을 혈청 분리를 위하여 항응고제 없이 튜브에 수집하였다. 튜브를 최소 90분 동안 실온에서 유지한 다음, 3000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여, 혈청을 수득하였다. 다양한 간 기능 마커의 수준을 도시바(Toshiba) 200FR NEO 화학 분석기(일본 소재의 도시바 컴퍼니(Toshiba Co.))를 사용하여 측정하였다. ALT 및 AST의 혈장 수준을 측정하였으며, 결과는 하기 표에 IU/L로 표현되어 제시된다. 간 기능 마커인 빌리루빈을 유사하게 측정하였으며, 하기 표에 mg/dL로 표현되어 제시된다. 결과는 안티센스 올리고뉴클레오티드가 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 간 기능에 대한 효과를 갖지 않았음을 나타낸다.

표 71

시노몰구스 원숭이 혈장에서의 간 기능 마커

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	빌리루빈 (mg/dL)	알부민 (g/dL)
PBS 대조군	38	55	0.2	4.3
994284	64	48	0.2	3.7
975605	48	54	0.3	4.0
975616	54	57	0.3	3.9
994282	89	53	0.3	4.0
975613	60	71	0.4	4.0
975617	65	61	0.3	4.0
975735	59	79	0.3	4.1
975736	70	56	0.3	3.9
975612	61	66	0.3	3.9

[0624]

[0625]

[0626] *신장 기능*

[0627] 신장 기능에 대한 Ionis 올리고뉴클레오티드의 효과를 평가하기 위하여, 혈액 시료를 제86일에 모든 연구 군으로부터 수집하였다. 원숭이를 혈액 수집 이전에 밤새 단식시켰다. 혈액을 혈청 분리를 위하여 항응고제 없이 튜브에 수집하였다. 튜브를 최소 90분 동안 실온에서 유지한 다음, 3000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여, 혈청을 수득하였다. BUN 및 크레아티닌의 수준을 도시바 200FR NEO 화학 분석기(일본 소재의 도시바 컴퍼니)를 사용하여 측정하였다. 결과는 하기 표에 mg/dL로 표현되어 제시된다.

[0628] 혈장 화학 데이터는 Ionis 올리고뉴클레오티드의 대부분이 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 신장 기능에 대한 어떠한 효과도 갖지 않았음을 나타낸다.

표 72

시노몰구스 원숭이에서의 혈장 BUN 및 크레아티닌 수준(mg/dL)

	BUN	크레아티닌
PBS 대조군	23	0.8
994284	24	0.8
975605	27	0.7
975616	21	0.8
994282	24	0.8
975613	23	0.9
975617	21	0.7
975735	20	0.8
975736	23	0.8
975612	20	0.8

[0629]

[0630] *혈액학*

[0631] 혈액학적 파라미터에 대한 시노몰구스 원숭이에서의 Ionis 올리고뉴클레오티드의 임의의 효과를 평가하기 위하여, 대략 0.5 mℓ의 혈액의 혈액 시료를 제86일에 이용 가능한 연구 동물 각각으로부터 수집하였다. 시료를 K_2-EDTA를 함유하는 튜브에 수집하였다. 시료를 ADVIA2120i 혈액학 분석기(미국 소재의 시멘스(Siemens))를 사용하여 적혈구(RBC) 계수, 백혈구(WBC) 계수, 개별 백혈구 계수, 예컨대 단핵구, 호중구, 림프구의 계수, 및 혈소판 계수, 헤모글로빈 함량 및 적혈구용적에 대하여 분석하였다.

[0632] 데이터는 올리고뉴클레오티드가 이러한 용량의 안티센스 올리고뉴클레오티드에 대하여 예상되는 범위 밖의 혈액학적 파라미터의 어떠한 변화도 야기하지 않았음을 나타낸다.

표 73

시노몰구스 원숭이에서의 혈액 세포 계수

	RBC (x 10^6/μL)	혈소판 (x 10^3/μL)	WBC (x 10^3/μL)	호중구 (x 10^3/μL)	림프구 (x 10^3/μL)	단핵구 (x 10^3/μL)
PBS 대조군	6.0	342	12	3.2	7.8	0.3
994284	6.0	410	10	2.7	6.7	0.3
975605	5.8	326	10	4.8	4.5	0.4
975616	6.0	362	10	3.4	5.8	0.3
994282	5.8	359	10	3.9	5.5	0.3
975613	5.5	327	8	2.6	5.5	0.2
975617	6.1	358	10	3.1	6.4	0.3
975735	5.9	241	13	5.4	6.6	0.4
975736	5.8	360	10	3.5	6.4	0.2
975612	6.2	421	11	5.1	5.7	0.2

[0633]

표 74

시노몰구스 원숭이에서의 혈액학적 파라미터

	헤모글로빈 (g/dL)	HCT (%)
PBS 대조군	14	49
994284	14	48
975605	14	46
975616	14	49
994282	14	47
975613	13	46
975617	14	49
975735	14	48
975736	14	48
975612	14	49

[0634]

[0635] *염증-유발 단백질 분석*

[0636] 시노몰구스 원숭이에서 Ionis 올리고뉴클레오티드의 임의의 염증 효과를 평가하기 위하여, 혈액 시료를 분석을 위해 취하였다. 원숭이를 혈액 수집 이전에 밤새 금식시켰다. 대략 1.5 ㎖의 혈액을 각 동물로부터 수집하고, 혈청 분리를 위하여 항응고제 없이 튜브 내에 넣었다. 튜브를 최소 90분 동안 실온에서 유지한 다음, 3000 rpm에서 실온에서 10분 동안 원심분리하여, 혈청을 수득하였다. 간에서 합성되고 염증의 마커로서 제공되는 C-반응성 단백질(CRP), 및 보체 C3을 도시바 200FR NEO 화학 분석기(일본 소재의 도시바 컴퍼니)를 사용하여 측정하였다.

[0637] **실시예 9: 인간 PNPLA3을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 점도의 측정**

[0638] 상기 기재된 연구로부터 선택된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 점도를 40 센티푸아즈(cP) 초과의 점도를 갖는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 스크리닝하려는 목적으로 측정하였다. 40 cP 초과의 점도를 갖는 올리고뉴클레오티드는 최적 점도 미만의 점도를 가질 것이다.

[0639] 올리고뉴클레오티드(32 내지 35 ㎎)를 유리 바이얼 내로 칭량하고, 120 ㎕의 물을 첨가하고, 바이얼을 50℃에서 가열함으로써 안티센스 올리고뉴클레오티드를 용액 내로 용해시켰다. 예열된 시료의 일부(75 ㎕)를 마이크로-점도계(캠브리지(Cambridge))로 피펫팅하였다. 마이크로-점도계의 온도를 25℃로 설정하고, 시료의 점도를 측정하였다. 예열된 시료의 또 다른 일부(20 ㎕)를 85℃에서 260 nM에서의 UV 판독을 위하여 10 ㎖의 물 내로 피펫팅하였다(캐리(Cary) UV 기기). 결과는 하기 표에 제시되어 있으며, 여기서, 각각의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 농도는 200 ㎎/㎖였으며, 이는 안티센스 올리고뉴클레오티드 용액의 대부분이 상기 언급된 기준 하에서 그 점도가 최적이었음을 나타낸다.

표 75

200 mg/mL에서의 안티센스 올리고뉴클레오티드의 점도

	점도(cP)
994284	21
975605	19
975616	20
994282	30
975613	24
975617	22
975735	15
975736	49
975612	25

[0640]

[0641] **실시예 10: ION 975616의 부위에서의 올리고뉴클레오티드의 설계**

[0642] ION 975616의 비컨쥬게이트된 형태이며, 상이한 화학적 변형 및 모티프를 갖는 ION 916333의 표적 부위와 중첩하는 PNPLA3 핵산을 표적화하는 추가의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 설계하였다.

[0643] 하기 표의 새로 설계된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드를 3-10-3 cEt 갭머 또는 데옥시, MOE 및 cEt 올리고뉴클레오티드로서 설계하였다. 3-10-3 cEt 갭머는 16개 뉴클레오시드 길이이며, 중심 갭 세그먼트는 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드로 구성되며, 5' 방향 및 3' 방향에서 3개의 뉴클레오시드를 포함하는 윙 세그먼트가 측접된다. 5' 윙 세그먼트 내의 각 뉴클레오시드 및 3' 윙 세그먼트 내의 각 뉴클레오시드는 cEt 당 변형을 갖는다. 각 갭머의 도처의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트(P=S) 연결기이다. 각 갭머의 도처의 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 올리고뉴클레오티드는 16개 뉴클레오시드 길이이며, 뉴클레오시드는 MOE 당 변형, (S)-cEt 당 변형 또는 데옥시 변형을 갖는다. '화학' 열은 각 올리고뉴클레오티드의 당 변형을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 당 변형을 나타내며; 'd'는 데옥시리보스를 나타내며; 'd' 뒤의 숫자는 데옥시리보스의 수를 나타내며; 'e'는 MOE 변형을 나타낸다. 각 갭머의 도처의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트(P=S) 연결기이다. 각 갭머의 도처의 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. "출발 부위"는 인간 유전자 서열(SEQ ID NO: 2)에서 갭머가 표적화되는 가장 5' 의 뉴클레오시드를 나타낸다.

표 76

인간 PNPLA3을 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오티드

시작 부위	정지 부위	서열	화합물 번호	화학	SEQ ID NO
5599	5614	TCAATGTGGCTTCTAG	995553	kkk-d10-kkk	2170
5600	5615	TTCAATGTGGCTTCTA	959437	kkk-d10-kkk	2089
5601	5616	ATTCAATGTGGCTTCT	959438	kkk-d10-kkk	2171
5602	5617	TATTCAATGTGGCTTC	959439	kkk-d10-kkk	2172
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	959440	kkk-d10-kkk	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	995696	k-d10-kekek	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	995906	kk-d9-eeekk	1705
5603	5618	TTATTCAATGTGGCTT	996116	kk-d9-ekeke	1705
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	959441	kkk-d10-kkk	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	995697	k-d10-kekek	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	995907	kk-d9-eeekk	1765
5604	5619	TTTATTCAATGTGGCT	996117	kk-d9-ekeke	1765
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	916333	kkk-d10-kkk	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	995698	k-d10-kekek	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	995908	kk-d9-eeekk	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	996118	kk-d9-ekeke	1089
5605	5620	CTTTATTCAATGTGGC	996277	kek-d9-eekk	1089
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	916334	kkk-d10-kkk	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	995699	k-d10-kekek	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	995909	kk-d9-eeekk	1158
5606	5621	ACTTTATTCAATGTGG	996119	kk-d9-ekeke	1158
5607	5622	TACTTTATTCAATGTG	959442	kkk-d10-kkk	1825
5608	5623	TTACTTTATTCAATGT	959443	kkk-d10-kkk	1885

[0644]

[0645] 올리고뉴클레오티드를 일련의 실험에서 시험하였다. 웰당 10,000개 세포의 밀도의 배양된 A-431 세포를 상이한 농도로 희석시킨 변형된 올리고뉴클레오티드를 이용한 자유 흡수를 사용하여 처리하였다. 대략 48시간의 처리 기간 후에, PNPLA3 mRNA 수준을 인간 PNPLA3 프라이머-프로브 세트 RTS36070을 사용하여 이전에 기재된 바와 같이 측정하였다. PNPLA3 mRNA 수준을 RIBOGREEN®에 의해 측정되는 바와 같이, 총 RNA 함량에 따라 조정하였다. 검정의 IC_{50} 비는 하기 표에 제시되어 있으며, 이는 벤치마크 올리고뉴클레오티드의 IC_{50} 대 올리고뉴클레오티드의 IC_{50}의 비이다. 그러므로, 더 큰 비의 값은 올리고뉴클레오티드가 벤치마크보다 더욱 활성임을 나타낸다.

[0646] [표 XX]

인간 PNPLA3을 표적화하는 변형된 올리고뉴클레오티드의 효능

시작 부위	정지 부위	화합물 번호	화학	IC_{50} 비
5600	5615	959437	kkk-d10-kkk	1.42
5601	5616	959438	kkk-d10-kkk	0.49
5602	5617	959439	kkk-d10-kkk	0.36
5603	5618	959440	kkk-d10-kkk	0.55
5603	5618	995906	kk-d9-eeekk	1.42
5604	5619	959441	kkk-d10-kkk	1.66
5605	5620	916333	kkk-d10-kkk	1.96
5605	5620	995908	kk-d9-eeekk	0.70
5606	5621	916334	kkk-d10-kkk	0.95
5606	5621	995909	kk-d9-eeekk	1.47

[0647]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Ionis Pharmaceuticals, Inc.

<120> MODULATORS OF PNPLA3 EXPRESSION

<130> BIOL0317US.L

<160> 2172

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2805

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atggtccgag gggggcgggg ctgacgtcgc gctgggaatg ccctggccga gacactgagg 60

cagggtagag agcgcttgcg ggcgccgggc ggagctgctg cggatcagga cccgagccga 120

ttcccgatcc cgacccagat cctaacccgc gcccccgccc cgccgccgcc gccatgtacg 180

acgcagagcg cggctggagc ttgtccttcg cgggctgcgg cttcctgggc ttctaccacg 240

tcggggcgac ccgctgcctg agcgagcacg ccccgcacct cctccgcgac gcgcgcatgt 300

tgttcggcgc ttcggccggg gcgttgcact gcgtcggcgt cctctccggt atcccgctgg 360

agcagactct gcaggtcctc tcagatcttg tgcggaaggc caggagtcgg aacattggca 420

tcttccatcc atccttcaac ttaagcaagt tcctccgaca gggtctctgc aaatgcctcc 480

cggccaatgt ccaccagctc atctccggca aaataggcat ctctcttacc agagtgtctg 540

atggggaaaa cgttctggtg tctgactttc ggtccaaaga cgaagtcgtg gatgccttgg 600

tatgttcctg cttcatcccc ttctacagtg gccttatccc tccttccttc agaggcgtgc 660

gatatgtgga tggaggagtg agtgacaacg taccttcat tgatgccaaa acaaccatca 720

ccgtgtcccc cttctatggg gagtacgaca tctgccctaa agtcaagtcc acgaactttc 780

ttcatgtgga catcaccaag ctcagtctac gcctctgcac agggaacctc taccttctct 840

cgagagcttt tgtcccccg gatctcaagg tgctgggaga gatatgcctt cgaggatatt 900

tggatgcatt caggttcttg gaagagaagg gcatctgcaa caggccccag ccaggcctga 960

agtcatcctc agaagggatg gatcctgagg tcgccatgcc cagctgggca aacatgagtc 1020

tggattcttc cccggagtcg gctgccttgg ctgtgaggct ggagggagat gagctgctag 1080

accacctgcg tctcagcatc ctgccctggg atgagagcat cctggacacc ctctcgccca 1140

ggctcgctac agcactgagt gaagaaatga aagacaaagg tggatacatg agcaagattt 1200

gcaacttgct acccattagg ataatgtctt atgtaatgct gccctgtacc ctgcctgtgg 1260

aatctgccat tgcgattgtc cagagactgg tgacatggct tccagatatg cccgacgatg 1320

tcctgtggtt gcagtgggtg acctcacagg tgttcactcg agtgctgatg tgtctgctcc 1380

ccgcctccag gtcccaaatg ccagtgagca gccaacaggc ctccccatgc acacctgagc 1440

aggactggcc ctgctggact ccctgctccc ccaagggctg tccagcagag accaaagcag 1500

aggccacccc gcggtccatc ctcaggtcca gcctgaactt cttcttgggc aataaagtac 1560

ctgctggtgc tgaggggctc tccacctttc ccagtttttc actagagaag agtctgtgag 1620

tcacttgagg aggcgagtct agcagattct ttcagaggtg ctaaagtttc ccatctttgt 1680

gcagctacct ccgcattgct gtgtagtgac ccctgcctgt gacgtggagg atcccagcct 1740

ctgagctgag ttggttttat gaaaagctag gaagcaacct ttcgcctgtg cagcggtcca 1800

gcacttaact ctaatacatc agcatgcgtt aattcagctg gttgggaaat gacaccagga 1860

agcccagtgc agagggtccc ttactgactg tttcgtggcc ctattaatgg tcagactgtt 1920

ccagcatgag gttcttagaa tgacaggtgt ttggatgggt gggggccttg tgatgggggg 1980

taggctggcc catgtgtgat cttgtggggt ggagggaaga gaatagcatg atcccacttc 2040

cccatgctgt gggaaggggt gcagttcgtc cccaagaacg acactgcctg tcaggtggtc 2100

tgcaaagatg ataaccttga ctactaaaaa cgtctccatg gcgggggtaa caagatgata 2160

atctacttaa ttttagaaca ccttttttcac ctaactaaaa taatgtttaa agagttttgt 2220

ataaaaatgt aaggaagcgt tgttacctgt tgaattttgt attatgtgaa tcagtgagat 2280

gttagtagaa taagccttaa aaaaaaaaaa atcggttggg tgcagtggca cacggctgta 2340

atcccagcac tttgggaggc caaggttggc agatcacctg aggtcaggag ttcaagacca 2400

gtctggccaa catagcaaaa ccctgtctct actaaaaata caaaaattat ctgggcatgg 2460

tggtgcatgc ctgtaatccc agctattcgg aaggctgagg caggagaatc acttgaaccc 2520

aggaggcgga ggttgcggtg agctgagatt gcaccatttc attccagcct gggcaacatg 2580

agtgaaagtc tgactcaaaa aaaaaaaatt taaaaaacaa aataatctag tgtgcagggc 2640

attcacctca gccccccagg caggagccaa gcacagcagg agcttccgcc tcctctccac 2700

tggagcacac aacttgaacc tggcttattt tctgcaggga ccagccccac atggtcagtg 2760

agtttctccc catgtgtggc gatgagagag tgtagaaata aagac 2805

<210> 2

<211> 33500

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gaacactgag ttcaagataa gaaatgttta taactctgtg ctggcagcca agagctggat 60

cccagttgca gatggggcta tgcgtagcag tgagagtggg agacacagag acagggactg 120

agagagagag agagagagat gggatcaggg ataagggcag tactgccagg cactgggctg 180

ggtgctttct gttcatcaca tttaacttca caatgcccct cacacaactg ttttctcccc 240

catggtacag atataaaaag tgaagctctg agagatgaaa tgatgcttgc gagtcttgtg 300

cactggctgt ctgatgccaa agcttgcagt ctcaaccatg atatcatgtg cctgtcccac 360

tggaggctgg atgggggggct gagagagctg gaccatgaaa cccttgccca gctgggtcct 420

ctctttgtct ctggaaagtg gggagggccc ccagctgctg tctacatgca gtgacgaaga 480

gggggtgagt cctcagccct gctcctgtcc tgcccacatc tgggtcacac tggggatgac 540

agatgtccag tgtggctggc caagaatgaa tgccggtgga caggaagaga atatgaatgc 600

ctgtggctgg tggcagggtg actcatctcg ggccttcggt cacagcctca aattcctgtg 660

ccagagcctg gccctcctgt cattagtcct aagactggtc atgcaatgca ggagggatgg 720

atgggtacag gaggctagag gttctgaccc cagctgtccc ctccagaagc ctcagttccg 780

ccgcagccct gagcgtgagg tgggggtgga gggcagttag ggcaggactg taggtaatgc 840

ccctctccag caaagccaac acgtcaggaa tagatgggac cccctgtctg cttctcagct 900

ctcctgacct tccccgggac ttaggacctg accctgcctt gctctgggcc tccatctaca 960

aagtgtctat gtgatgaggc agtcagccca ggtattcact aaggcctgaa gctcccatgc 1020

cctgggattc ctgcccagag aaaggaggca gccctgctcc cagctcccct acccctccag 1080

gcaaggcaaa agcaaggact gcagcagaat ggggaagctc agttgaacat gaaccaccca 1140

accaatccag gtgcttctca ggtgacattt ggaatcctga cagcaatgtc acctgtttta 1200

caacaccacc agtcattctg cagttgagga cactgagcca caaagagggc agaggcctga 1260

ccccaaagct cacatactct gcattcctcc aggtctcacg gagaaggggg agggcttcct 1320

ggtccactcc agctgggggc gctatggccc ggcagaccag ggtcctccag tgaggagctc 1380

tggaccaagg tctaacttgg ctccatgtac tgctgtgggc ttgctccacc cagtgccagg 1440

ggtaggtcaa ggtcaagggg cctcttaggc atctcctaag ggcatgctac tatccaaatg 1500

tttgtgtccc cactaaaggt catctgttga aatcctacac cttaaggtga tgatctttgg 1560

aggcgggggc ctttggaagg tgatttgatg agagggtggc acccttatga atgggattgg 1620

tgcccttatc aaagaggccc agaggtgagg atgtggcaag atggcacctt ctacgagcca 1680

tacctctcac cagggaccaa atctgctggt atcttgaact tgggctttcc agcctccaga 1740

actgtgagac agagaaataa gccaggcgaa gtggctcacc cctgtaatcc cagcattttg 1800

ggaggctgag gtgggtgatg acttgaggtc aggagttcta gactagcctg gccaacatgg 1860

tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa aattagtcag gcatggtggc gcatgcttgt 1920

aatcccagct actcgtgagg ctgaggcagg agaatccctt gaacccggga ggaagaggct 1980

gcagtgggcc aagatcgtgc cattgcactc cagcctgggg ggaaaaagat agaaataaat 2040

ctcttgtttg taagcccctc cgctttaagg tgttttgttt tcgcacctga acggactaag 2100

ggactaaggg accaggaatc atccaggcct cagcttccca aagcactccc cactccccag 2160

ttcctacagg gccccgaccc cagccccagc acccgtcatt cacatttttt acttacaaag 2220

gaaactttga aatggacact tcctgttact ttcattcaat gaaaaaaatc cccagcactt 2280

gaaggcaatc atacagaaag cctgcaacaa cgcagagagt agactcttca ggtggtggtg 2340

cctgctttag gctggctctc cccgggtcaa aagggacgtg ataaagtgtt aaagtgatgt 2400

taaggatcaa gtgggcacca actgcgactc ccctcccacc ccccgactta acagatgtca 2460

aggaaaacag aaggaagccg tttctctcca ggacatgcag tgtctgctgg agttttggaa 2520

aaatgctttc tctcgagtcg ctgcggggag ctcccaggct ggacccccccc gcacaggtcc 2580

tccgccatcg ccctcccagc ccccgccccc aatccccctc ccagacccgg tccccgcccc 2640

catcccccgc cagacgtcgt ccccaccccc atccccctcc aagccccgcc cgggagggcg 2700

tcctgcccgc tcattgggcc tcccgccggc tcatttgcat ggtccgaggg gggcggggct 2760

gacgtcgcgc tgggaatgcc ctggccgaga cactgaggca gggtagagag cgcttgcggg 2820

cgccgggcgg agctgctgcg gatcaggacc cgagccgatt cccgatcccg acccagatcc 2880

taacccgcgc ccccgccccg ccgccgccgc catgtacgac gcagagcgcg gctggagctt 2940

gtccttcgcg ggctgcggct tcctgggctt ctaccacgtc ggggcgaccc gctgcctgag 3000

cgagcacgcc ccgcacctcc tccgcgacgc gcgcatgttg ttcggcgctt cggccggggc 3060

gttgcactgc gtcggcgtcc tctccggtat cccgctgggt gcgtctgggg acgctgcccg 3120

ggctccacgt gcggagtggg tgcccccctag gccggggagc gggggatccc caggggtcgc 3180

ggggccctgg aggagcgggc atcggacgcg gacacggcgg ggtgcatccc gagggccccc 3240

tccgaggcag atgcttcctg cgggggcgct gttcctgggc ccgggaaggg ggcgttggaa 3300

ccccgagcgg tccgggccga agcctgggac tctcgtgcgt ccccacccct acccccatca 3360

ggcgcccgtg catgaaggga gaccctcacc tccggactga gagtcggagc gtctcggagc 3420

gacggggagt agggagcggg acccggggcg gagggtagtg ctggcccctg cggactccgg 3480

gtcccctgtg tcctctcggg aggggctgga cgggctgagc tgccgagggg ccgatttgcc 3540

ctgggccgga caaagagtgg ggctttggcc ggtcccccac ggtgggctcc ttccctctgg 3600

ggattgaggg actcaagaca ccccgcgcct gcgcttttct tttctttttt tctttttttt 3660

ttttgagac ggagtttcgc tcagtcgccc aggctggagt gcagtggcgt gatctcaact 3720

cactgcaagc tccacctccc aggttcacgc cattctcctg cctcagcctc ccgagtagct 3780

gggactacag gcgccagcca ccaagcccgg ctaatttttt gtatttttta gtagagacgg 3840

ggtttcaccg tgttagccag gatggtctcg atctcctgac ctcgtgatct gcccacctcg 3900

gcctcccaga atgctggggt tacaggcgtg agccactgct ccctgctgcc tacgctctct 3960

gggtcgcagc ccagccttct gggggctggg tagcctccca gaagggcaac cctgggcatc 4020

ctccagggca ggctaactgg agtctagtgg ggaggggtac cttgaaagag gaaagttgtt 4080

tcctcctcct cctcctcctc cagtgtttgg gacccttcct gggggctgga gtgcatccct 4140

ggacaccccc caatcccatc ctcttctcta gtttccactg acctaggccc accctccct 4200

ctccggctca gtactcctgg aaatgagatt ccgtacattt gaatcttgtc ctaatgaaat 4260

atttgtccat gtgggtacct gtgtgtgtgt ggtgggggtg cagacggagg gtttgtttct 4320

cactagctgg aactactggg gtgtggtatg cttcctggga atttgtgtgc cacagtcctg 4380

gaggcgagga gggggttgtg agccagtagg caggggctgg ggcaagtagc attgtgaagc 4440

tattgacacc cagacgtccc caggcaggag attatgcccc cattagcccc cttttatctg 4500

ggcttcctta acaatggact ctttgccctg cctgccagag ccagcaggga gtgactgttc 4560

agtggtgagg aagcgggcag aggaagccct gccattgggt aggagcagtg ggcagcccct 4620

gggctgactg ggaggtgggg attagggatt agacagtcct ggctgtctgc cttcccctaa 4680

gccaggggga gaggagcaaa gggcacgaaa tgtggcctcc aggaggatta gaccgccaca 4740

tgatcatttg cacaccctgg ggtttagcaa caataaaagt cagctttttt gtatcccaag 4800

gtggcctgtg gacacccaca tggacaaatg tttacactgg gacagaattc aaatgcagag 4860

gtcccaggag cctaaagtac actcactctg gtatagaaag gattccttac tgggcagagg 4920

acaggtgcag cctggggctt tcccaggcag gacacaggga ggctcaggaa ccaccaagtc 4980

cctggaaggt ggatctggag gcgttggcag gagccactcc ctgggttcca gggctccagg 5040

ttcctgcttt aacccccctgt ctcacagagg gctgtgcact tgggggctgc tgagcatgtc 5100

ccagaggctg catcctggac acagcacctc agtgcatctg agctgaggct aacttggcag 5160

gagggacagg cagaacctgc cagccacgtg caattccacc cctctggcca ctcagggaag 5220

gagagctgtg agtcaagatc agatttgggt caggacaggc tggggcctgc ctgtccctgt 5280

gcatcccaag atttatggct ggccaggggt tgggctggga ggggtggtct tgcatgccag 5340

gagagtgcag atcagcctga gaggccaggc cagtaagtga ggtcagatct cctgcacctg 5400

atagcattaa ggccatctac accaaagctc taatgctgat atgttcctgg cctctatgtg 5460

gggcatggag gtggggcatg gaggtgaggc ctgctcgcct gggcttctgg aagtgggaga 5520

ctcattcctg tggctgaggc ctacagcagt gctgtgtggt aggaatacac tggaagccat 5580

gatgtcattg tgcattttct agaagccaca ttgaataaag taaaagacac aggtagaatt 5640

aatttcattg agcccaatat atccaaaata atatcatttt cacatctatt caatataaaa 5700

atttactaat gagatatttc atactaagcc actgaaatcc agtttgtatc ttacacatct 5760

cagttttgac gagccacatt tcaagggcgt gatagccaca tgtggctccc atagtagaca 5820

gtactggtct agagaaatgt tggtggcatc cttgctgtct ggtttctggc cttgccaaaa 5880

gtattaccat cccagtgtgg tacattcttt catgtatttg tctcctgtcc ccagagcaga 5940

ctctgcaggt cctctcagat cttgtgcgga aggccaggag tcggaacatt ggcatcttcc 6000

atccatcctt caacttaagc aagttcctcc gacagggtct ctgcaaatgc ctcccggcca 6060

atgtccacca gctcatctcc ggcaaaatag gcatctctct taccagagtg tctgatgggg 6120

aaaacgttct ggtgtctgac tttcggtcca aagacgaagt cgtggatgta agcagtttgc 6180

ttatctggac gttgtcaagt tagaaaagct gttttgggat gggtgtggtg gctcatgcct 6240

gtcatcccgg cactttggga ggccgaagcg ggtgggttgc ttgagcccag gagctcgaga 6300

ccaacatgat gaaacccagt ctctacaaaa attacagaaa aattagctag gcatggtgtt 6360

gtgggcccat agtcccagct actagggagg ctgaggcagg agaattgctt gagcctggga 6420

ggtggaggtt gcagtaagtc atgatcatgc cactgtactc cagcccgggt gacagtgaga 6480

tgctgtctgg aaaaaaaaaa aaaagaaaga ctgttttgtt ttggaagcaa cacaggcagt 6540

tgtaggcccc ctgtgccaga gtgacataaa ctctgtacac ctccagtgat ttggtccatg 6600

tttgtaaacc ctgaatgttc cagggcagtt tcttttcttc acttttatc tctttttttt 6660

gggtgggggg gcggggtaca gagtcttgct ctgtctccca ggctggagtg cagtggcgca 6720

atctcaacct cccgaggagc tgggactaca ggcacaggcc atcacacctt gctaatgttt 6780

gtacttttg tagagacggg gttttgccct gttgcccagg ctggtcccaa actcctgcac 6840

ccaagtaatc tgcccacctc tgcctggcag ttacaatttc aaataattcc tccctttcct 6900

tcaacacttg gctcatgacc gtccagtcca aggaacctgt cctgcaggtg tgcctctccc 6960

gagcttcctc tatgcatctt ccataatgaa gatgccttct cactggaaac cctacaaggg 7020

tgggaacgtg ccttatttgc ctgtatcctc agggtctagc agagagaaga taatttgtaa 7080

taccaaaaca ccattaaatt cagctgatgc tttcataagc gctccttgga ggaaggactc 7140

catttacttg acagatctgt gcaagacagc agcctggcgc gtctaacctg cagccagttg 7200

catcctctgt ttaaccttgt ttgcggaagc tttctctaaa cagccagcac ttgtctgttc 7260

ccacatgggt ccgttctccc agtgaatcac cgtggtgcct gctgactgct ctgtagcaca 7320

gtgcttcgca aagtgtgatc ctgggaccag cagagcagca gctcctttga gcttattgga 7380

atggcagacc ctcaggtccc acctctgacc tgctgcatgg gaattctggg gagggacgca 7440

gaatctctgg ttccacaggc tctccggtga tgctaatgaa taccggcatt tgaacagcac 7500
cgatctagcc cctttcagtc catgagccaa caacccttgg tcctgtctgt ggtgacccag 7560
tgtgactctc atggggagca aggagaggaa gttgaagttc actgacaggg ttgttaaggg 7620
gattatgcaa tagatgagac ccatgggcct gaagtccgag ggtgtatgtt agttccccgt 7680
tcttttgacc catggattaa cctactctgt gcaaagggca ttttcaagtt tgttgccctg 7740
ctcacttgga gaaagcttat gaaggatcag gaaaattaaa agggtgctct cgcctataac 7800
ttctctctcc tttgctttca caggccttgg tatgttcctg cttcatcccc ttctacagtg 7860

gccttatccc tccttccttc agaggcgtgg taagtcggct ttctctgcta gcgctgagtc 7920
ctgggggcct ctgaagtgtg ctcacacatc tcctgcctgc agggcactgg tgtcgggcac 7980
ctcagggtct gtcccatggt ggagccccat gcctcactgc ctttcagaca gagtagccac 8040
agctggccct atttccaggc tacccgggca gcaaaactta ctgcatgtgt aattaattat 8100
ttggctatct gtaaggtaaa ctggctggtt cacttaatct gcaccttaag catcagatag 8160
cttctcagtg atctagttaa actatatgat gttggccagg cgcggtggct catgtctgta 8220
atcccagcac tttgggagcc tgaagcaggc agatcacttg aggtcaggag ttcgagacca 8280

gcctggccaa cagtgtgaaa ctctgtctct cctaaaaata caaaaattag ctgggcatgg 8340
tggtgtgcac ctgtaatccc agctgctcgg gaggctgagg caggagaatt gcttgaactt 8400
gggaggcgga agttgcagtg agccaagatc gcaccactgc actccatcct gggtgacaga 8460
gcgagactct atctcaaaaa gaaaaaaaaa aaaaaggtaa ataaagtata tgacactgaa 8520
gaatctgtta cccctggaag gtggagcttt actcttaggg ggaactataa cagtcatata 8580
tatatatttt tttcttttct ttttttttt ttttgagatg gagtctggct ctgtcgccca 8640
ggctggagtg cagtggtgca atctcggctc actgcaacct ccacctcaca ggttcaggca 8700

attctcctgc ctcaacctcc cgagtagctg ggattacagg tgcctgccgt cacgccaagc 8760
taatttttgt atttttagta gagacagggt ttcatcatat tggccaggct ggtctccaac 8820
tcctgacctc aggtgatccg cccgccttgg cctcccaaag tgctgagatt acaggcgtga 8880
gccatggtgc ccggccaaca atcacatgtg ttgtaaacaa caacaaaaat ctgtcagcct 8940
ggtctaacct agatttgtgc tttgttttgt tttgccactt tgtgatgcac aggaggaagt 9000
ttaggctgta aaatactagc cttttagggt aatttttgaa ctcacaagag cagcagcgga 9060
acctttgatg caatcctgta tgtagcacca gcagagccac gtggcagagg gactcgcatt 9120

aggagcctcc cattacagac tacgtgctcc tgtgcgttat cttatagggt ccccacaacc 9180

aaggggagat gtgattattc atcctgtgtg gctgtgggga acttgagagt catacttgcc 9240

caaagagcac ggccagcgag cttgcaccca ggtcactctc tgctcctctg tcagaacagg 9300

gcatgtcttg gttcactgca gggcggctct tctcattctc tgtagtttgg ggtccaggat 9360

agtggtccac ggagccactg gagtgcccag ctactgagtg accaaagcat attttggatt 9420

tccgacattg ccacagcatg gttgggcatc agcaggaccc caaccccttg ttatgctggt 9480

ggctttatgt ggttatttga tcttccccag aactcagcag gagtgcaccc agcagcaccg 9540

tagtgatgct ctctggctcc ccagtgcacg gttctggctt tccttcctgg tcgagagttt 9600

caagccctct gggtcctact ctgtcctttt cagcccatag ctttgttcaa aagctgctgg 9660

cagtgttcag atttggctga gttcagtgaa tatgtgcatt ggctgatttc tgagccatgc 9720

caggggggatg gagaagccga agcaggagtg tttgttctgc aggctctgga gtaggcattg 9780

ggtctgtgcc ggctcacttg ctagtcttgc atccttcccc aacccccctct ggggatgtct 9840

ggccacatca gaagacagtt tgggttgtca gaactggggg agtaccaggc cgaggtgggt 9900

ggatcatgag gtcaggagat cgagaccatc ctggctaaca cagtgaaacc tcatctctac 9960

taaacatacg aaaaaaatta gctgggcgtg gtggcgggcg cctgtagtcc cagctactcg 10020

ggaggctgag gcaggagaat ggtgtgaacc cgggggggcgg agcttgcagt gagctgagat 10080

cctgccactg cactccagcc tgggcaacaa agcgagactc cgtctcacaa acaaaacaaa 10140

acaaaacaaa acaaaatctg ggggagtgcc actggcatct gatgtataga ggcccgagat 10200

gctgtgtcat cacccgttga gtgcgctcat aggcatcttc ctgacaatta gaacccatta 10260

ttcttcaaat tcaatgcaag caaattcaaa gcattactgt gtacataccg catgctaatc 10320

aattgcacca ctggagctcc taaattcaaa acattactat aaaaaagttc aaaatgcatg 10380

gaaaagttgt acatggcagg agaatatttg ggcttctgac tacccttga atgaagatga 10440

tccaccagcc gccttcctcc ttggtcttca ctccagattc ctagcatttc attctgtgtc 10500

tctttatgca gtgaggtttt tgtttgtttt ttgagacaga gtctcactgt atcacctagg 10560

cctggagtgc agtggcgcga tctcagctca ctgcaaccct cggctcctgg gtttaagcga 10620

ttctcctgcc tcagcctccc gagcagctga gattacaagc acacatcccc atgcccagct 10680

aatttttgta tttttagcag agacagggtt tcaccatgtt gcccaggctg gtctcgaact 10740

cctggcctca agtgatccat gtgcctcagc cttccaaagt gctgggatta caggcgtgag 10800

ccaccatgcc cagctcctag tgaggttttt gatgccttgc tacatctgcc ctagaaattg 10860

tgtgactacg attttggaaa tgttgctgtg taaacttgtg atcatttctg gactccaggc 10920

aagaatcttg atggctaagg tgtggctgaa catgtctgat tctctcctgg acctgtttta 10980

ggccaaactc tgctctgaaa ttcctccgtg tggaagggcg ggctggggag agcctcccag 11040

ctggaatctt ttggatgcct ttctctgtgg gtatctgatg gctggctctg atggctggct 11100

gtgatggctg tggctggaaa tcattgttga catgagtttc acagatgcag gctctgtcca 11160

aattgtagca aaagctgcct gccccagccg agctatgggc aataaggtgg tttaaggata 11220

tagatgaagg aaaactcacc cttagaataa tttatccaaa atgctgctgt gttgtgggtt 11280

agaggacatt ttctgaggtc ccaggttcat tgtttcattt aagtctcaaa agtccctcca 11340

ggtgttggtt ctaattgtca aagcatgggg ggagatgggc tcatgggtta aaggtcttat 11400

cccagatttc tgtatcctcc ttgcaagcag caaaggggtc tggatttgaa tccatgacca 11460

tgtttctcct ttgggtttcc atcacactct gtccccgtgc actgagcacc ctttagttca 11520

tatgaccccc ttaggcatgt tacatgggca ctcctatagg tgcccatctg gccctaggac 11580

ttggccaaca caacatggac tccagtttcc atctgcctct ttgccaggca cttttgtgca 11640

gtgcacacac tgtacaacag tagacggcaa ccctgagagc cagagtagag cctgtcctag 11700

caccggaatg ctcggtaagg atttgtcgca ggagtgattc caaagccaat gtcctccctc 11760

catatcagcc tgtttgtggc tctgagaagc tctgcccaca tgtgaaagct tgttaagcac 11820

ttaagcacta acccagagct tcagacagtg ccagtccttt ttccccttct ttaaaagcga 11880

tatgtggatg gaggagtgag tgacaacgta cccttcattg atgccaaaac aaccatcacc 11940

gtgtccccct tctatgggga gtacgacatc tgccctaaag tcaagtccac gaactttctt 12000

catgtggaca tcaccaagct cagtctacgc ctctgcacag ggaacctcta ccttctctcg 12060

agagcttttg tccccccgga tctcaaggtg agttggtggt gaggggggcag gtgttctggg 12120

gtgcagctct tctttgcctc cctgattgcc aggagctacc agttactgtc tgcacaatca 12180

aacagaaata gacctgtcct tgatggttaa cggaaataaa aggcgcttgt cccagaagct 12240

caggtgaggc accaccctga ttatgggaat cacctgggaa catataccca gacctaaaac 12300

tcagatccac ttcccaggct gtggttatat agtcaggggg gtgcagtatg ggtattagga 12360

ttttttattt tttagttata aagatttttt tttggtttgt ttttgagaca gggtcttgct 12420

ctgccgctta ggctggagtg cagtggtgca atcatagctc actgaagcct cagactcctg 12480

ggttcaagca gtcctcccac ctcagcctcc taaggagctg ggacccacag gcatgcagca 12540

ccacacctgg ctaattttta aaaattttgt ggagtgttgc ccaggctggt ctcacactcc 12600

tggcctcaag cgatcctccc accccagcct cccaatgtgt tgggattaca ggcatgagcc 12660

attgtaccca gccactaaga tgattcttat ttggaaacac ggtcaagaac aactgcgttc 12720

ggtagtttaa cctttttga ttgtggtggt tttagtatgc cttaccactc taccatagta 12780

agaaatttgc agaccatgta caccaacctt tggtgctcct ggggagaaag aaagaaggct 12840

atgcaatgca atgcatgctc acagtccaag ggagagggaa agctgtctaa caggattggt 12900

tttcccgtgt gctttataag cagatgagta gaggagacag ctcttattgt cctagtggca 12960
attgggatag gctgcaaagt ttgttagggt ggaggcttat tccgggacca agggagccca 13020
aagaaacaag ctcctgccag gcgcggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg 13080
ctgaggcagg tggatcacct gaggtcagga gtttgagacc agcctggcca acatggtgaa 13140
accccgtctc catgaaaaat acaaaaatta cccgggcatg gtggcgggca cctgtaatcc 13200
cagctactag ggaggctgag gcaggaaaat ggcttgaacc tcggaagtgg aggtggccgt 13260
tagccgagat cacgccactg cactccagcc tgggcaacag agcaagactc tgccttaaaa 13320

aaaaaaaaaa aaaaaagaaa agtaaaagga aaaaaaagag gctctggcct gctggggtgc 13380
ctgcaaagtc tccgtggaag ggtgacattc aagccgagac ctccagggaa ctgtctcctg 13440
ggagcacaga gccctttgct cagcccccag gtggctcagt gcccccagcc agcagactca 13500
gagcttgcat gattctttgg tgctctctgc ggtcttccaa tgatgctgaa ataaatggtg 13560
cttggtgtct ccctgctgta gtccccttgc ttgctttgct cacaggtgct gggagagata 13620
tgccttcgag gatatttgga tgcattcagg ttcttggaag agaagggtat gtatgggctg 13680
ggaggatcag ccatgccctt ttgacaagca tttactagcg gtcttggtaa agacttgaga 13740

tttgccttag ttctaacact tagtgcccaa cgccttcctt gtgttgctca acctactcat 13800
gagcccagga gataggaaat ctccgtccca ttgtacagat ggggaaacag aattttggaa 13860
aggagagcca agcagcacac acccctccct gaggggcaga gccgagattt gaactgggat 13920
gtcatgactc cagggccctc tccctcccca gggtcccctt atctgaaggc ggtttttctt 13980
tccagctcga cctcttgtga cccttagttt aacaagggcc gaagttaaag agtttctgcg 14040
cctggacccc aaatgaagca atcagatttc tcatctccag tcaggtgtgg gtccaagccc 14100
actagacaag tttgctcttc ccagagcaca tttctgcctt caagtcatcc tggcttgtca 14160

gggctggggg agttctgctg tagaaatatt agagtggaag gaaaaagatg tgttgggagc 14220
tatttttctt taatactaaa agttggttga tgaatttgtc gttggccaag accaaggaga 14280
ctgcattttt aaggacatat gtgtatttat ctgctcagaa aatgttcatt gctgtgtgct 14340
agggatactg cagtgaacac agaggtgtga cccttgccag ccttgtgaga gaagtgagca 14400
gataagtaag cagaagggtg atgctgtgtc gatgggaaag tacaggtgcc aatgagaagg 14460
cacaggtgtc aaggagaaga cacaggatgc tggaggctca tgcaggatgg atctccaagg 14520
cccaggggaa gaagggcctc tcggaggacg tgaatccaca ttaagacttt ggggataagt 14580

aggagcgcct taggcatggg gacccatgga tgcgaggcct gtaggacaca gacaggatgg 14640

catgaaggcc tgtgcaactg gaggggtggg gatggggaca ctaagagatg gctggaagtg 14700

tgggggtggg gacactaaga gatgactgga gaagaggggg tcaggagtgg tgaaaaatgg 14760

gagaggaggg caggctgggc cttttggata caggggggatt gcatcctgca gtggtaggga 14820

gccactgagg gctgctgcag taggagtgag gggatcagag gagagctttg gaagcccccc 14880

ggatgcggga caggaagcga gataccagtg tctaggaggc cagtgaggca gccacaggct 14940

ccaccaggat cagggctgcg agggtcatga ggaggaaacc aatttgaagg agtccagggg 15000

aataggactt ggaaatgacc gatgggacat ttgggaagag gaagacagaa gagcgcagtc 15060

ccggcttctg gctttagcag ttgggcaagg ggagatgggg agatgtgccc atgggttgag 15120

ggttgaggac attaggaggg agccggtatg gcaggaagag ctggtgtgcc agagatgctg 15180

gaagcagcat ctgcctgaga acagatacct ggcaatattc ctaagggaaa gtgacatctc 15240

ggagggtgag gagggcatct gatagggcct ggaaagagcc ggggcaagca tgaatgtgag 15300

gttatcttgg ggggcaaggc tcaggcgttg aggagcagcc cctggtctct tcagcctgaa 15360

gttggaagcc agagttgggc caggtgcagc tgtggttgtc tgaagtcccc ctcccccagc 15420

ccagtgtgcc aatgctgtaa gagcaagggc cgctcactgg tgctggtggc tgagtcccag 15480

cacccaggac agggcctggc acatactggt gcccaatcct cccttctggg tgcttcttcc 15540

aaggccttgt gatggaagtg agtaccctct tcgacatcag acccagcttc aaatcctggc 15600

tctgctatgt attggctgcg tggctttaga caagtctttt aaccttgctg tgcttctgat 15660

ttctcagctg aaaaatggag atgatgatag tggtttctgt aaggccttat ggtgaagcac 15720

ctagctcagg gcctggaagg caggtgtaac cagtggttca gttgttataa accaacacta 15780

accctcgcct ttgcacctca tgaaaccaga tatgtagatg gagcccacaa agctagcagg 15840

agccaagctc acgtgtgtcc tgctttaaag ccccataccc ctttctccgg gtgacaaaca 15900

cctgtgctcg ttctcttccc ttcccctctt ccccttgcat ttggctaata acaggccagc 15960

tgcctgcctc cctgcagttt ggtagatggg tgggtaacga ccaccactcc cacgttcgcc 16020

tgatgggctt gttttccgtg cccttcacag gcatctgcaa caggccccag ccaggcctga 16080

agtcatcctc agaagggatg gatcctgagg tcgccatgcc cagctgggca aacatgagtc 16140

tggattcttc cccggagtcg gctgccttgg ctgtgaggct ggagggagat gagctgctag 16200

accacctgcg tctcagcatc ctgccctggg atgagagcat cctggacacc ctctcgccca 16260

ggctcgctac aggtacccac tcctcggggt gagcacgggc agcaccttgt tttctttctt 16320

gtgcattatg gaggaagatg gtactgccac atgggagcga tagggtgagg caaccatgac 16380

aggtggttgg gaacatctcc ttccatgtgt acagcctggg ctgctgccat cactcccagc 16440

acagccccca acccccccaa tcctggaacc ttgccaagtc tcccttccca tggggtcatg 16500

accaggagga aaacaaactc cagctgagcc ccttggggtt ccccatatag gctcctgcct 16560

gtggcagctg ggccctctgt acccctttcc aactctgtct ccctaacatg gcacctgagc 16620

tcctgccatc ctggatttca tggaccccaa ggatgggggt cctgcatctg ggacttggcc 16680

tattactcgg agctcctttt cagccgcctc cctccacctg tccacccacc tcaaggctcc 16740

tttcttgaga cctctcctaa tttctccctt cccctaaacc cacaattttg aacctccatc 16800

gaatggtgct gtattttata atgtcatcaa atatcaaatg gagacagtgc tatggtccaa 16860

atgattgtgt acccccccaga atttgtcttt tgaaatccta acccccaaca tgatggtctt 16920

aggaggtggg gcctttggga ggagattagg tcatgaggaa agggctgtca tgaatgggat 16980

tggtgccctt attaaacaga cccaagagag gtcccttgtc ccttctactg tgtgaggact 17040

cagaaggtgg tgtctatgaa gaagcaggcc ctcaccagac accaacatgt ctgctgcccc 17100

ttgatctggg accttgcagc ctctagaact ctgaaaaatc gatgtttgtt gttttataag 17160

ccactcagtt ggtggcattt tgttagagta gcctgaacac ggactaagtc aaacagaaga 17220

acccacaaac cagctacaga gttgggcatt tggagaaatt caaaaatgag tcagacataa 17280

ctccttattc ttgaggtgcc ctaagagatg ggacacagca gctgcccagg tgcattagtt 17340

tgttctcaca ttgctataaa gaaatacctg agactgggta actcataaag aaagaggttg 17400

aattggctca cagttgcaca ggctggacag gaagcatggt gctggcatct gctcagcttc 17460

tggggaggcc tcaggaaact tacaatcatg gcagaaggtg aacgggaagc atgcacatcc 17520

catgactgga gcaggagtga gagagagagg gaaatagagg gaaggtgcca tacactttta 17580

aacaaccaga tctcatgaga acacattcac tatcaagaga acagcaccag tggggaaatc 17640

cgcccccatg atccaatcac ctcccatcag gctccgcctc caacactggg aattacaatt 17700

tgacatgaga tgtgggcagg gacacagatc caaaccatat gaccagatta atacgatttg 17760

aggcatcacg aggtcattaa agagagggaa taaaagactg gggctccagg aagaaggctc 17820

tggaatccag cagagggtca aggaccagct tgtaaagctg gtggtgcctg agaagtacct 17880

aggagaacat agatgctgtg acgtttgatg tagctgtttt ttgttttgtg ttttggtttt 17940

tgagacagag tctcactctg ttgcccaggc tggagtgtgc agtggcgtga tcttggctca 18000

ctggagcctc catctcccag gttcaaatga tcctcatgcc tcagcctcct gagttgctgg 18060

gattacaggt gcacaccacc acgcctggct aatttttgtg ttttcagtag agacagggtt 18120

tcaccatgtt ggccaggctg gtcttgaact cctgacctca agtgatccaa caacttcagc 18180

ctcccaaagt gctgggatga caggcatgag ccaccatgcc cagcctgatg tagctgtttc 18240

tgtgcacatt atttgctgtg gggtatattc agatttctta atacaagatg attctttgcc 18300

tcatgactta cacaccattt tctatttaat ttcagctatg atattggaaa tggacatgtc 18360

ttttcaagga aaataaaagc aggctttctg gaatggcgac ttccaaacat atttgtcaat 18420
ttaaaggagc tgggagtggg gaccctatgc tccgtaagca ctctcttagc tgttcttggc 18480
tgtgctcccc gcttcagctt cacactgccc ttgctgtgaa gggagcagcc tgggccgggc 18540
gcggtggctt acacctgtaa tcctagcact ttgggaggcc gaggtgggtg gatcacctga 18600
ggtcaggagt tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac tccatctcta ctaaaaatac 18660
aaaaaattag ctgggcatgg tggcaggtgc ctgtaatccc agctacttgg gaggctgagg 18720
cagaagaatc gcttgaaccc aggaggcgga ggttgcagtg agccgagatt gcgccattgc 18780

actccagcct gggggcaaca agagcaaaac tctgtctgga aaaaaaagaa aggagcagct 18840
tggcaaaccc caccttgtcg cttttgtgag tgcctctgac cctttggctg ccaggacggg 18900
cgtattttat ggaaatgcta agcaccaaca gagtaaagtg gtttggtttt tcacagtggt 18960
gggagataat agctccaaat tgtctttttc agcactgagt gaagaaatga aagacaaagg 19020
tggatacatg agcaagattt gcaacttgct acccattagg ataatgtctt atgtaatgct 19080
gccctgtacc ctgcctgtgg aatctgccat tgcgattgtc cagaggtgag cattttaggt 19140
ggctccgtgt cttcctcaca gggttgatat gaggatgaaa caagatgata gatcatggtg 19200

gcatgtagtc tgggacctgg attgtcgtgc cacagatcac agctcacagt ctatgtgcaa 19260
tgcccctgaa tgttgcccac ctgtcctcaa gccacacatg cacctgtaac tcagtgcaag 19320
cccagaaact ccccgtgggg actcctagag ctgtcagtgg cctcacatag cagctggtcc 19380
agtctcttgt gattgcccaa ggaaactgag gcctggagag cttggggtca ctgctctgag 19440
gccatagaga tgcctagtag aagggccagg cctagaagca ggatccttgc tgcccctctg 19500
agctgtttcc atttaaaatc acatgaaggc cggcgccgtg gctcacggct gtaatcccag 19560
cattttggga ggccaaggtg ggtggatcat gtgaggtcag gagtttgaga ccagcttggc 19620

caacatggtg aaatgccatc tgtactaaaa atacaaaaat tagtggagca tggtggcacg 19680
tgcctgtact cccagctact tggaaggctg gggcagaaga atcgcttgag cctgggaggc 19740
agaggttgta gtgagccaag attgtaccac tgcactccag cctgggtgac aggagagaaa 19800
ccctatctca aaataaaatg aaaggtaatg aaatgaataa aataataaat caagtcacgg 19860
ccgggcacgg tggctcacac ctgtaatccc agcgctttgg gaggccgagg tgggtggata 19920
atgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacatggtg aaaccatgtc tctactaaaa 19980
atacaaaaat tagctgggca tggtggtgca tgcctgtaat cccagctact ccggaggcta 20040

aggcaggaga attgcttgaa gcaggaccta ggaggcggag gttggttgca gtgagccgag 20100

atcatgccac tgcactctag cctgggctac agagcgaaac tccgactcaa aaaaaaaaaa 20160

aaaaaaaaat caaatcacat gaaagtagaa catagggaat tccatctttc gttctaggca 20220

tagtttgtta atatgattca gagccagcag ttaggagaac acagtgtgac tctcctagaa 20280

cttcttgatt gggcttcctc tgattgggtt tcctctgatt gggcttcctc tgaaagtggg 20340

ggggatgggg ggtggggagc agaatggtca gagcttggct cagcagtcag actgctcttc 20400

ttcaaatcct ggctgcattg cttactacag ctgtgtgact ccagatgact gaatccacct 20460

ctctgtgctg cagcttcccg tctagagaga tcacctggag cagagggtgg tcaggagact 20520

caatctggtt actgactcac agtgcaggag tactcatccc atagtaagca tccagctaga 20580

gatgttgatt tctattttca ggtaataatg atgatcgtaa aattagagac agataaaagg 20640

tatgggcatt aggccagggc actgcaattt ctaagctgtg tgacctcagg caagttactc 20700

gacttctctg agcctcagcg gtttcatccg caatatatgg ataggaaaac cgacctcagt 20760

gggttgtctg acagtggagg gcacttgatt aaaaaaaaaa aaattaccct ggtctgaata 20820

ttaccctgga ctgaaagaaa aatattgagc taatacaggc atcaggaatg gggctgcagg 20880

gagtccaggg aagggagaac gaagagcctg aaggtgtgag gaggtgcgag tgctgatctg 20940

tctgctacaa agaggctgct gagcctcctg tggatgtggc cctggacttg gcagtttaat 21000

acctgagctg ttaaaataac ctcagatgct gtgttcttta aggggtagga ttcagattcc 21060

tgctgaaatg cttctgaaag ggagggaatg agccagccca tccccagttg ctttttaaga 21120

tcattgggaa gttctggtct tgccatttgt ccctggacca ctcttaggtc ctcctgcccc 21180

acttccatct gggtgtgtgc cctgggctgt ccaccacaca gctacatcct gccatcttcc 21240

ctcctggagc cactgtgcca tgcatggatc tgtagcttca tttttcttgg cttttccctg 21300

gtttttctgg agcagagtct ctagtaaact cccaaggaag aaaacgtttg actttatgtg 21360

tgttgggaaa cgtgcttttt ttctattaca tctcagtgat aggttggcca tgtctagaat 21420

tgcaggttga aaatcatttc ctctcagtat attggttagt gagaagcctg ggactgagac 21480

agtcacattc tcacttcttt gcaggtgagt gctcttagga ctgtcttttt atcccttata 21540

ctctgaaatg tcatatgtct tggtgtaagt ccttatttca gttattgagc tggacaagta 21600

ctggagaccc cttcagtcaa agccttctgt cattctccag ctctaggaaa ttatcttcta 21660

ttgttatttc tgttattcct tcccttccat tttctttttt cttttttttt ttttttttt 21720

gagacagggt cttactctgg tgcccaggct ggaatgcagt gacctgatca tggtacactg 21780

cagcctgaac ctcccagact caagtgatcc tcccacctca acctcctaag tagctgggac 21840

tgcaagcaca catcaccaca cccaacaaat atttttaaa aattttgtaa gatgggatct 21900

tactatgttg cccagacttt ttcttcctct tcctggggct cttattagga agatgtttga 21960

cttcctgggt tggattcctg tctccgtgtc tgactttctc tctttgtcat atttttcatc 22020

actcgttgtc tttttgcgtc tgctctgaca gatttcctca aattttgtct tctagtccta 22080

tcctacagtt tttactttca gcaaatataa tttaatctcc aagagtactc tcttgttctt 22140

ttttcttagc attctgttct tgttttatgg atgtaacatt ctcttggaat atttgctgtc 22200

ctctagatca tcccttctcc atttcttctt gggctagttt ttctgtttct tcatctttct 22260

cttttatgct acttattctg ggcgtgttct tggtgggttt tttcccatat agcaacagag 22320

gacttggagc tcagggagaa aagggtaggt gcatcacctg gcagagctcc cagacagtga 22380

caggcaggct gcgggaagga tgtctacttg gcggtgctac cgctttccta gaaacccttt 22440

ccctggagct ggttgaactg ttgggttttg ccctggtggt gaacgctggc tccccgtgct 22500

ctgcctgttt catcaccagc cccctcccct tctgcctggg gtccagtaat ctgttgaaat 22560

atatatcttg ctcattggtg agctcctgct ccttcctcgt tgctcttgca gatttatcac 22620

ttctcgtaag gctgcgcttg tacttcggga ttttctctgt gccacactgg gaaacatagg 22680

gtggttgcat gctgcagtcc tgagcactta tttcactcac atctttacac gaagatttgg 22740

tgggtgttta ctttgttttt agtaagttag tctgtcatgt cctttgatcc ttttttttg 22800

ttttttgaga tggagtctct ctgtgtcctc caggctggag tgcaatgtcg cgatctcagc 22860

tcactgcaac ctccacctcc tgggctcaag agattctcct gcttcagtct cctgagtagc 22920

tgggattaca ggcatgtgcc accacacctg gctaattttt gtatttttag tagaggtggg 22980

gtttggcatg ttggccagcc tggtctcaaa ctcctgacct cctgacctgc ctgccttggc 23040

ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccacacc tggccctgat taatctttta 23100

atgcccagtc tctccttcaa aagccggctc ctttctctcc ctcgccttcc tagattcctt 23160

ctccactccc caggatcagc ctcctcctcc ccaccccacc actgccgggg ggatgtctgt 23220

ggtcaggcat ttatcagaga ccctgaggtg ggggtccttt atgtgtctgg gggatggaga 23280

gtctagagga ggtagcgttc agacctctcc atggtgcctc tgctgggctc acatgtgacc 23340

aagcacagca aaccatgagg caggggatgg tcttgaccat gagagccctt gcagcagctg 23400

ccatgggcct cagctcctct ccaagctggg aagagccctg aaaagccaag gtgttttttt 23460

ttccctcttt atttcagtgt aagtcccttg agctttcttg aaccagaagt gggctcattt 23520

tgctttagag atttcaggtg ggcttgtcct tgtcctagca tcccagatcc accttctggg 23580

aagtcatcag attggaggtg atgttggcag cttttgtaaa caaagggtag tgttgtaagc 23640

tgttgtgtct gcctatgtgt gtgtttgtgt acttggtctc atctctgcag actggtgaca 23700

tggcttccag atatgcccga cgatgtcctg tggttgcagt gggtgacctc acaggtgttc 23760

actcgagtgc tgatgtgtct gctccccgcc tccaggtaaa tactttggct gtgggtgtgt 23820

gggccggacg ggcacctctc tcatctgatg aggcctcaca cgacattcta gaaacagctg 23880
gctgaacacc aagcaaggag cttgcccttg ggtgtgggga ccctgtctca tgggaggcag 23940
ctgagtcagt cagaggtcct ggcacacctg ctgagagctg ccacccaggc caacctgaac 24000
cggagcctgg gaagacttcc cgtcggatga gtctctttga gtgcagcatt gatggtggaa 24060
gagcagagag gccccagata agcagggaaa ggtgcttcag acagagtggc tgggatgagg 24120
actggggagt gtcagatagc gctggcgtgt ctgagcgaag gagctctggc acccatggca 24180
caggaaggag gtgggaccct ggaggggcag ggctagcaga gctcctcgga gcgtgtggct 24240

aggtgcctgg taatgcaagc cccctgtcct ccaccctctg ttgtactgag tcacagtctc 24300
cggggtgaag cctagcagtc tgcgttgaca ggccccaggg gatgccgcta cttcctgaat 24360
tctgaattct ggaaactgag ccggagttca gggcctggct cccattacca gggttgggcg 24420
ttatcctgaa aatcataggc cttggtttcc tcacttggct aacaggggtg atccccatcc 24480
cctcaatggg tttccgtgag ctcctgagag cccgtagcat ggtacttggc acatgctggg 24540
catcaggagg tatggcctct cttgctattg ttgttattgg tagacacaga aggatttaaa 24600
agtaggggaa tgcaaagatc cgatttgcta gggaagaggg cagtagtggc caagtagagg 24660

gtggatcctg ggccctggct ggcagcaggc agcaaggggg gctgccaggg cccaggcagg 24720
gacgatctgt agaccgagag gcttcctaag gctcttggac aggaggaggt gtcggttcca 24780
agcctaagga gtggggcagc cctggtgact ggtggtcagt ggtgccaggc ggtgggtggt 24840
aggacaccct ggcaggcaag taggtttgtg tgggggaaac tgataggccc ctccagggat 24900
tcgttggtgg acaacacctg tgatgtccag tgggaggtgt ccaggtagct gggagggcca 24960
caggcttgga agacctaggt ggtgacatca gcccagcact gagggctaga agaagctgtg 25020
tctctggctg tgacggcacc ctagagtgtg tgtggtgccc tctactggcc ggcaatgtgg 25080

gtccaccgta gctcagactg cacactgcag cagcgggaac ggcctctaag ccaacttcct 25140
ccatgtgttt caggtcccaa atgccagtga gcagccaaca ggcctcccca tgcacacctg 25200
agcaggactg gccctgctgg actccctgct cccccaaggg ctgtccagca gagaccaaag 25260
cagaggccac cccgcggtcc atcctcaggt ccagcctgaa cttcttcttg ggcaataaag 25320
tacctgctgg tgctgagggg ctctccacct ttcccagttt ttcactagag aagagtctgt 25380
gagtcacttg aggaggcgag tctagcagat tctttcagag gtgctaaagt ttcccatctt 25440
tgtgcagcta cctccgcatt gctgtgtagt gacccctgcc tgtgacgtgg aggatcccag 25500

cctctgagct gagttggttt tatgaaaagc taggaagcaa cctttcgcct gtgcagcggt 25560

ccagcactta actctaatac atcagcatgc gttaattcag ctggttggga aatgacacca 25620

ggaagcccag tgcagagggt cccttactga ctgtttcgtg gccctattaa tggtcagact 25680

gttccagcat gaggttctta gaatgacagg tgtttggatg ggtgggggcc ttgtgatggg 25740

gggtaggctg gcccatgtgt gatcttgtgg ggtggaggga agagaatagc atgatcccac 25800

ttccccatgc tgtgggaagg ggtgcagttc gtccccaaga acgacactgc ctgtcaggtg 25860

gtctgcaaag atgataacct tgactactaa aaacgtctcc atggcggggg taacaagatg 25920

ataatctact taattttaga acacctttttt cacctaacta aaataatgtt taaagagttt 25980

tgtataaaaa tgtaaggaag cgttgttacc tgttgaattt tgtattatgt gaatcagtga 26040

gatgttagta gaataagcct taaaaaaaaa aaaatcggtt gggtgcagtg gcacacggct 26100

gtaatcccag cactttggga ggccaaggtt ggcagatcac ctgaggtcag gagttcaaga 26160

ccagtctggc caacatagca aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaat tatctgggca 26220

tggtggtgca tgcctgtaat cccagctatt cggaaggctg aggcaggaga atcacttgaa 26280

cccaggaggc ggaggttgcg gtgagctgag attgcaccat ttcattccag cctgggcaac 26340

atgagtgaaa gtctgactca aaaaaaaaaa atttaaaaaa caaaataatc tagtgtgcag 26400

ggcattcacc tcagcccccc aggcaggagc caagcacagc aggagcttcc gcctcctctc 26460

cactggagca cacaacttga acctggctta ttttctgcag ggaccagccc cacatggtca 26520

gtgagtttct ccccatgtgt ggcgatgaga gagtgtagaa ataaagacac aagacaaaga 26580

gataaaagaa aagacagctg ggcccggggg accactacca ccaatgcgcg gagaccggta 26640

gtggccctga atgtctggct gcgctgttat ttattggata caaagcaaaa ggggcagggt 26700

aaagagtgtg actcatctcc aatgataggt aaggtcacgt gggtcacgtg tccactggac 26760

aggggtccct tccctgcctg gcagctgagg cagagagaga gaggagacaa agagaaagac 26820

agcttacgcc attatttctg catatcagag acttttagta ctttcaataa tttactactg 26880

ctatctagaa ggcagagcca ggtgtacagg atggaacatg aaggtggact aggagcgtga 26940

ccactgaagc acagcatcac agggagacag ttaggcctcc agataactgt gggcgagcct 27000

gactgatgcc aggccctcca caagaggtgg aagagcagag tcttctctaa actcccccag 27060

ggaaagggag actctctttc ctcgtctgct aagtagcggg tgttgttcct tgacactttt 27120

tgctaccgct agaccacggt ccgcctggca atgggcgtct tcccagatgt tggtgtcacc 27180

gctagaccaa ggagccctct gatggccctg tccaggcata acagaaggct cgcactcctg 27240

tcttctggtc acttctcgct acgtcccctc agctcctatc tctgtatggc ctggtttttc 27300

ctaggttatg attgtagagt gaggattatt ataatattgg aataaagagt aattgctaca 27360

aataatgatt aatgatattc atatataatc atatctaaga tctatatctg gtataactat 27420

tcttgtttta tattttatta tactggaaca gctcgtgtcc tcagtctctt gcctcagcac 27480

ctgggtggtt tgccacccac aattttccac atgcttctgg tctgcgttct ttttttctcc 27540

ttgcatcttc tcattctctg atcaccccaa cctctctctg tcttccctac tctgccagcc 27600

ttgatggaga caagcccttg agaccagaac tcacctttтc cccaggtgtg ataatctatt 27660

agcaaggtca gtgtaatatg actgacggtg aaacgtgtat ttttttctat ttatgcattt 27720

gagtacagta cgtacaagaa aaataatggt gtgctcaaac tgttaaatgt tggaaaagaa 27780

agatacaacc cttacccata ttgtgtaagt gccctggagt agaagaacca gcaagctcag 27840

acaaagcact tgactgagaa gacagaccct ttaaaggaaa cgggttctag ggacaaactc 27900

tacgtgggcc tgttctcttg ataagaccgt gaactctttg agaaaagagg ctacttgtga 27960

aaataatgag ccccccttcgg ggcaggagtt ccggggtttg aacctgcctt cttacatctt 28020

gagggctaag tgagttccca aggcctctgt tcagtggttg ctccgtcagt gagctcaggt 28080

ctggtgagtg gcagggtctt ccacccccaa ccccaccggg tgtcagagca agacactgtc 28140

ccccatggag ctggaatggg gtggaggagc ccacatctgg cacccacgtg gcctccttgt 28200

gacggaccca cccttgcaat gttggaaagg aaagttacaa gtttcttttc ccaagtttcc 28260

cagtaggctt tgttctgtta gcttcacgcc ttcggtcatt agcagacata aataaacttt 28320

aaccattgtt ttttatcttt ttttttttтt tttgagatgg agtttcactc ttgttgccca 28380

ggctggagta caatggcaca atctcggctc accacaacct ccgcctcccg ggttcaaacg 28440

tttctcctgc ctcagcctcc caagtagatg ccaagcctcc caagtagata caggcatgtg 28500

ccaccacgcc cagctaattt tttgtatttt tagtagagat ggggtttctc caggttggtc 28560

aggctgatct cgaattcccg acctcagatg atccacccgc ctcggtctcc caaagtgttg 28620

ggattccagg tgtgagccac cacgcccggc caacagtatt ttctaataac cagtatattt 28680

ccatatacat gtgtacatgg gtattgtgat tgttatcagg aaaaaatata ttaaatggct 28740

gataggagac catgggacgt attttctttc tgcttttaaa aattattcag gccgggtgcg 28800

gtggctcatg cctgtaatcc cagccctttg ggaggccaac gtggacagat cacctgaggt 28860

caggagttcg ggacaagcct ggccaacatg gtgaaaccct gtctctacta aaaacacaaa 28920

aattagccag gtgtggtggc aggcgcctgt aatcccaatt agtgggttgg ctgaggcagg 28980

agaatcactt gaacccagga ggtggtggtt gcagtgagct gagatcgtgc cactgcaccc 29040

cagcccgggt gacagagtga gactccatct caaaaaaata aaaaataaaa aataaaaaat 29100

aaattattca atcttcttta tttttattgt tttaatgact aaagttattt ttagtagaaa 29160

cagggtcttg ctatgttacc cacgctagtc ttgaactcat tggcttaagc agtcttcctg 29220

ccttagcctc ccaaagtgct gggattacag gcatgcctgg ctcctccacc ttcttaaaat 29280

aagcatttgt tttataattt tttccaagtg tgtatcaaga taaggaaatc aggaagtgta 29340
atattcttat agaaatggcc aaggcctccc ccttcacctg tgcctcagat gctacccaat 29400
cccgccttct ctgtccctcc agaaggcacc ctttgcttag gcctccctct cttcctgaac 29460
cacctctgga agtttcttat tggcctatga atgcattctt atttcttctt atcaaataaa 29520
gccttccctt taatttatgg cacatttatg ctttggaatc cactctcagg aataatcagt 29580
atgtagcata ttacacgtca ggcggcaaca ttctttttt ttttttttt ttttgaggca 29640
gggtcccgct ctgtcatcca ggctagagta cggtggtgca atcatagttc actgcagcct 29700

caacttcctg gggtcaagcc atcttcccac ctcagtctcc caagtagctg gaaccacatg 29760
tgtgcactac cacacccagc tagttttttt ttgtagagac agggccttgc cttgttgccc 29820
aggctggtct ccaagtcctg ggctcaagtg atgctcctgc cttggccttc caaagtgcta 29880
ggattacagg tgtgagctac catgcctggt ccaacattct tcatttggta aatggctaaa 29940
cttagtgcag agtatgagcc tgattttgtt taaaaaaaaa atgtgtgtgg gtgtgtatat 30000
gtatctttga gtgtatataa aaagactgaa agagggctgg gcacggtggc tcatgcctgt 30060
aatcccagca ctttgggagg ctgagggagg cggatcactt aagtcaggag tttgagacca 30120

gactgggtga aaccccatct ctactaaaaa atgcaaaaat tagctgggca tggtggcggg 30180
cacctgtaat cccagcaacc agggaggctg aggcaggaga atcacttgaa cccaggaggt 30240
ggaggttgca gtgacccgag atgcagtgag actccacctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 30300
aaaaaaagac taaggatata tatcaaaacc cttatggcag actgttattt gtaattgtat 30360
tttatttgtc gtgcttatat gtgttgccca agtttctatg gtgaacggta tgcatcactt 30420
tcagcatgag aaaataactc ctaataaacg tgattcttaa aggactctcc ctgtgtacat 30480
cctttccaag gagccccgat gtaccctgct tccctcacag ccaagctcct ctaggacagt 30540

cctccctagg gggttacggc cttgctcctt tgatggccct gccacagccc aggggctctt 30600
tcctgggcac tgtggaccag accctcctag aatccctctc cttcctcaac cccagactct 30660
caggcacccc atctctatcc tggacaccga gcttgtcacc aaggcccagc tgcagctgct 30720
gtgctgagtg tgcacagcca cctctgggaa ggctgtgctc cccctgagga cctgggtcct 30780
cagtctctga ctctgggggg attcggggcc acctacccac cttctggctc tactcaacac 30840
cagcagcccc tcaacatcaa gccctccagc tcacagcacc tcagctctgc agctccaaag 30900
ccaccccagc ctggaactgg ggactcaggg agactccctc gctccaactc cagctggtcc 30960

cagcactgcc tctgctgtca tctctggaat ctggtctctt gtccccagcc cactgctgcc 31020

agggtcagcc ctggtacttt ctacctgggt tgctgcaaca gcttccctct gggggccgcc 31080

tgttttcagc cttgggccca tctgccctcc acgttgctgc tgggcaagct gaggccccac 31140

cacaccccca gcaccttcct gtgcctccag gccttccctg ccagtacacc ccctccagcc 31200

cctgaagccc tgtcagcagc tcagagcctt tccccggagt caccctgctt cccgagggga 31260

cccacgttgc tgctgggcaa gctgaggccc cgccacaacc ccagcgcctt cctctgcctc 31320

cagactccct cctagcacac cctctccagc tcctgcagtc ccaccagcag ctcagagcct 31380

cttccctgag tcaccctgct tcccgagggg acctccaccc agggaatgcc cttccaggct 31440

cctctcactg attcaccttc actcctcaga ggtcaggtgc tggctgatag aggcaatgag 31500

gtgagcccct cacctcaggg cgctcagccc ctgggaaggt gatgaaaaag ggcaccccaa 31560

ggggtgtccc aaactaatag gtggatgact cccgtgggaa gatccagtct cccctcccca 31620

tggccaatta aatttggggt gtttttcttt actttttga ggcaaggtct tgctttgttg 31680

ctcaggctgg agtgcagtgg cacaatcaca gctcactgca gccttgacct cctgggctca 31740

agcaatcctc ctccttcagc ttcctgagga ggttttaatt aaataaatta aaagctaatt 31800

aaaaacattt ttttttttt ttggtagaga tggggtctca ctgttttcca ggctgatctt 31860

gaactcctgg actcaagcaa tcctcttgct tcagcctctg gagtagctgg gactacaggt 31920

gcttgctact atgcccagct attttttta ttttttattt ttattttgta gtgatggggt 31980

gtgtttccta ggctgatctt gaactcctgg gctcaagcaa tcctcctgcc tcggcctccc 32040

aaagtgctga gattataggt atgagccatt gcactcagcc tggattgtat taaggaaact 32100

agcttagtca ctaaactgca cttctacttc tgattggaca agattggcac tttgtaaacc 32160

aggttttctg ggatgctggt ttccttgaag atgtttctag ctggtattat catataggat 32220

aggctgagtt atgctgcatt aacaagcaaa acccaaaagg tttatttctc attcgtgctg 32280

tatgtccagc aaatgtggct gggcttcatt ttaagtcgtc ctcactccca gacctagcct 32340

gtaggtgccc caccattggg ggatcgctga ttgccatggc atggttagag aaatatggtt 32400

cttaaaggtt ctcatccaga gtggcacatc tctcttctgc tcacaatgtg ttgaccaaag 32460

caagtcacat ggatgggagc agggagatgc aatcctctct tgtgcccaaa agaggagcac 32520

aagaaatact gttgaatagc attgccagag gccacagaaa aatctccaaa accaaaaatc 32580

tctatgaccc aataaattca agaaatactg ggttaaagag aaggaaacca gtatatgcac 32640

tgtgagactt ctcagtcttt attatataca ttgtaaccat cacagacagc ctttaatata 32700

tacatcttaa ctatcacaga cagccttcag tatattatat acattataac catcacagac 32760

agccttcaat atattatata cattataacc atcacagaca gcctttaata tatacattat 32820

aactatcaca gcctttaata tattatgtac attgtaacta tcacagcctt taatatatta 32880

tatacattgt aactaccacc gcctttaata tagtataccc attgtaacta tcacagcctt 32940

taatatacac attgttaact accacagaca gcctttaata tattatatac attgtaacta 33000

tcacagatag cctttaatat atacattgta actatcgcag acagcccttt gtttgagggt 33060

aaagcatgtg actttgtttt cctcctgttc cctctgccat cctccagggc ctcacacaca 33120

ataggctctc aaatattgca accatcttgc actctgcagg gcaacctcat ggcttatcct 33180

ttacaagtgg catactcaga agaataacga ggaagaaagt gtaagaaaag agggctgttt 33240

gggcaaagaa aatctggttg attcgatgtt tacagagtgc caggccccat gcttgatctc 33300

atgaggtcct cagaccttat gccttaggct atcatttcca ttttacagat aaggaattga 33360

ggctcaggga actgagagtg agggaagggc aggggcctgg ctggtgctgg gttctgtctc 33420

tttccaggca agaagggaca tgtggacttg aatatttagc tcagggatgt tggaggccta 33480

gggtgctgct atttaaatgg 33500

<210> 3

<211> 2222

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gtagagagcg cttgcgggcg ccgggcggag ctgctgcgga tcaggacccg agccgattcc 60

cgatcccgac ccagatccta acccgcgccc ccgccccgcc gccgccgcca tgtacgacgc 120

agagcgcggc tggagcttgt ccttcgcggg ctgcggcttc ctgggcttct accacgtcgg 180

ggcgacccgc tgcctgagcg agcacgcccc gcacctcctc cgcgacgcgc gcatgttgtt 240

cggcgcttcg gccggggcgt tgcactgcgt cggcgtcctc tccgagcaga ctctgcaggt 300

cctctcagat cttgtgcgga aggccaggag tcggaacatt ggcatcttcc atccatcctt 360

caacttaagc aagttcctcc gacagggtct ctgcaaatgc ctcccggcca atgtccacca 420

gctcatctcc ggcaaaatat gcatctctct taccagagtg tctgatgggg aaaacgttct 480

ggtgtctgac tttcggtcca aagacgaagt cgtggatgcc ttggtatgtt cctgcttcat 540

gcctttctac agtggcctta tccctccttc cttcagaggc gtgcgatatg tggatggagg 600

agtgagtgac aacgtaccct tcattgatgc caaaacaacc atcaccgtgt ccccttcta 660

tggggagtac gacatctgcc ctaaagtcaa gtccacgaac tttcttcatg tggacatcac 720

caagctcagt ctacgcctct gcacagggaa cctctacctt ctctcgagag cttttgtccc 780

cccggatctc aaggtgctgg gagagatatg ccttcgagga tatttggatg cattcaggtt 840

cttggaagag aagggcatct gcaacaggcc ccagccaggc ctgaagtcat cctcagaagg 900

gatggatcct gaggtcgcca tgcccagctg ggcaaacatg agtctggatt cttccccgga 960

gtcggctgcc ttggctgtga ggctggaggg agatgagctg ctagaccacc tgcgtctcag 1020

catcctgccc tgggatgaga gcatcctgga caccctctcg cccaggctcg ctacagcact 1080

gagtgaagaa atgaaagaca aaggtggata catgagcaag atttgcaact tgctacccat 1140

taggataatg tcttatgtaa tgctgccctg taccctgcct gtggaatctg ccattgcgat 1200

tgtccagaga ctggtgacat ggcttccaga tatgcccgac gatgtcctgt ggttgcagtg 1260

ggtgacctca caggtgttca ctcgagtgct gatgtgtctg ctccccgcct ccaggtccca 1320

aatgccagtg agcagccaac aggcctcccc atgcacacct gagcaggact ggccctgctg 1380

gactccctgc tcccccgagg gctgtccagc agagaccaaa gcagaggcca ccccgcggtc 1440

catcctcagg tccagcctga acttcttctt gggcaataaa gtacctgctg gtgctgaggg 1500

gctctccacc tttcccagtt tttcactaga gaagagtctg tgagtcactt gaggaggcga 1560

gtctagcaga ttctttcaga ggtgctaaag tttcccatct ttgtgcagct acctccgcat 1620

tgctgtgtag tgacccctgc ctgtgacgtg gaggatccca gcctctgagc tgagttggtt 1680

ttatgaaaag ctaggaagca acctttcgcc tgtgcagcgg tccagcactt aactctaata 1740

catcagcatg cgttaattca gctggttggg aaatgacacc aggaagccca gtgcagaggg 1800

tcccttactg actgtttcgt ggccctatta atggtcagac tgttccagca tgaggttctt 1860

agaatgacag gtgtttggat gggtgggggc cttgtgatgg ggggtaggct ggcccatgtg 1920

tgatcttgtg gggtggaggg aagagaatag catgatccca cttccccatg ctgtgggaag 1980

gggtgcagtt cgtccccaag aacgacactg cctgtcaggt ggtctgcaaa gatgataacc 2040

ttgactacta aaaacgtctc catggcgggg gtaacaagat gataatctac ttaattttag 2100

aacacctttt tcacctaact aaaataatgt ttaaagagtt ttgtataaaa atgtaaggaa 2160

gcgttgttac ctgttgaatt ttgtattatg tgaatcagtg agatgttagt agaataagcc 2220

tt 2222

<210> 4

<211> 886

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (595)..(595)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (621)..(621)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 4

ctgcccgggc tcccgtgcgg agtgggtgcc ccctaggccg gggagcgggg gatccccagg 60

ggtcgcgggg ccctggagga gcgggcatcg gacgcggaca cggcggggtg catcccgagg 120

gccccctccg aggcagatgc ttcctgcggg ggcgctgttc ctgggcccgg gaaggggggcg 180

ttggaacccc gagcggtccg ggccgaagcc tgggactctc agcagactct gcaggtcctc 240

tcagatcttg tgcggaaggc caggagtcgg aacattggca tcttccatcc atccttcaac 300

ttaagcaagt tcctccgaca gggtctcggc aaatgcctcc cggccaatgt ccaccagctc 360

atctccggca aaatatgcat ctctcttacc agagtgtctg atggggaaaa cgttctggtg 420

tctgactttc ggtccaaaga cgaagtcgtg gatgccttgg tatgttcctg cttcatcccc 480

ttctacagtg gccttatccc tccttccttc agaggcgtgc gatatgtgga tggaggagtg 540

agtgacaacg tacccccttca ttgatgccaa aacaaccatc accgtgtccc ccttnctatg 600

ggagtacgac atctgcccta nagtcaagtc cacgaacttt cttcatgtgg acatcaccaa 660

gctcagtcta cgcctctgca cagggaaacc tctaccttct ctcgagagct tttgtccccc 720

cggatctcaa ggcatctgca acaggcccca gcccaggccc tgaagtcctc ctcaaaaggg 780

gatgggatcc tggaggtcgc ccttgccccg gctgggccaa acattgagtt ctggatttct 840

tccccccgag tccgcctgcc cttggcctgt gaacgcttga aagggc 886

<210> 5

<211> 423

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

tttcaaccca cgatcacggc tcactgcacc tccatctccc tggttcaagc gattctcctg 60

cctccgcctc ccgagtagct gggattacag gcatgtgcta ccaagccctg ctatggggtc 120

cccttatctg aaggcggttt ttctttccag ctcgacctct tgtgaccctt agtttaacaa 180

gggccgaagt taaagagttt ctgcgcctgg acccctaatg aagcaatcag atttctcatc 240

tccagtcagg tgtgggtcca agcccactag acaagtttgc tcttcccaga gcacatttct 300

gccttcaagt catcctggct tgtcagggct gggggagttc tgctgtagaa atattagagt 360

ggaaggaaaa agatgtgttg ggagctattt ttctttaata ctaaaagttg gttgatgaat 420

ttg 423

<210> 6

<211> 568

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

actgaggcag ggtagagagc gcttgcgggc gccgggcgga gctgctgcgg atcaggaccc 60

gagccgattc ccgatcccga cccagatcct aacccgcgcc cccgccccgc cgccgccgcc 120

atgtacgacg cagagcagcg gctggagcct tgtccttcgc gggcctgcgg cttcctgggc 180

ttctaccacg tcggggcgac ccgctgcctg agcgagcacg ccccgcacct cctccgcgac 240

gcgcgcatgt tgttcggcgc ttcggccggg gcgttgcact gcgtcggcgt cctctccggt 300

atcccgctgg actctgcagg tcctctcaga tcttgtgcgg aaggccagga gtcggaacat 360

tggcatcttc catccatcct tcaacttaag caagttcctc cgacagggtc tcggcaaatg 420

cctcccggcc aatgtccacc agctcatctc cggcaaaata tgcatctctc ttaccagagt 480

gtctgatggg gaaaacgttc tggtgtctga ctttcggtcc aaagacgaag tcgtggatgc 540

cttggtactt tcctgcttca tccccttc 568

<210> 7

<400> 7

000

<210> 8

<400> 8

000

<210> 9

<400> 9

000

<210> 10

<400> 10

000

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 11

ccttggtatg ttcctgcttc a 21

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 12

gttgtcactc actcctccat c 21

<210> 13

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Probe

<400> 13

tggccttatc cctccttcct tcaga 25

<210> 14

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 14

tgaggctgga gggagatg 18

<210> 15

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Primer

<400> 15

gctcatgtat ccacctttgt ct 22

<210> 16

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Probe

<400> 16

ctagaccacc tgcgtctcag catc 24

<210> 17

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 17

ggcattccca gcgcga 16

<210> 18

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 18

tcctgatccg cagcag 16

<210> 19

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 19

ggctcgggtc ctgatc 16

<210> 20

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 20

gttaggatct gggtcg 16

<210> 21

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 21

gtacatggcg gcggcg 16

<210> 22

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 22

tccagccgcg ctctgc 16

<210> 23

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 23

gcgaaggaca agctcc 16

<210> 24

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 24

cgcgaaggac aagctc 16

<210> 25

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 25

gcggaggagg tgcggg 16

<210> 26

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 26

cgcggaggag gtgcgg 16

<210> 27

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 27

tcgcggagga ggtgcg 16

<210> 28

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 28

gaacaacatg cgcgcg 16

<210> 29

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 29

cgaacaacat gcgcgc 16

<210> 30

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 30

ccgaacaaca tgcgcg 16

<210> 31

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 31

gccgaacaac atgcgc 16

<210> 32

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 32

cgccgaacaa catgcg 16

<210> 33

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 33

gccgacgcag tgcaac 16

<210> 34

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 34

cgccgacgca gtgcaa 16

<210> 35

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 35

gggataccgg agagga 16

<210> 36

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 36

tctgagagga cctgca 16

<210> 37

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 37

caagatctga gaggac 16

<210> 38

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 38

gccaatgttc cgactc 16

<210> 39

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 39

gaagatgcca atgttc 16

<210> 40

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 40

ttaagttgaa ggatgg 16

<210> 41

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 41

tgcttaagtt gaagga 16

<210> 42

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 42

tggacattgg ccggga 16

<210> 43

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 43

gtggacattg gccggg 16

<210> 44

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 44

agctggtgga cattgg 16

<210> 45

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 45

catcagacac tctggt 16

<210> 46

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 46

ccccatcaga cactct 16

<210> 47

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 47

agtcagacac cagaac 16

<210> 48

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 48

tggcatcaat gaaggg 16

<210> 49

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 49

tgttttggca tcaatg 16

<210> 50

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 50

tttagggcag atgtcg 16

<210> 51

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 51

ctttagggca gatgtc 16

<210> 52

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 52

gtagactgag cttggt 16

<210> 53

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 53

aggtagaggt tccctg 16

<210> 54

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 54

gggacaaaag ctctcg 16

<210> 55

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 55

ggcatatctc tcccag 16

<210> 56

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 56

aggcatatct ctccca 16

<210> 57

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 57

aaatatcctc gaaggc 16

<210> 58

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 58

ccaaatatcc tcgaag 16

<210> 59

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 59

tccaaatatc ctcgaa 16

<210> 60

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 60

atgcatccaa atatcc 16

<210> 61

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 61

ttgcagatgc ccttct 16

<210> 62

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 62

atccatccct tctgag 16

<210> 63

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 63

gggcatggcg acctca 16

<210> 64

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 64

actcatgttt gcccag 16

<210> 65

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 65

ggtctagcag ctcatc 16

<210> 66

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 66

cgcaggtggt ctagca 16

<210> 67

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 67

acgcaggtgg tctagc 16

<210> 68

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 68

tgagacgcag gtggtc 16

<210> 69

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 69

ggatgctgag acgcag 16

<210> 70

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 70

gtatccacct ttgtct 16

<210> 71

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 71

gctcatgtat ccacct 16

<210> 72

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 72

gcaaatcttg ctcatg 16

<210> 73

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 73

tgcaaatctt gctcat 16

<210> 74

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 74

ttgcaaatct tgctca 16

<210> 75

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 75

agcaagttgc aaatct 16

<210> 76

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 76

gggtagcaag ttgcaa 16

<210> 77

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 77

cctaatgggt agcaag 16

<210> 78

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 78

tcctaatggg tagcaa 16

<210> 79

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 79

atcctaatgg gtagca 16

<210> 80

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 80

cattatccta atgggt 16

<210> 81

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 81

acattatcct aatggg 16

<210> 82

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 82

gacattatcc taatgg 16

<210> 83

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 83

tacataagac attatc 16

<210> 84

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 84

gcattacata agacat 16

<210> 85

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 85

ccacaggcag ggtaca 16

<210> 86

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 86

tccacaggca gggtac 16

<210> 87

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 87

ggcagattcc acaggc 16

<210> 88

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 88

cgcaatggca gattcc 16

<210> 89

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 89

gacaatcgca atggca 16

<210> 90

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 90

ggacaatcgc aatggc 16

<210> 91

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 91

tggacaatcg caatgg 16

<210> 92

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 92

agccatgtca ccagtc 16

<210> 93

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 93

tggaagccat gtcacc 16

<210> 94

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 94

ctggaagcca tgtcac 16

<210> 95

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 95

ggcatatctg gaagcc 16

<210> 96

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 96

gggcatatct ggaagc 16

<210> 97

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 97

agcactcgag tgaaca 16

<210> 98

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 98

gcatttggga cctgga 16

<210> 99

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 99

ggcatttggg acctgg 16

<210> 100

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 100

tggcatttgg gacctg 16

<210> 101

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 101

gctcactggc atttgg 16

<210> 102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 102

gttcaggctg gacctg 16

<210> 103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 103

aggtacttta ttgccc 16

<210> 104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 104

agcaggtact ttattg 16

<210> 105

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 105

aactttagca cctctg 16

<210> 106

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 106

gaaactttag cacctc 16

<210> 107

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 107

ggaaacttta gcacct 16

<210> 108

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 108

ctgcacaaag atggga 16

<210> 109

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 109

agctgcacaa agatgg 16

<210> 110

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 110

agcaatgcgg aggtag 16

<210> 111

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 111

accaactcag ctcaga 16

<210> 112

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 112

aaccaactca gctcag 16

<210> 113

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 113

tcctagcttt tcataa 16

<210> 114

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 114

tgctggaccg ctgcac 16

<210> 115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 115

gagttaagtg ctggac 16

<210> 116

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 116

gtattagagt taagtg 16

<210> 117

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 117

tgtattagag ttaagt 16

<210> 118

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 118

tgatgtatta gagtta 16

<210> 119

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 119

gctgatgtat tagagt 16

<210> 120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 120

tgaattaacg catgct 16

<210> 121

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 121

ctgaattaac gcatgc 16

<210> 122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 122

agtaagggac cctctg 16

<210> 123

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 123

cagtaaggga ccctct 16

<210> 124

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 124

tcagtaaggg accctc 16

<210> 125

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 125

agtcagtaag ggaccc 16

<210> 126

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 126

attaataggg ccacga 16

<210> 127

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 127

ccattaatag ggccac 16

<210> 128

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 128

accattaata gggcca 16

<210> 129

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 129

gaacagtctg accatt 16

<210> 130

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 130

tggaacagtc tgacca 16

<210> 131

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 131

ctggaacagt ctgacc 16

<210> 132

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 132

tgctggaaca gtctga 16

<210> 133

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 133

cctcatgctg gaacag 16

<210> 134

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 134

tcattctaag aacctc 16

<210> 135

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 135

acccatccaa acacct 16

<210> 136

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 136

acacatgggc cagcct 16

<210> 137

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 137

caagatcaca catggg 16

<210> 138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 138

gggacgaact gcaccc 16

<210> 139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 139

tatcatcttt gcagac 16

<210> 140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 140

gtttttagta gtcaag 16

<210> 141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 141

cgtttttagt agtcaa 16

<210> 142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 142

tatcatcttg ttaccc 16

<210> 143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 143

gattatcatc ttgtta 16

<210> 144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 144

tagattatca tcttgt 16

<210> 145

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 145

gtagattatc atcttg 16

<210> 146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 146

agtagattat catctt 16

<210> 147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 147

gtgaaaaagg tgttct 16

<210> 148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 148

tagttaggtg aaaaag 16

<210> 149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 149

ttattttagt taggtg 16

<210> 150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 150

cattatttta gttagg 16

<210> 151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 151

ctactaacat ctcact 16

<210> 152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 152

tctactaaca tctcac 16

<210> 153

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 153

ttattctact aacatc 16

<210> 154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 154

gcttattcta ctaaca 16

<210> 155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 155

ggcttattct actaac 16

<210> 156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 156

ggtgaatgcc ctgcac 16

<210> 157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 157

ttcaagttgt gtgctc 16

<210> 158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 158

gggagaaact cactga 16

<210> 159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 159

tgctacttgc cccagc 16

<210> 160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 160

cacaatgcta cttgcc 16

<210> 161

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 161

cccaatggca gggctt 16

<210> 162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 162

tgctcctacc caatgg 16

<210> 163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 163

gacttttatt gttgct 16

<210> 164

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 164

ttctatacca gagtga 16

<210> 165

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 165

tttctatacc agagtg 16

<210> 166

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 166

gtagatggcc ttaatg 16

<210> 167

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 167

tacatccacg acttcg 16

<210> 168

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 168

ttacatccac gacttc 16

<210> 169

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 169

ggaacattca gggttt 16

<210> 170

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 170

attacttggg tgcagg 16

<210> 171

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 171

gcagattact tgggtg 16

<210> 172

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 172

tgcaggacag gttcct 16

<210> 173

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 173

cacactgggt caccac 16

<210> 174

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 174

agtcacactg ggtcac 16

<210> 175

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 175

ggtatatgtt cccagg 16

<210> 176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 176

tataaccaca gcctgg 16

<210> 177

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 177

ctgactatat aaccac 16

<210> 178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 178

atcttagtgg ctgggt 16

<210> 179

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 179

cttactatgg tagagt 16

<210> 180

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 180

tcttactatg gtagag 16

<210> 181

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 181

tgcattgcat agcctt 16

<210> 182

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 182

ttgcattgca tagcct 16

<210> 183

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 183

tgcttataaa gcacac 16

<210> 184

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 184

ggaataagcc tccacc 16

<210> 185

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 185

gaaatctgat tgcttc 16

<210> 186

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 186

tacttatctg ctcact 16

<210> 187

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 187

tctcttagtg tcccca 16

<210> 188

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 188

atctcttagt gtcccc 16

<210> 189

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 189

tcacattcat gcttgc 16

<210> 190

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 190

gataacctca cattca 16

<210> 191

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 191

gagctaggtg cttcac 16

<210> 192

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 192

ataacaactg aaccac 16

<210> 193

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 193

gttattagcc aaatgc 16

<210> 194

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 194

ggagacttgg caaggt 16

<210> 195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 195

attcatgaca gccctt 16

<210> 196

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 196

atcgattttt cagagt 16

<210> 197

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 197

acaaacatcg attttt 16

<210> 198

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 198

ctctttaatg acctcg 16

<210> 199

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 199

gtcagaggca ctcaca 16

<210> 200

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 200

agctattatc tcccac 16

<210> 201

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 201

agtttctggg cttgca 16

<210> 202

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 202

ggcaatcaca agagac 16

<210> 203

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 203

agaggaagcc caatca 16

<210> 204

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 204

cagaggaagc ccaatc 16

<210> 205

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 205

tagaaattgc agtgcc 16

<210> 206

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 206

tcctatccat atattg 16

<210> 207

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 207

gcaattctag acatgg 16

<210> 208

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 208

aggacttaca ccaaga 16

<210> 209

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 209

ttcctaataa gagccc 16

<210> 210

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 210

gtcaaacatc ttccta 16

<210> 211

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 211

aaaactgtag gatagg 16

<210> 212

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 212

gttacatcca taaaac 16

<210> 213

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 213

agagaatgtt acatcc 16

<210> 214

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 214

aaagattaat cagggc 16

<210> 215

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 215

gtatttacct ggaggc 16

<210> 216

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 216

ggcctatgat tttcag 16

<210> 217

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 217

atacttttgg caaggc 16

<210> 218

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 218

aatacttttg gcaagg 16

<210> 219

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 219

tgcttacatc cacgac 16

<210> 220

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 220

catcatgttg gtctcg 16

<210> 221

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 221

gattacttgg gtgcag 16

<210> 222

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 222

cagattactt gggtgc 16

<210> 223

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 223

tttaatggtg ttttgg 16

<210> 224

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 224

tcaaatgccg gtattc 16

<210> 225

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 225

gtgaacttca acttcc 16

<210> 226

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 226

ctatataacc acagcc 16

<210> 227

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 227

gactatataa ccacag 16

<210> 228

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 228

aatcatctta gtggct 16

<210> 229

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 229

tactatggta gagtgg 16

<210> 230

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 230

gtacatggtc tgcaaa 16

<210> 231

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 231

tgtacatggt ctgcaa 16

<210> 232

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 232

gcatgcattg cattgc 16

<210> 233

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 233

accaatcctg ttagac 16

<210> 234

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 234

ggagacacca agcacc 16

<210> 235

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 235

gcactaagtg ttagaa 16

<210> 236

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 236

gcttacttat ctgctc 16

<210> 237

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 237

ggagatccat cctgca 16

<210> 238

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 238

catctcttag tgtccc 16

<210> 239

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 239

tcctaatgtc ctcaac 16

<210> 240

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 240

aagataacct cacatt 16

<210> 241

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 241

caagataacc tcacat 16

<210> 242

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 242

tataacaact gaacca 16

<210> 243

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 243

gctttaaagc aggaca 16

<210> 244

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 244

aaaattgtgg gtttag 16

<210> 245

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 245

atcatttgga ccatag 16

<210> 246

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 246

acatcgattt ttcaga 16

<210> 247

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 247

caaacatcga tttttc 16

<210> 248

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 248

gctttacaag ctggtc 16

<210> 249

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 249

atctatgttc tcctag 16

<210> 250

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 250

acctaaaatg ctcacc 16

<210> 251

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 251

ccagactaca tgccac 16

<210> 252

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 252

tctactaggc atctct 16

<210> 253

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 253

ttctactagg catctc 16

<210> 254

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 254

tcagaggaag cccaat 16

<210> 255

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 255

gaaattgcag tgccct 16

<210> 256

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 256

gccaacctat cactga 16

<210> 257

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 257

agacatggcc aaccta 16

<210> 258

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 258

tgaaataagg acttac 16

<210> 259

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 259

cctaataaga gcccca 16

<210> 260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 260

gaaatctgtc agagca 16

<210> 261

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 261

tgtaggatag gactag 16

<210> 262

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 262

gaatgttaca tccata 16

<210> 263

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 263

gagaatgtta catcca 16

<210> 264

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 264

gtgataaatc tgcaag 16

<210> 265

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 265

agattaatca gggcca 16

<210> 266

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 266

aagattaatc agggcc 16

<210> 267

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 267

ggtcacatgt gagccc 16

<210> 268

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 268

cacttctggt tcaaga 16

<210> 269

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 269

ccaatctgat gacttc 16

<210> 270

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 270

aagtatttac ctggag 16

<210> 271

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 271

cactcaaaga gactca 16

<210> 272

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 272

gcctatgatt ttcagg 16

<210> 273

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 273

cactactgcc ctcttc 16

<210> 274

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 274

tgctgggctg atgtca 16

<210> 275

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 275

ggcatttggg acctga 16

<210> 276

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 276

gccccctcg gaccat 16

<210> 277

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 277

cctcagtgtc tcggcc 16

<210> 278

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 278

aatcggctcg ggtcct 16

<210> 279

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 279

gacaagctcc agccgc 16

<210> 280

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 280

cgctcaggca gcgggt 16

<210> 281

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 281

ctccagcggg ataccg 16

<210> 282

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 282

ggccttccgc acaaga 16

<210> 283

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 283

tggatggaag atgcca 16

<210> 284

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 284

gagaccctgt cggagg 16

<210> 285

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 285

gatgagctgg tggaca 16

<210> 286

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 286

gagagatgcc tatttt 16

<210> 287

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 287

gaccgaaagt cagaca 16

<210> 288

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 288

gttttggcat caatga 16

<210> 289

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 289

gacttgactt tagggc 16

<210> 290

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 290

cgagagaagg tagagg 16

<210> 291

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 291

ctcgaaggca tatctc 16

<210> 292

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 292

gggcctgttg cagatg 16

<210> 293

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 293

ggcatggcga cctcag 16

<210> 294

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 294

agccaaggca gccgac 16

<210> 295

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 295

gcgagcctgg gcgaga 16

<210> 296

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 296

ctcatgtatc cacctt 16

<210> 297

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 297

gggcagcatt acataa 16

<210> 298

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 298

aagccatgtc accagt 16

<210> 299

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 299

actcgagtga acacct 16

<210> 300

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 300

gcctgttggc tgctca 16

<210> 301

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 301

ctgctggaca gccctt 16

<210> 302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 302

ctttattgcc caagaa 16

<210> 303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 303

cagactcttc tctagt 16

<210> 304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 304

aatctgctag actcgc 16

<210> 305

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 305

cagcaatgcg gaggta 16

<210> 306

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 306

gaaaggttgc ttccta 16

<210> 307

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 307

gtgctggacc gctgca 16

<210> 308

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 308

aacgcatgct gatgta 16

<210> 309

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 309

gcttcctggt gtcatt 16

<210> 310

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 310

gccacgaaac agtcag 16

<210> 311

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 311

catgctggaa cagtct 16

<210> 312

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 312

aaggccccca cccatc 16

<210> 313

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 313

tgggccagcc tacccc 16

<210> 314

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 314

ggaagtggga tcatgc 16

<210> 315

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 315

gttatcatct ttgcag 16

<210> 316

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 316

cttgttaccc ccgcca 16

<210> 317

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 317

tctcactgat tcacat 16

<210> 318

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 318

ccctgcacac tagatt 16

<210> 319

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 319

gaggcggaag ctcctg 16

<210> 320

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 320

caggttcaag ttgtgt 16

<210> 321

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 321

aaatgtacgg aatctc 16

<210> 322

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 322

gtgtaaacat ttgtcc 16

<210> 323

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 323

agctttggtg tagatg 16

<210> 324

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 324

tactatggga gccaca 16

<210> 325

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 325

tgaaattgta actgcc 16

<210> 326

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 326

tagatcggtg ctgttc 16

<210> 327

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 327

gttataggcg agagca 16

<210> 328

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 328

tatataacca cagcct 16

<210> 329

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 329

ataagagctg tctcct 16

<210> 330

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 330

ctagtaaatg cttgtc 16

<210> 331

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 331

ctaatatttc tacagc 16

<210> 332

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 332

ctcttagtgt ccccat 16

<210> 333

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 333

ttccatcaca aggcct 16

<210> 334

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 334

tccataatgc acaaga 16

<210> 335

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 335

tgtagctggt ttgtgg 16

<210> 336

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 336

aacagctaca tcaggc 16

<210> 337

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 337

ggcattgcac atagac 16

<210> 338

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 338

gtaagcaatg cagcca 16

<210> 339

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 339

ttagaaattg cagtgc 16

<210> 340

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 340

aggtattaaa ctgcca 16

<210> 341

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 341

gtcctaagag cactca 16

<210> 342

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 342

gataaatctg caagag 16

<210> 343

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 343

gggacttaca ctgaaa 16

<210> 344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 344

gtcaacgcag actgct 16

<210> 345

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 345

cgccccctc ggacca 16

<210> 346

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 346

gcctcagtgt ctcggc 16

<210> 347

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 347

gaatcggctc gggtcc 16

<210> 348

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 348

ggacaagctc cagccg 16

<210> 349

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 349

tcgctcaggc agcggg 16

<210> 350

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 350

gctccagcgg gatacc 16

<210> 351

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 351

tggccttccg cacaag 16

<210> 352

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 352

taagttgaag gatgga 16

<210> 353

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 353

agagaccctg tcggag 16

<210> 354

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 354

agatgagctg gtggac 16

<210> 355

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 355

aagagagatg cctatt 16

<210> 356

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 356

ggaccgaaag tcagac 16

<210> 357

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 357

gttgttttgg catcaa 16

<210> 358

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 358

ggacttgact ttaggg 16

<210> 359

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 359

tcgagagaag gtagag 16

<210> 360

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 360

cctcgaaggc atatct 16

<210> 361

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 361

gatgacttca ggcctg 16

<210> 362

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 362

tgggcatggc gacctc 16

<210> 363

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 363

cagccaaggc agccga 16

<210> 364

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 364

agcgagcctg ggcgag 16

<210> 365

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 365

tgctcatgta tccacc 16

<210> 366

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 366

agggcagcat tacata 16

<210> 367

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 367

tatctggaag ccatgt 16

<210> 368

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 368

cactcgagtg aacacc 16

<210> 369

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 369

ggcctgttgg ctgctc 16

<210> 370

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 370

gtctctgctg gacagc 16

<210> 371

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 371

gtactttatt gcccaa 16

<210> 372

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 372

gactcacaga ctcttc 16

<210> 373

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 373

gaatctgcta gactcg 16

<210> 374

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 374

acagcaatgc ggaggt 16

<210> 375

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 375

cgaaaggttg cttcct 16

<210> 376

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 376

agtgctggac cgctgc 16

<210> 377

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 377

taacgcatgc tgatgt 16

<210> 378

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 378

ggcttcctgg tgtcat 16

<210> 379

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 379

ggccacgaaa cagtca 16

<210> 380

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 380

tcatgctgga acagtc 16

<210> 381

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 381

tcacaaggcc cccacc 16

<210> 382

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 382

atgggccagc ctaccc 16

<210> 383

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 383

cgaactgcac cccttc 16

<210> 384

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 384

ggttatcatc tttgca 16

<210> 385

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 385

tcttgttacc cccgcc 16

<210> 386

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 386

atctcactga ttcaca 16

<210> 387

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 387

gccctgcaca ctagat 16

<210> 388

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 388

ggaggcggaa gctcct 16

<210> 389

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 389

gccaggttca agttgt 16

<210> 390

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 390

caaatgtacg gaatct 16

<210> 391

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 391

tactttaggc tcctgg 16

<210> 392

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 392

agcattagag ctttgg 16

<210> 393

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 393

tctactatgg gagcca 16

<210> 394

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 394

ggacaggttc cttgga 16

<210> 395

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 395

ctagatcggt gctgtt 16

<210> 396

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 396

agttataggc gagagc 16

<210> 397

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 397

actatataac cacagc 16

<210> 398

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 398

gacaataaga gctgtc 16

<210> 399

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 399

gctagtaaat gcttgt 16

<210> 400

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 400

ccaactttta gtatta 16

<210> 401

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 401

agccatctct tagtgt 16

<210> 402

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 402

tctgatgtcg aagagg 16

<210> 403

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 403

tcccatgtgg cagtac 16

<210> 404

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 404

tccaaatgcc caactc 16

<210> 405

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 405

gcaaataatg tgcaca 16

<210> 406

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 406

gggcattgca cataga 16

<210> 407

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 407

gtagtaagca atgcag 16

<210> 408

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 408

cttagaaatt gcagtg 16

<210> 409

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 409

attttaacag ctcagg 16

<210> 410

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 410

tatgacattt cagagt 16

<210> 411

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 411

agtacaagcg cagcct 16

<210> 412

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 412

acaaggacaa gcccac 16

<210> 413

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 413

gaagtagcgg catccc 16

<210> 414

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 414

ccgcccccct cggacc 16

<210> 415

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 415

tgcctcagtg tctcgg 16

<210> 416

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 416

ggaatcggct cgggtc 16

<210> 417

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 417

aaggacaagc tccagc 16

<210> 418

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 418

ctcgctcagg cagcgg 16

<210> 419

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 419

tgctccagcg ggatac 16

<210> 420

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 420

ctggccttcc gcacaa 16

<210> 421

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 421

cttaagttga aggatg 16

<210> 422

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 422

cagagaccct gtcgga 16

<210> 423

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 423

cggagatgag ctggtg 16

<210> 424

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 424

taagagagat gcctat 16

<210> 425

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 425

tggaccgaaa gtcaga 16

<210> 426

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 426

ggttgttttg gcatca 16

<210> 427

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 427

tggacttgac tttagg 16

<210> 428

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 428

ctcgagagaa ggtaga 16

<210> 429

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 429

tcctcgaagg catatc 16

<210> 430

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 430

ggatgacttc aggcct 16

<210> 431

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 431

ctgggcatgg cgacct 16

<210> 432

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 432

acagccaagg cagccg 16

<210> 433

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 433

tagcgagcct gggcga 16

<210> 434

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 434

caagttgcaa atcttg 16

<210> 435

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 435

cagggcagca ttacat 16

<210> 436

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 436

tcgggcatat ctggaa 16

<210> 437

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 437

gcactcgagt gaacac 16

<210> 438

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 438

aggcctgttg gctgct 16

<210> 439

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 439

ttggtctctg ctggac 16

<210> 440

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 440

ggtactttat tgccca 16

<210> 441

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 441

gtgactcaca gactct 16

<210> 442

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 442

agaatctgct agactc 16

<210> 443

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 443

cacagcaatg cggagg 16

<210> 444

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 444

gcgaaaggtt gcttcc 16

<210> 445

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 445

aagtgctgga ccgctg 16

<210> 446

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 446

ttaacgcatg ctgatg 16

<210> 447

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 447

gggcttcctg gtgtca 16

<210> 448

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 448

gggccacgaa acagtc 16

<210> 449

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 449

ctcatgctgg aacagt 16

<210> 450

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 450

atcacaaggc ccccac 16

<210> 451

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 451

catgggccag cctacc 16

<210> 452

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 452

acgaactgca cccctt 16

<210> 453

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 453

aggttatcat ctttgc 16

<210> 454

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 454

atcttgttac ccccgc 16

<210> 455

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 455

catctcactg attcac 16

<210> 456

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 456

tgccctgcac actaga 16

<210> 457

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 457

gaggaggcgg aagctc 16

<210> 458

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 458

agccaggttc aagttg 16

<210> 459

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 459

tcaaatgtac ggaatc 16

<210> 460

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 460

gtactttagg ctcctg 16

<210> 461

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 461

acatatcagc attaga 16

<210> 462

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 462

gtctactatg ggagcc 16

<210> 463

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 463

gaagatgcat agagga 16

<210> 464

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 464

tcacactggg tcacca 16

<210> 465

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 465

ggcaatcagg gaggca 16

<210> 466

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 466

tgactatata accaca 16

<210> 467

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 467

cccaattgcc actagg 16

<210> 468

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 468

tctttaccaa gaccgc 16

<210> 469

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 469

gacaaattca tcaacc 16

<210> 470

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 470

ctgtatccaa aaggcc 16

<210> 471

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 471

atacatagca gagcca 16

<210> 472

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 472

caccctatcg ctccca 16

<210> 473

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 473

agttatgtct gactca 16

<210> 474

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 474

aatatacccc acagca 16

<210> 475

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 475

gtgcatgtgt ggcttg 16

<210> 476

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 476

tgtagtaagc aatgca 16

<210> 477

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 477

catatattgc ggatga 16

<210> 478

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 478

gttattttaa cagctc 16

<210> 479

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 479

ataaggactt acacca 16

<210> 480

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 480

cagcatgcaa ccaccc 16

<210> 481

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 481

tgggatgcta ggacaa 16

<210> 482

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 482

ggaagtagcg gcatcc 16

<210> 483

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 483

cattcccagc gcgacg 16

<210> 484

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 484

taccctgcct cagtgt 16

<210> 485

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 485

tcgggaatcg gctcgg 16

<210> 486

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 486

cgaaggacaa gctcca 16

<210> 487

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 487

gctcgctcag gcagcg 16

<210> 488

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 488

ctgctccagc gggata 16

<210> 489

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 489

cctggccttc cgcaca 16

<210> 490

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 490

gcttaagttg aaggat 16

<210> 491

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 491

gcagagaccc tgtcgg 16

<210> 492

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 492

ccggagatga gctggt 16

<210> 493

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 493

gtaagagaga tgccta 16

<210> 494

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 494

ttggaccgaa agtcag 16

<210> 495

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 495

tggttgtttt ggcatc 16

<210> 496

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 496

gtggacttga ctttag 16

<210> 497

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 497

tctcgagaga aggtag 16

<210> 498

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 498

atcctcgaag gcatat 16

<210> 499

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 499

tgaggatgac ttcagg 16

<210> 500

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 500

gctgggcatg gcgacc 16

<210> 501

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 501

tagcagctca tctccc 16

<210> 502

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 502

gtagcgagcc tgggcg 16

<210> 503

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 503

tagcaagttg caaatc 16

<210> 504

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 504

acagggcagc attaca 16

<210> 505

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 505

cgtcgggcat atctgg 16

<210> 506

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 506

cagcactcga gtgaac 16

<210> 507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 507

gaggcctgtt ggctgc 16

<210> 508

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 508

gaggatggac cgcggg 16

<210> 509

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 509

gcaggtactt tattgc 16

<210> 510

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 510

agtgactcac agactc 16

<210> 511

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 511

aagaatctgc tagact 16

<210> 512

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 512

acacagcaat gcggag 16

<210> 513

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 513

ggcgaaaggt tgcttc 16

<210> 514

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 514

taagtgctgg accgct 16

<210> 515

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 515

attaacgcat gctgat 16

<210> 516

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 516

tgggcttcct ggtgtc 16

<210> 517

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 517

agggccacga aacagt 16

<210> 518

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 518

acctcatgct ggaaca 16

<210> 519

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 519

catcacaagg ccccca 16

<210> 520

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 520

acatgggcca gcctac 16

<210> 521

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 521

gacgaactgc acccct 16

<210> 522

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 522

tcaaggttat catctt 16

<210> 523

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 523

catcttgtta cccccg 16

<210> 524

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 524

ctaacatctc actgat 16

<210> 525

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 525

atgccctgca cactag 16

<210> 526

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 526

agaggaggcg gaagct 16

<210> 527

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 527

aagccaggtt caagtt 16

<210> 528

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 528

attaggacaa gattca 16

<210> 529

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 529

tgtactttag gctcct 16

<210> 530

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 530

aacatatcag cattag 16

<210> 531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 531

caaggatgcc accaac 16

<210> 532

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 532

tcattatgga agatgc 16

<210> 533

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 533

ttaacaaccc tgtcag 16

<210> 534

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 534

gtaactggta gctcct 16

<210> 535

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 535

acccatactg cacccc 16

<210> 536

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 536

gcctatccca attgcc 16

<210> 537

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 537

gtctttacca agaccg 16

<210> 538

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 538

aacgacaaat tcatca 16

<210> 539

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 539

tgcaatcccc ctgtat 16

<210> 540

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 540

aatacatagc agagcc 16

<210> 541

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 541

tgtcatggtt gcctca 16

<210> 542

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 542

ataaggagtt atgtct 16

<210> 543

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 543

gaatataccc cacagc 16

<210> 544

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 544

gttacaggtg catgtg 16

<210> 545

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 545

agtcatctgg agtcac 16

<210> 546

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 546

tcagacaacc cactga 16

<210> 547

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 547

aggaatctga atccta 16

<210> 548

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 548

gataatttcc tagagc 16

<210> 549

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 549

gaaataagtg ctcagg 16

<210> 550

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 550

ctccaatctg atgact 16

<210> 551

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 551

gaattcagga agtagc 16

<210> 552

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 552

gcattcccag cgcgac 16

<210> 553

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 553

gctctctacc ctgcct 16

<210> 554

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 554

atcgggaatc ggctcg 16

<210> 555

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 555

ccgcgaagga caagct 16

<210> 556

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 556

tgctcgctca ggcagc 16

<210> 557

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 557

tctgctccag cgggat 16

<210> 558

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 558

ctcctggcct tccgca 16

<210> 559

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 559

ttgcttaagt tgaagg 16

<210> 560

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 560

tgcagagacc ctgtcg 16

<210> 561

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 561

gccggagatg agctgg 16

<210> 562

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 562

ggtaagagag atgcct 16

<210> 563

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 563

tttggaccga aagtca 16

<210> 564

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 564

atggttgttt tggcat 16

<210> 565

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 565

cgtggacttg acttta 16

<210> 566

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 566

ctctcgagag aaggta 16

<210> 567

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 567

tatcctcgaa ggcata 16

<210> 568

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 568

ttctgaggat gacttc 16

<210> 569

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 569

ttgcccagct gggcat 16

<210> 570

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 570

ctagcagctc atctcc 16

<210> 571

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 571

tgtagcgagc ctgggc 16

<210> 572

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 572

gtagcaagtt gcaaat 16

<210> 573

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 573

tacagggcag cattac 16

<210> 574

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 574

caaccacagg acatcg 16

<210> 575

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 575

tcagcactcg agtgaa 16

<210> 576

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 576

ggaggcctgt tggctg 16

<210> 577

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 577

tgaggatgga ccgcgg 16

<210> 578

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 578

accagcaggt acttta 16

<210> 579

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 579

aagtgactca cagact 16

<210> 580

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 580

aaagaatctg ctagac 16

<210> 581

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 581

tacacagcaa tgcgga 16

<210> 582

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 582

aggcgaaagg ttgctt 16

<210> 583

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 583

ttaagtgctg gaccgc 16

<210> 584

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 584

aattaacgca tgctga 16

<210> 585

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 585

ggaccctctg cactgg 16

<210> 586

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 586

tagggccacg aaacag 16

<210> 587

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 587

aacctcatgc tggaac 16

<210> 588

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 588

ccatcacaag gccccc 16

<210> 589

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 589

cacatgggcc agccta 16

<210> 590

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 590

ggacgaactg cacccc 16

<210> 591

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 591

gtcaaggtta tcatct 16

<210> 592

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 592

tcatcttgtt accccc 16

<210> 593

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 593

tactaacatc tcactg 16

<210> 594

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 594

aatgccctgc acacta 16

<210> 595

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 595

gagaggaggc ggaagc 16

<210> 596

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 596

taagccaggt tcaagt 16

<210> 597

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 597

tttcattagg acaaga 16

<210> 598

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 598

gtgtacttta ggctcc 16

<210> 599

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 599

gaacatatca gcatta 16

<210> 600

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 600

gtaatacttt tggcaa 16

<210> 601

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 601

ggtattacaa attatc 16

<210> 602

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 602

cttaacaacc ctgtca 16

<210> 603

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 603

agtaactggt agctcc 16

<210> 604

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 604

ctaataccca tactgc 16

<210> 605

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 605

aactttgcag cctatc 16

<210> 606

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 606

agaactaagg caaatc 16

<210> 607

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 607

gtcttggcca acgaca 16

<210> 608

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 608

caggatgcaa tccccc 16

<210> 609

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 609

gccaatacat agcaga 16

<210> 610

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 610

gtccatgaaa tccagg 16

<210> 611

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 611

tctcttaggg cacctc 16

<210> 612

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 612

tgaatatacc ccacag 16

<210> 613

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 613

agctctagga gtcccc 16

<210> 614

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 614

ccagattgag tctcct 16

<210> 615

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 615

aatcaagtgc cctcca 16

<210> 616

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 616

tgtagctgtg tggtgg 16

<210> 617

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 617

taccatgatc aggtca 16

<210> 618

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 618

gtaaagatgt gagtga 16

<210> 619

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 619

gtttacaaaa gctgcc 16

<210> 620

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 620

tgaactccgg ctcagt 16

<210> 621

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 621

gggcattccc agcgcg 16

<210> 622

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 622

cgctctctac cctgcc 16

<210> 623

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 623

gatcgggaat cggctc 16

<210> 624

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 624

cccgcgaagg acaagc 16

<210> 625

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 625

gtcgcggagg aggtgc 16

<210> 626

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 626

gtctgctcca gcggga 16

<210> 627

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 627

actcctggcc ttccgc 16

<210> 628

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 628

cttgcttaag ttgaag 16

<210> 629

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 629

ttgcagagac cctgtc 16

<210> 630

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 630

tgccggagat gagctg 16

<210> 631

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 631

tggtaagaga gatgcc 16

<210> 632

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 632

ctttggaccg aaagtc 16

<210> 633

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 633

gatggttgtt ttggca 16

<210> 634

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 634

acatgaagaa agttcg 16

<210> 635

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 635

gctctcgaga gaaggt 16

<210> 636

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 636

atatcctcga aggcat 16

<210> 637

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 637

cccttctgag gatgac 16

<210> 638

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 638

gtttgcccag ctgggc 16

<210> 639

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 639

gtctagcagc tcatct 16

<210> 640

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 640

ctgtagcgag cctggg 16

<210> 641

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 641

ggtagcaagt tgcaaa 16

<210> 642

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 642

gtacagggca gcatta 16

<210> 643

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 643

gcaaccacag gacatc 16

<210> 644

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 644

atcagcactc gagtga 16

<210> 645

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 645

gggaggcctg ttggct 16

<210> 646

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 646

ctgaggatgg accgcg 16

<210> 647

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 647

caccagcagg tacttt 16

<210> 648

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 648

caagtgactc acagac 16

<210> 649

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 649

tgaaagaatc tgctag 16

<210> 650

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 650

ctacacagca atgcgg 16

<210> 651

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 651

caggcgaaag gttgct 16

<210> 652

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 652

gttaagtgct ggaccg 16

<210> 653

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 653

gaattaacgc atgctg 16

<210> 654

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 654

gggaccctct gcactg 16

<210> 655

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 655

atagggccac gaaaca 16

<210> 656

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 656

gaacctcatg ctggaa 16

<210> 657

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 657

cccatcacaa ggcccc 16

<210> 658

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 658

tcacacatgg gccagc 16

<210> 659

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 659

ctgacaggca gtgtcg 16

<210> 660

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 660

agtcaaggtt atcatc 16

<210> 661

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 661

atcatcttgt tacccc 16

<210> 662

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 662

attctactaa catctc 16

<210> 663

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 663

gaatgccctg cacact 16

<210> 664

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 664

gctccagtgg agagga 16

<210> 665

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 665

ataagccagg ttcaag 16

<210> 666

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 666

gtgagaaaca aaccct 16

<210> 667

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 667

tctataccag agtgag 16

<210> 668

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 668

aggaatgagt ctccca 16

<210> 669

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 669

ggtaatactt ttggca 16

<210> 670

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 670

cgcttatgaa agcatc 16

<210> 671

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 671

cccttaacaa ccctgt 16

<210> 672

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 672

tttgattgtg cagaca 16

<210> 673

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 673

tcctaatacc catact 16

<210> 674

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 674

acaaactttg cagcct 16

<210> 675

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 675

gttagaacta aggcaa 16

<210> 676

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 676

gagcagataa atacac 16

<210> 677

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 677

tggtatctcg cttcct 16

<210> 678

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 678

taaagccacg cagcca 16

<210> 679

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 679

ccagatgcag gacccc 16

<210> 680

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 680

aaactaatgc acctgg 16

<210> 681

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 681

ctgaatatac cccaca 16

<210> 682

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 682

agctgctatg tgaggc 16

<210> 683

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 683

tcagtaacca gattga 16

<210> 684

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 684

tttaatcaag tgccct 16

<210> 685

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 685

caggatgtag ctgtgt 16

<210> 686

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 686

taagatccca tcttac 16

<210> 687

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 687

aaagtaaaca cccacc 16

<210> 688

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 688

gcttacaaca ctaccc 16

<210> 689

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 689

gtaatgggag ccaggc 16

<210> 690

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 690

agggcattcc cagcgc 16

<210> 691

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 691

gcgctctcta ccctgc 16

<210> 692

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 692

ggatcgggaa tcggct 16

<210> 693

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 693

gcccgcgaag gacaag 16

<210> 694

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 694

cgtcgcggag gaggtg 16

<210> 695

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 695

aggacctgca gagtct 16

<210> 696

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 696

cgactcctgg ccttcc 16

<210> 697

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 697

acttgcttaa gttgaa 16

<210> 698

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 698

gggaggcatt tgcaga 16

<210> 699

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 699

ttgccggaga tgagct 16

<210> 700

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 700

tctggtaaga gagatg 16

<210> 701

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 701

tctttggacc gaaagt 16

<210> 702

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 702

tgatggttgt tttggc 16

<210> 703

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 703

gtccacatga agaaag 16

<210> 704

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 704

agctctcgag agaagg 16

<210> 705

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 705

aatatcctcg aaggca 16

<210> 706

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 706

gatccatccc ttctga 16

<210> 707

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 707

tgtttgccca gctggg 16

<210> 708

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 708

gacgcaggtg gtctag 16

<210> 709

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 709

gctgtagcga gcctgg 16

<210> 710

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 710

tgggtagcaa gttgca 16

<210> 711

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 711

ggtacagggc agcatt 16

<210> 712

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 712

tgcaaccaca ggacat 16

<210> 713

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 713

catcagcact cgagtg 16

<210> 714

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 714

ctcaggtgtg catggg 16

<210> 715

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 715

cctgaggatg gaccgc 16

<210> 716

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 716

agcaccagca ggtact 16

<210> 717

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 717

tcaagtgact cacaga 16

<210> 718

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 718

cacctctgaa agaatc 16

<210> 719

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 719

actacacagc aatgcg 16

<210> 720

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 720

acaggcgaaa ggttgc 16

<210> 721

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 721

agttaagtgc tggacc 16

<210> 722

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 722

gctgaattaa cgcatg 16

<210> 723

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 723

agggaccctc tgcact 16

<210> 724

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 724

aatagggcca cgaaac 16

<210> 725

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 725

agaacctcat gctgga 16

<210> 726

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 726

ccccatcaca aggccc 16

<210> 727

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 727

atcacacatg ggccag 16

<210> 728

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 728

cctgacaggc agtgtc 16

<210> 729

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 729

tagtcaaggt tatcat 16

<210> 730

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 730

ttatcatctt gttacc 16

<210> 731

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 731

cttattctac taacat 16

<210> 732

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 732

tgaatgccct gcacac 16

<210> 733

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 733

tgctccagtg gagagg 16

<210> 734

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 734

gtccctgcag aaaata 16

<210> 735

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 735

agcataccac acccca 16

<210> 736

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 736

ggacatgctc agcagc 16

<210> 737

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 737

tgctgtaggc ctcagc 16

<210> 738

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 738

tggtaatact tttggc 16

<210> 739

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 739

gtaaatggag tccttc 16

<210> 740

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 740

cataatcccc ttaaca 16

<210> 741

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 741

ttaaccatca aggaca 16

<210> 742

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 742

tcttagtggc tgggta 16

<210> 743

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 743

cctaacaaac tttgca 16

<210> 744

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 744

actaagtgtt agaact 16

<210> 745

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 745

ctgcagtatc cctagc 16

<210> 746

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 746

tcccatcggt catttc 16

<210> 747

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 747

gaaaccacta tcatca 16

<210> 748

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 748

gtaataggcc aagtcc 16

<210> 749

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 749

caaactaatg cacctg 16

<210> 750

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 750

ccaatatcat agctga 16

<210> 751

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 751

cacaagagac tggacc 16

<210> 752

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 752

tactatggga tgagta 16

<210> 753

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 753

ttttaatcaa gtgccc 16

<210> 754

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 754

ggcaggatgt agctgt 16

<210> 755

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 755

agtcaaacat cttcct 16

<210> 756

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 756

cagactaact tactaa 16

<210> 757

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 757

agcttacaac actacc 16

<210> 758

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 758

atgctacggg ctctca 16

<210> 759

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 759

cagggcattc ccagcg 16

<210> 760

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 760

cagctccgcc cggcgc 16

<210> 761

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 761

ttaggatctg ggtcgg 16

<210> 762

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 762

agcccgcgaa ggacaa 16

<210> 763

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 763

gcgccgaaca acatgc 16

<210> 764

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 764

agaggacctg cagagt 16

<210> 765

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 765

ccgactcctg gccttc 16

<210> 766

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 766

aacttgctta agttga 16

<210> 767

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 767

cgggaggcat ttgcag 16

<210> 768

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 768

tttgccggag atgagc 16

<210> 769

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 769

ctctggtaag agagat 16

<210> 770

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 770

gtctttggac cgaaag 16

<210> 771

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 771

gagggataag gccact 16

<210> 772

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 772

gtgatggttg ttttgg 16

<210> 773

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 773

ggtgatgtcc acatga 16

<210> 774

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 774

aagctctcga gagaag 16

<210> 775

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 775

caaatatcct cgaagg 16

<210> 776

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 776

ggatccatcc cttctg 16

<210> 777

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 777

ctcatgtttg cccagc 16

<210> 778

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 778

agacgcaggt ggtcta 16

<210> 779

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 779

tgctgtagcg agcctg 16

<210> 780

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 780

atgggtagca agttgc 16

<210> 781

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 781

ttccacaggc agggta 16

<210> 782

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 782

actgcaacca caggac 16

<210> 783

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 783

acatcagcac tcgagt 16

<210> 784

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 784

ctgctcaggt gtgcat 16

<210> 785

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 785

acctgaggat ggaccg 16

<210> 786

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 786

cagcaccagc aggtac 16

<210> 787

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 787

ctcctcaagt gactca 16

<210> 788

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 788

tagcacctct gaaaga 16

<210> 789

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 789

cactacacag caatgc 16

<210> 790

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 790

cacaggcgaa aggttg 16

<210> 791

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 791

agagttaagt gctgga 16

<210> 792

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 792

agctgaatta acgcat 16

<210> 793

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 793

aagggaccct ctgcac 16

<210> 794

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 794

taatagggcc acgaaa 16

<210> 795

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 795

aagaacctca tgctgg 16

<210> 796

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 796

cccccatcac aaggcc 16

<210> 797

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 797

gatcacacat gggcca 16

<210> 798

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 798

acctgacagg cagtgt 16

<210> 799

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 799

gtagtcaagg ttatca 16

<210> 800

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 800

taagtagatt atcatc 16

<210> 801

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 801

aggcttattc tactaa 16

<210> 802

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 802

gtgaatgccc tgcaca 16

<210> 803

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 803

gtgctccagt ggagag 16

<210> 804

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 804

ggtccctgca gaaaat 16

<210> 805

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 805

aagcatacca cacccc 16

<210> 806

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 806

aatcttggga tgcaca 16

<210> 807

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 807

catcatggct tccagt 16

<210> 808

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 808

tgggatggta atactt 16

<210> 809

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 809

aagtaaatgg agtcct 16

<210> 810

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 810

ttgcataatc ccctta 16

<210> 811

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 811

ttaactagat cactga 16

<210> 812

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 812

tcctaatgcg agtccc 16

<210> 813

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 813

tgctgctggg tgcact 16

<210> 814

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 814

ggtgatgaca cagcat 16

<210> 815

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 815

gccatgtaca actttt 16

<210> 816

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 816

tacaatttgg acagag 16

<210> 817

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 817

acctatagga gtgccc 16

<210> 818

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 818

ttatttccgt taacca 16

<210> 819

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 819

agaatcatct tagtgg 16

<210> 820

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 820

cggaataagc ctccac 16

<210> 821

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 821

ggcactaagt gttaga 16

<210> 822

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 822

tctcacaagg ctggca 16

<210> 823

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 823

gccataccgg ctccct 16

<210> 824

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 824

ggccttacag aaacca 16

<210> 825

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 825

agtaataggc caagtc 16

<210> 826

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 826

acaaactaat gcacct 16

<210> 827

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 827

tccaatatca tagctg 16

<210> 828

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 828

ctactaggca tctcta 16

<210> 829

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 829

cttactatgg gatgag 16

<210> 830

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 830

taatattcag accagg 16

<210> 831

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 831

ccatgcatgg cacagt 16

<210> 832

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 832

agacaggaat ccaacc 16

<210> 833

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 833

ggacatgaca gactaa 16

<210> 834

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 834

gcagacacaa cagctt 16

<210> 835

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 835

ccatgctacg ggctct 16

<210> 836

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 836

ggccagggca ttccca 16

<210> 837

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 837

gcagctccgc ccggcg 16

<210> 838

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 838

ggttaggatc tgggtc 16

<210> 839

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 839

ggtagaagcc caggaa 16

<210> 840

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 840

cgacgcagtg caacgc 16

<210> 841

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 841

tgagaggacc tgcaga 16

<210> 842

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 842

atgttccgac tcctgg 16

<210> 843

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 843

gaacttgctt aagttg 16

<210> 844

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 844

ccgggaggca tttgca 16

<210> 845

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 845

ttttgccgga gatgag 16

<210> 846

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 846

actctggtaa gagaga 16

<210> 847

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 847

cgtctttgga ccgaaa 16

<210> 848

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 848

cggtgatggt tgtttt 16

<210> 849

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 849

tggtgatgtc cacatg 16

<210> 850

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 850

aaagctctcg agagaa 16

<210> 851

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 851

atccaaatat cctcga 16

<210> 852

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 852

aggatccatc ccttct 16

<210> 853

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 853

gactcatgtt tgccca 16

<210> 854

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 854

gagacgcagg tggtct 16

<210> 855

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 855

gtgctgtagc gagcct 16

<210> 856

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 856

aatgggtagc aagttg 16

<210> 857

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 857

attccacagg cagggt 16

<210> 858

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 858

gtcacccact gcaacc 16

<210> 859

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 859

cacatcagca ctcgag 16

<210> 860

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 860

tcctgctcag gtgtgc 16

<210> 861

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 861

gacctgagga tggacc 16

<210> 862

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 862

tcagcaccag caggta 16

<210> 863

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 863

cgcctcctca agtgac 16

<210> 864

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 864

actttagcac ctctga 16

<210> 865

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 865

gtcactacac agcaat 16

<210> 866

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 866

gcacaggcga aaggtt 16

<210> 867

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 867

tagagttaag tgctgg 16

<210> 868

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 868

cagctgaatt aacgca 16

<210> 869

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 869

taagggaccc tctgca 16

<210> 870

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 870

ttaatagggc cacgaa 16

<210> 871

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 871

taagaacctc atgctg 16

<210> 872

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 872

ccccccatca caaggc 16

<210> 873

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 873

agatcacaca tgggcc 16

<210> 874

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 874

accacctgac aggcag 16

<210> 875

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 875

agtagtcaag gttatc 16

<210> 876

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 876

tgaaaaaggt gttcta 16

<210> 877

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 877

aaggcttatt ctacta 16

<210> 878

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 878

aggtgaatgc cctgca 16

<210> 879

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 879

tgtgctccag tggaga 16

<210> 880

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 880

tggtccctgc agaaaa 16

<210> 881

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 881

tgcctactgg ctcaca 16

<210> 882

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 882

aaatcttggg atgcac 16

<210> 883

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 883

tgacatcatg gcttcc 16

<210> 884

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 884

gcttacatcc acgact 16

<210> 885

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 885

caagtaaatg gagtcc 16

<210> 886

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 886

atctattgca taatcc 16

<210> 887

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 887

tttatttccg ttaacc 16

<210> 888

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 888

ttcttgaccg tgtttc 16

<210> 889

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 889

ccggaataag cctcca 16

<210> 890

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 890

tgtacaatgg gacgga 16

<210> 891

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 891

atcgacacag catcac 16

<210> 892

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 892

tgccataccg gctccc 16

<210> 893

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 893

ggtttataac aactga 16

<210> 894

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 894

gccttgaggt gggtgg 16

<210> 895

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 895

agtcatggga tgtgca 16

<210> 896

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 896

atgtttggaa gtcgcc 16

<210> 897

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 897

aaggatcctg cttcta 16

<210> 898

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 898

gcttactatg ggatga 16

<210> 899

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 899

gtaatattca gaccag 16

<210> 900

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 900

atccatgcat ggcaca 16

<210> 901

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 901

gtcagacacg gagaca 16

<210> 902

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 902

ggcttttgaa ggagag 16

<210> 903

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 903

tatttacctg gaggcg 16

<210> 904

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 904

caaatcggat ctttgc 16

<210> 905

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 905

cggccagggc attccc 16

<210> 906

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 906

gcagcagctc cgcccg 16

<210> 907

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 907

gcgggttagg atctgg 16

<210> 908

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 908

cgtggtagaa gcccag 16

<210> 909

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 909

ccgacgcagt gcaacg 16

<210> 910

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 910

atctgagagg acctgc 16

<210> 911

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 911

aatgttccga ctcctg 16

<210> 912

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 912

ggaacttgct taagtt 16

<210> 913

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 913

gccgggaggc atttgc 16

<210> 914

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 914

attttgccgg agatga 16

<210> 915

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 915

cactctggta agagag 16

<210> 916

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 916

acggtgatgg ttgttt 16

<210> 917

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 917

agcttggtga tgtcca 16

<210> 918

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 918

aaaagctctc gagaga 16

<210> 919

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 919

catccaaata tcctcg 16

<210> 920

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 920

caggatccat cccttc 16

<210> 921

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 921

agactcatgt ttgccc 16

<210> 922

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 922

ctgagacgca ggtggt 16

<210> 923

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 923

agtgctgtag cgagcc 16

<210> 924

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 924

taatgggtag caagtt 16

<210> 925

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 925

caatggcaga ttccac 16

<210> 926

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 926

ggtcacccac tgcaac 16

<210> 927

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 927

acacatcagc actcga 16

<210> 928

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 928

gtcctgctca ggtgtg 16

<210> 929

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 929

ggctggacct gaggat 16

<210> 930

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 930

gtggagagcc cctcag 16

<210> 931

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 931

tcgcctcctc aagtga 16

<210> 932

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 932

aaactttagc acctct 16

<210> 933

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 933

ggtcactaca cagcaa 16

<210> 934

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 934

tgcacaggcg aaaggt 16

<210> 935

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 935

ttagagttaa gtgctg 16

<210> 936

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 936

ccagctgaat taacgc 16

<210> 937

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 937

gtaagggacc ctctgc 16

<210> 938

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 938

cattaatagg gccacg 16

<210> 939

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 939

ctaagaacct catgct 16

<210> 940

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 940

acccccatc acaagg 16

<210> 941

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 941

aagatcacac atgggc 16

<210> 942

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 942

gaccacctga caggca 16

<210> 943

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 943

tagtagtcaa ggttat 16

<210> 944

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 944

ggtgaaaaag gtgttc 16

<210> 945

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 945

taaggcttat tctact 16

<210> 946

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 946

gaggtgaatg ccctgc 16

<210> 947

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 947

gtgtgctcca gtggag 16

<210> 948

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 948

ctggtccctg cagaaa 16

<210> 949

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 949

caatgctact tgcccc 16

<210> 950

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 950

taaatcttgg gatgca 16

<210> 951

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 951

acaatgacat catggc 16

<210> 952

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 952

gcaaactgct tacatc 16

<210> 953

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 953

gttagacgcg ccaggc 16

<210> 954

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 954

tctcatctat tgcata 16

<210> 955

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 955

ttttatttcc gttaac 16

<210> 956

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 956

taaactaccg aacgca 16

<210> 957

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 957

cccggaataa gcctcc 16

<210> 958

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 958

ctgtacaatg ggacgg 16

<210> 959

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 959

tcccatcgac acagca 16

<210> 960

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 960

ggaatattgc caggta 16

<210> 961

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 961

tggtttataa caactg 16

<210> 962

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 962

attaggagag gtctca 16

<210> 963

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 963

cttgatagtg aatgtg 16

<210> 964

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 964

ggcactcaca aaagcg 16

<210> 965

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 965

ccctatgttc tacttt 16

<210> 966

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 966

caacatctct agctgg 16

<210> 967

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 967

ggtaatattc agacca 16

<210> 968

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 968

tgaagctaca gatcca 16

<210> 969

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 969

ggaaatctgt cagagc 16

<210> 970

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 970

gaatctagga aggcga 16

<210> 971

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 971

agtatttacc tggagg 16

<210> 972

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 972

agccttagga agcctc 16

<210> 973

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 973

tcggccaggg cattcc 16

<210> 974

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 974

cgcagcagct ccgccc 16

<210> 975

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 975

cgcgggttag gatctg 16

<210> 976

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 976

gcgggtcgcc ccgacg 16

<210> 977

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 977

acgccgacgc agtgca 16

<210> 978

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 978

gatctgagag gacctg 16

<210> 979

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 979

caatgttccg actcct 16

<210> 980

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 980

ggaggaactt gcttaa 16

<210> 981

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 981

ggccgggagg catttg 16

<210> 982

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 982

tattttgccg gagatg 16

<210> 983

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 983

acactctggt aagaga 16

<210> 984

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 984

cacggtgatg gttgtt 16

<210> 985

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 985

gagcttggtg atgtcc 16

<210> 986

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 986

caaaagctct cgagag 16

<210> 987

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 987

gcatccaaat atcctc 16

<210> 988

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 988

tcaggatcca tccctt 16

<210> 989

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 989

cagactcatg tttgcc 16

<210> 990

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 990

gctgagacgc aggtgg 16

<210> 991

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 991

cagtgctgta gcgagc 16

<210> 992

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 992

ctaatgggta gcaagt 16

<210> 993

<211> 16

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 993

gcaatggcag attcca 16

<210> 994

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 994

aggtcaccca ctgcaa 16

<210> 995

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 995

gacacatcag cactcg 16

<210> 996

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 996

agtcctgctc aggtgt 16

<210> 997

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 997

aagttcaggc tggacc 16

<210> 998

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 998

ggtggagagc ccctca 16

<210> 999

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 999

ctcgcctcct caagtg 16

<210> 1000

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1000

gatgggaaac tttagc 16

<210> 1001

<211> 16

<212> DNA

<

213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1001

gggtcactac acagca 16

<210> 1002

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1002

ctgcacaggc gaaagg 16

<210> 1003

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1003

attagagtta agtgct 16

<210> 1004

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1004

accagctgaa ttaacg 16

<210> 1005

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1005

gtcagtaagg gaccct 16

<210> 1006

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1006

gaccattaat agggcc 16

<210> 1007

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1007

tctaagaacc tcatgc 16

<210> 1008

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1008

taccccccat cacaag 16

<210> 1009

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1009

acaagatcac acatgg 16

<210> 1010

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1010

agaccacctg acaggc 16

<210> 1011

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1011

ttagtagtca aggtta 16

<210> 1012

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1012

aggtgaaaaa ggtgtt 16

<210> 1013

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1013

ttaaggctta ttctac 16

<210> 1014

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1014

tgaggtgaat gccctg 16

<210> 1015

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1015

tgtgtgctcc agtgga 16

<210> 1016

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1016

gctggtccct gcagaa 16

<210> 1017

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1017

gggacgcacg agagtc 16

<210> 1018

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1018

gtcaatagct tcacaa 16

<210> 1019

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1019

ataaatcttg ggatgc 16

<210> 1020

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1020

cacaatgaca tcatgg 16

<210> 1021

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1021

gataagcaaa ctgctt 16

<210> 1022

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1022

gaggatgcaa ctggct 16

<210> 1023

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1023

tcggacttca ggccca 16

<210> 1024

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1024

ccttttattt ccgtta 16

<210> 1025

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1025

gcatactaaa accacc 16

<210> 1026

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1026

gactttgcag gcaccc 16

<210> 1027

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1027

tgacatccca gttcaa 16

<210> 1028

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1028

tactttccca tcgaca 16

<210> 1029

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1029

aggaatattg ccaggt 16

<210> 1030

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1030

ggttagtgtt ggttta 16

<210> 1031

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1031

cattcgatgg aggttc 16

<210> 1032

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1032

ggcggatttc cccact 16

<210> 1033

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1033

taaaatacgc ccgtcc 16

<210> 1034

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1034

tccctatgtt ctactt 16

<210> 1035

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1035

atcaacatct ctagct 16

<210> 1036

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1036

gggtaatatt cagacc 16

<210> 1037

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1037

tttactagag actctg 16

<210> 1038

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1038

gtaggatagg actaga 16

<210> 1039

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1039

ataaatgcct gaccac 16

<210> 1040

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1040

tgtttctaga atgtcg 16

<210> 1041

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1041

gcctatcagt ttcccc 16

<210> 1042

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1042

ctcggccagg gcattc 16

<210> 1043

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1043

tccgcagcag ctccgc 16

<210> 1044

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1044

gcgcgggtta ggatct 16

<210> 1045

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1045

agcgggtcgc cccgac 16

<210> 1046

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1046

ataccggaga ggacgc 16

<210> 1047

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1047

aagatctgag aggacc 16

<210> 1048

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1048

ccaatgttcc gactcc 16

<210> 1049

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1049

cggaggaact tgctta 16

<210> 1050

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1050

tggccgggag gcattt 16

<210> 1051

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1051

ctattttgcc ggagat 16

<210> 1052

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1052

gacactctgg taagag 16

<210> 1053

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1053

acacggtgat ggttgt 16

<210> 1054

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1054

actgagcttg gtgatg 16

<210> 1055

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1055

acaaaagctc tcgaga 16

<210> 1056

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1056

acctgaatgc atccaa 16

<210> 1057

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1057

ctcaggatcc atccct 16

<210> 1058

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1058

ccagactcat gtttgc 16

<210> 1059

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1059

tgctgagacg caggtg 16

<210> 1060

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1060

tcagtgctgt agcgag 16

<210> 1061

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1061

tatcctaatg ggtagc 16

<210> 1062

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1062

tcgcaatggc agattc 16

<210> 1063

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1063

tgtgaggtca cccact 16

<210> 1064

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1064

agacacatca gcactc 16

<210> 1065

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1065

cagtcctgct caggtg 16

<210> 1066

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1066

gaagttcagg ctggac 16

<210> 1067

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1067

aggtggagag cccctc 16

<210> 1068

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1068

actcgcctcc tcaagt 16

<210> 1069

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1069

agatgggaaa ctttag 16

<210> 1070

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1070

ggctgggatc ctccac 16

<210> 1071

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1071

gctgcacagg cgaaag 16

<210> 1072

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1072

tattagagtt aagtgc 16

<210> 1073

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1073

aaccagctga attaac 16

<210> 1074

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1074

cagtcagtaa gggacc 16

<210> 1075

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1075

tgaccattaa tagggc 16

<210> 1076

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1076

ttctaagaac ctcatg 16

<210> 1077

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1077

ctacccccca tcacaa 16

<210> 1078

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1078

ccacaagatc acacat 16

<210> 1079

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1079

cagaccacct gacagg 16

<210> 1080

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1080

tttagtagtc aaggtt 16

<210> 1081

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1081

taggtgaaaa aggtgt 16

<210> 1082

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1082

acccaaccga tttttt 16

<210> 1083

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1083

ctgaggtgaa tgccct 16

<210> 1084

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1084

ttgtgtgctc cagtgg 16

<210> 1085

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1085

tcactgacca tgtggg 16

<210> 1086

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1086

cttcatgcac gggcgc 16

<210> 1087

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1087

gcataatctc ctgcct 16

<210> 1088

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1088

gccataaatc ttggga 16

<210> 1089

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1089

ctttattcaa tgtggc 16

<210> 1090

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1090

tacaactgcc tgtgtt 16

<210> 1091

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1091

aaagcttccg caaaca 16

<210> 1092

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1092

ctaacataca ccctcg 16

<210> 1093

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1093

agcttctggg acaagc 16

<210> 1094

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1094

ggcatactaa aaccac 16

<210> 1095

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1095

ttgaatgtca cccttc 16

<210> 1096

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1096

agtcatgaca tcccag 16

<210> 1097

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1097

tctcattggc acctgt 16

<210> 1098

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1098

ccctatcaga tgccct 16

<210> 1099

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1099

catatctggt ttcatg 16

<210> 1100

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1100

gaccatagca ctgtct 16

<210> 1101

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1101

attaatctgg tcatat 16

<210> 1102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1102

tccataaaat acgccc 16

<210> 1103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1103

gaaagatgga attccc 16

<210> 1104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1104

tacgatcatc attatt 16

<210> 1105

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1105

gtattagctc aatatt 16

<210> 1106

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1106

gtttactaga gactct 16

<210> 1107

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1107

gtaaaaactg taggat 16

<210> 1108

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1108

gataaatgcc tgacca 16

<210> 1109

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1109

ccgacgggaa gtcttc 16

<210> 1110

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1110

ggcctatcag tttccc 16

<210> 1111

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1111

tctcggccag ggcatt 16

<210> 1112

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1112

atccgcagca gctccg 16

<210> 1113

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1113

ggcgcgggtt aggatc 16

<210> 1114

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1114

cagcgggtcg ccccga 16

<210> 1115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1115

gataccggag aggacg 16

<210> 1116

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1116

gcacaagatc tgagag 16

<210> 1117

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1117

tgccaatgtt ccgact 16

<210> 1118

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1118

tcggaggaac ttgctt 16

<210> 1119

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1119

ttggccggga ggcatt 16

<210> 1120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1120

cctattttgc cggaga 16

<210> 1121

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1121

agacactctg gtaaga 16

<210> 1122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1122

gacacggtga tggttg 16

<210> 1123

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1123

gactgagctt ggtgat 16

<210> 1124

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1124

gacaaaagct ctcgag 16

<210> 1125

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1125

aacctgaatg catcca 16

<210> 1126

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1126

cctcaggatc catccc 16

<210> 1127

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1127

aatccagact catgtt 16

<210> 1128

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1128

caggatgctg agacgc 16

<210> 1129

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1129

ctcagtgctg tagcga 16

<210> 1130

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1130

ttatcctaat gggtag 16

<210> 1131

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1131

atcgcaatgg cagatt 16

<210> 1132

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1132

cacctgtgag gtcacc 16

<210> 1133

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1133

cagacacatc agcact 16

<210> 1134

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1134

ccagtcctgc tcaggt 16

<210> 1135

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1135

agaagaagtt caggct 16

<210> 1136

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1136

aaaggtggag agcccc 16

<210> 1137

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1137

gactcgcctc ctcaag 16

<210> 1138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1138

ggtagctgca caaaga 16

<210> 1139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1139

gaggctggga tcctcc 16

<210> 1140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1140

cgctgcacag gcgaaa 16

<210> 1141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1141

gatgtattag agttaa 16

<210> 1142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1142

caaccagctg aattaa 16

<210> 1143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1143

acagtcagta agggac 16

<210> 1144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1144

ctgaccatta ataggg 16

<210> 1145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1145

gtcattctaa gaacct 16

<210> 1146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1146

cctacccccc atcaca 16

<210> 1147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1147

accccacaag atcaca 16

<210> 1148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1148

gcagaccacc tgacag 16

<210> 1149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1149

ccccgccatg gagacg 16

<210> 1150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1150

gttaggtgaa aaaggt 16

<210> 1151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1151

gcacccaacc gatttt 16

<210> 1152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1152

gctgaggtga atgccc 16

<210> 1153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1153

gttgtgtgct ccagtg 16

<210> 1154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1154

ctcactgacc atgtgg 16

<210> 1155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1155

gcaaatcggc ccctcg 16

<210> 1156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1156

ggcataatct cctgcc 16

<210> 1157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1157

tggcatgcaa gaccac 16

<210> 1158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1158

actttattca atgtgg 16

<210> 1159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1159

gtttatgtca ctctgg 16

<210> 1160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1160

gaacagacaa gtgctg 16

<210> 1161

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1161

actaacatac accctc 16

<210> 1162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1162

ataatcaggg tggtgc 16

<210> 1163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1163

aggcatacta aaacca 16

<210> 1164

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1164

gaatcatgca agctct 16

<210> 1165

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1165

taaactaagg gtcaca 16

<210> 1166

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1166

atccatcctg catgag 16

<210> 1167

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1167

ggccctatca gatgcc 16

<210> 1168

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1168

ctacatatct ggtttc 16

<210> 1169

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1169

tggaccatag cactgt 16

<210> 1170

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1170

tattaatctg gtcata 16

<210> 1171

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1171

ccactttact ctgttg 16

<210> 1172

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1172

aactatgcct agaacg 16

<210> 1173

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1173

tttacgatca tcatta 16

<210> 1174

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1174

tgtattagct caatat 16

<210> 1175

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1175

tgggagttta ctagag 16

<210> 1176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1176

agagagtact cttgga 16

<210> 1177

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1177

ctgataaatg cctgac 16

<210> 1178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1178

atcaatgctg cactca 16

<210> 1179

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1179

acgaatccct ggaggg 16

<210> 1180

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1180

gtctcggcca gggcat 16

<210> 1181

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1181

ctgatccgca gcagct 16

<210> 1182

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1182

cgtacatggc ggcggc 16

<210> 1183

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1183

gcagcgggtc gccccg 16

<210> 1184

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1184

ggataccgga gaggac 16

<210> 1185

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1185

cgcacaagat ctgaga 16

<210> 1186

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1186

atgccaatgt tccgac 16

<210> 1187

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1187

gtcggaggaa cttgct 16

<210> 1188

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1188

attggccggg aggcat 16

<210> 1189

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1189

gcctattttg ccggag 16

<210> 1190

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1190

cagacactct ggtaag 16

<210> 1191

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1191

tactccccat agaagg 16

<210> 1192

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1192

tagactgagc ttggtg 16

<210> 1193

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1193

ggacaaaagc tctcga 16

<210> 1194

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1194

gaacctgaat gcatcc 16

<210> 1195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1195

cgacctcagg atccat 16

<210> 1196

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1196

gaatccagac tcatgt 16

<210> 1197

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1197

gcaggatgct gagacg 16

<210> 1198

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1198

actcagtgct gtagcg 16

<210> 1199

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1199

attatcctaa tgggta 16

<210> 1200

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1200

aatcgcaatg gcagat 16

<210> 1201

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1201

aacacctgtg aggtca 16

<210> 1202

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1202

ggagcagaca catcag 16

<210> 1203

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1203

gccagtcctg ctcagg 16

<210> 1204

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1204

aagaagaagt tcaggc 16

<210> 1205

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1205

gaaaggtgga gagccc 16

<210> 1206

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1206

tagactcgcc tcctca 16

<210> 1207

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1207

gaggtagctg cacaaa 16

<210> 1208

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1208

aactcagctc agaggc 16

<210> 1209

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1209

ccgctgcaca ggcgaa 16

<210> 1210

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1210

ctgatgtatt agagtt 16

<210> 1211

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1211

ccaaccagct gaatta 16

<210> 1212

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1212

aacagtcagt aaggga 16

<210> 1213

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1213

tctgaccatt aatagg 16

<210> 1214

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1214

tgtcattcta agaacc 16

<210> 1215

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1215

gcctaccccc catcac 16

<210> 1216

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1216

caccccacaa gatcac 16

<210> 1217

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1217

tgcagaccac ctgaca 16

<210> 1218

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1218

cccccgccat ggagac 16

<210> 1219

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1219

cgcttcctta catttt 16

<210> 1220

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1220

tgcacccaac cgattt 16

<210> 1221

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1221

ggctgaggtg aatgcc 16

<210> 1222

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1222

agttgtgtgc tccagt 16

<210> 1223

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1223

actcactgac catgtg 16

<210> 1224

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1224

ggccaaagcc ccactc 16

<210> 1225

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1225

gggcataatc tcctgc 16

<210> 1226

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1226

ggctgatctg cactct 16

<210> 1227

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1227

taattctacc tgtgtc 16

<210> 1228

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1228

agtttatgtc actctg 16

<210> 1229

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1229

acactttgcg aagcac 16

<210> 1230

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1230

gaactaacat acaccc 16

<210> 1231

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1231

cccataatca gggtgg 16

<210> 1232

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1232

gtagagtggt aaggca 16

<210> 1233

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1233

aagaatcatg caagct 16

<210> 1234

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1234

ttaaactaag ggtcac 16

<210> 1235

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1235

ttaatgtgga ttcacg 16

<210> 1236

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1236

ccaagataac ctcaca 16

<210> 1237

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1237

ccatctacat atctgg 16

<210> 1238

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1238

cacaatcatt tggacc 16

<210> 1239

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1239

gtattaatct ggtcat 16

<210> 1240

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1240

cacctctgga caatcg 16

<210> 1241

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1241

caaactatgc ctagaa 16

<210> 1242

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1242

attttacgat catcat 16

<210> 1243

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1243

tgcctgtatt agctca 16

<210> 1244

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1244

cacataaagt caaacg 16

<210> 1245

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1245

agaacaagag agtact 16

<210> 1246

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1246

cacataaagg accccc 16

<210> 1247

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1247

cgctatctga cactcc 16

<210> 1248

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1248

tccaccaacg aatccc 16

<210> 1249

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1249

tgtctcggcc agggca 16

<210> 1250

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1250

cctgatccgc agcagc 16

<210> 1251

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1251

ccagccgcgc tctgcg 16

<210> 1252

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1252

ggcagcgggt cgcccc 16

<210> 1253

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1253

cgggataccg gagagg 16

<210> 1254

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1254

ccgcacaaga tctgag 16

<210> 1255

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1255

gatgccaatg ttccga 16

<210> 1256

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1256

tgtcggagga acttgc 16

<210> 1257

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1257

cattggccgg gaggca 16

<210> 1258

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1258

tgcctatttt gccgga 16

<210> 1259

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1259

tcagacactc tggtaa 16

<210> 1260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1260

cgtactcccc atagaa 16

<210> 1261

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1261

cgtagactga gcttgg 16

<210> 1262

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1262

caccttgaga tccggg 16

<210> 1263

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1263

agaacctgaa tgcatc 16

<210> 1264

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1264

gcgacctcag gatcca 16

<210> 1265

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1265

ggcagccgac tccggg 16

<210> 1266

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1266

caggatgctc tcatcc 16

<210> 1267

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1267

cactcagtgc tgtagc 16

<210> 1268

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1268

agacattatc ctaatg 16

<210> 1269

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1269

caatcgcaat ggcaga 16

<210> 1270

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1270

gaacacctgt gaggtc 16

<210> 1271

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1271

ggctgctcac tggcat 16

<210> 1272

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1272

ggccagtcct gctcag 16

<210> 1273

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1273

cccaagaaga agttca 16

<210> 1274

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1274

ggaaaggtgg agagcc 16

<210> 1275

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1275

ctagactcgc ctcctc 16

<210> 1276

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1276

gcggaggtag ctgcac 16

<210> 1277

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1277

caactcagct cagagg 16

<210> 1278

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1278

accgctgcac aggcga 16

<210> 1279

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1279

tgctgatgta ttagag 16

<210> 1280

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1280

cccaaccagc tgaatt 16

<210> 1281

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1281

aaacagtcag taaggg 16

<210> 1282

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1282

gtctgaccat taatag 16

<210> 1283

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1283

ctgtcattct aagaac 16

<210> 1284

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1284

agcctacccc ccatca 16

<210> 1285

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1285

ccaccccaca agatca 16

<210> 1286

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1286

ttgcagacca cctgac 16

<210> 1287

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1287

acccccgcca tggaga 16

<210> 1288

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1288

acgcttcctt acattt 16

<210> 1289

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1289

ctgcacccaa ccgatt 16

<210> 1290

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1290

gggctgaggt gaatgc 16

<210> 1291

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1291

aagttgtgtg ctccag 16

<210> 1292

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1292

gaaactcact gaccat 16

<210> 1293

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1293

ggaaacaact ttcctc 16

<210> 1294

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1294

gatcatgtgg cggtct 16

<210> 1295

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1295

cacttactgg cctggc 16

<210> 1296

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1296

atattgggct caatga 16

<210> 1297

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1297

atcactggag gtgtac 16

<210> 1298

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1298

caggatcaca ctttgc 16

<210> 1299

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1299

ggaactaaca tacacc 16

<210> 1300

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1300

gtatatgttc ccaggt 16

<210> 1301

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1301

gtgtacatgg tctgca 16

<210> 1302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1302

atcattggaa gaccgc 16

<210> 1303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1303

gttaaactaa gggtca 16

<210> 1304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1304

cttaatgtgg attcac 16

<210> 1305

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1305

tccaacttca ggctga 16

<210> 1306

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1306

agctttgtgg gctcca 16

<210> 1307

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1307

gtttaataag ggcacc 16

<210> 1308

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1308

cgtattaatc tggtca 16

<210> 1309

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1309

cacctaaaat gctcac 16

<210> 1310

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1310

acaaactatg cctaga 16

<210> 1311

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1311

aattttacga tcatca 16

<210> 1312

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1312

gacagatcag cactcg 16

<210> 1313

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1313

caattctaga catggc 16

<210> 1314

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1314

tgcacctacc cttttc 16

<210> 1315

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1315

acacataaag gacccc 16

<210> 1316

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1316

gcattaccag gcacct 16

<210> 1317

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1317

gacatcacag gtgttg 16

<210> 1318

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1318

gtgtctcggc cagggc 16

<210> 1319

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1319

gtcctgatcc gcagca 16

<210> 1320

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1320

ctccagccgc gctctg 16

<210> 1321

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1321

aggcagcggg tcgccc 16

<210> 1322

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1322

gcgggatacc ggagag 16

<210> 1323

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1323

tccgcacaag atctga 16

<210> 1324

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1324

agatgccaat gttccg 16

<210> 1325

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1325

ctgtcggagg aacttg 16

<210> 1326

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1326

acattggccg ggaggc 16

<210> 1327

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1327

atgcctattt tgccgg 16

<210> 1328

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1328

atcagacact ctggta 16

<210> 1329

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1329

actttagggc agatgt 16

<210> 1330

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1330

gtagaggttc cctgtg 16

<210> 1331

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1331

agcaccttga gatccg 16

<210> 1332

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1332

gttgcagatg cccttc 16

<210> 1333

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1333

ggcgacctca ggatcc 16

<210> 1334

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1334

aggcagccga ctccgg 16

<210> 1335

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1335

gtgtccagga tgctct 16

<210> 1336

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1336

tcactcagtg ctgtag 16

<210> 1337

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1337

ataagacatt atccta 16

<210> 1338

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1338

acaatcgcaa tggcag 16

<210> 1339

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1339

gtgaacacct gtgagg 16

<210> 1340

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1340

ttggctgctc actggc 16

<210> 1341

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1341

gggccagtcc tgctca 16

<210> 1342

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1342

gcccaagaag aagttc 16

<210> 1343

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1343

ctagtgaaaa actggg 16

<210> 1344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1344

gctagactcg cctcct 16

<210> 1345

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1345

tgcggaggta gctgca 16

<210> 1346

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1346

cctagctttt cataaa 16

<210> 1347

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1347

gaccgctgca caggcg 16

<210> 1348

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1348

atgctgatgt attaga 16

<210> 1349

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1349

tcccaaccag ctgaat 16

<210> 1350

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1350

gaaacagtca gtaagg 16

<210> 1351

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1351

agtctgacca ttaata 16

<210> 1352

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1352

acctgtcatt ctaaga 16

<210> 1353

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1353

cagcctaccc cccatc 16

<210> 1354

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1354

ctccacccca caagat 16

<210> 1355

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1355

ctttgcagac cacctg 16

<210> 1356

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1356

taccccgcc atggag 16

<210> 1357

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1357

caacaggtaa caacgc 16

<210> 1358

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1358

gtcagacttt cactca 16

<210> 1359

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1359

gtgcttggct cctgcc 16

<210> 1360

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1360

caagttgtgt gctcca 16

<210> 1361

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1361

catcgccaca catggg 16

<210> 1362

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1362

aggaagggtc ccaaac 16

<210> 1363

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1363

tgatcatgtg gcggtc 16

<210> 1364

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1364

tgctatcagg tgcagg 16

<210> 1365

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1365

tatattgggc tcaatg 16

<210> 1366

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1366

gtttacaaac atggac 16

<210> 1367

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1367

tcattagcat caccgg 16

<210> 1368

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1368

gggaactaac atacac 16

<210> 1369

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1369

gggtatatgt tcccag 16

<210> 1370

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1370

tgcatagcct tctttc 16

<210> 1371

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1371

catcattgga agaccg 16

<210> 1372

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1372

tctttaactt cggccc 16

<210> 1373

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1373

tcttaatgtg gattca 16

<210> 1374

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1374

tcagacaacc acagct 16

<210> 1375

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1375

taaagcagga cacacg 16

<210> 1376

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1376

agacatgttg gtgtct 16

<210> 1377

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1377

ccccagtctt ttattc 16

<210> 1378

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1378

ggaagacacg gagcca 16

<210> 1379

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1379

cctaactgct ggctct 16

<210> 1380

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1380

taattttacg atcatc 16

<210> 1381

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1381

ctctttgtag cagaca 16

<210> 1382

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1382

caatatactg agagga 16

<210> 1383

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1383

gtagacatcc ttcccg 16

<210> 1384

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1384

gacacataaa ggaccc 16

<210> 1385

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1385

tgcattacca ggcacc 16

<210> 1386

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1386

ggacatcaca ggtgtt 16

<210> 1387

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1387

agtgtctcgg ccaggg 16

<210> 1388

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1388

ggtcctgatc cgcagc 16

<210> 1389

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1389

gctccagccg cgctct 16

<210> 1390

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1390

caggcagcgg gtcgcc 16

<210> 1391

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1391

agcgggatac cggaga 16

<210> 1392

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1392

ttccgcacaa gatctg 16

<210> 1393

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1393

aagatgccaa tgttcc 16

<210> 1394

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1394

ccctgtcgga ggaact 16

<210> 1395

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1395

ggacattggc cgggag 16

<210> 1396

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1396

gatgcctatt ttgccg 16

<210> 1397

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1397

ccatcagaca ctctgg 16

<210> 1398

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1398

caggaacata ccaagg 16

<210> 1399

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1399

gttgtcactc actcct 16

<210> 1400

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1400

gactttaggg cagatg 16

<210> 1401

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1401

ggtagaggtt ccctgt 16

<210> 1402

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1402

cagcaccttg agatcc 16

<210> 1403

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1403

ctgttgcaga tgccct 16

<210> 1404

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1404

tggcgacctc aggatc 16

<210> 1405

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1405

aaggcagccg actccg 16

<210> 1406

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1406

ggtgtccagg atgctc 16

<210> 1407

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1407

ttcactcagt gctgta 16

<210> 1408

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1408

acataagaca ttatcc 16

<210> 1409

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1409

ctggacaatc gcaatg 16

<210> 1410

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1410

gagtgaacac ctgtga 16

<210> 1411

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1411

gttggctgct cactgg 16

<210> 1412

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1412

agggccagtc ctgctc 16

<210> 1413

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1413

attgcccaag aagaag 16

<210> 1414

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1414

tctagtgaaa aactgg 16

<210> 1415

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1415

tgctagactc gcctcc 16

<210> 1416

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1416

atgcggaggt agctgc 16

<210> 1417

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1417

ggttgcttcc tagctt 16

<210> 1418

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1418

ggaccgctgc acaggc 16

<210> 1419

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1419

catgctgatg tattag 16

<210> 1420

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1420

ttcccaacca gctgaa 16

<210> 1421

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1421

cgaaacagtc agtaag 16

<210> 1422

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1422

aacagtctga ccatta 16

<210> 1423

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1423

cacctgtcat tctaag 16

<210> 1424

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1424

ccagcctacc ccccat 16

<210> 1425

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1425

gtgggatcat gctatt 16

<210> 1426

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1426

tctttgcaga ccacct 16

<210> 1427

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1427

ttacccccgc catgga 16

<210> 1428

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1428

tcaacaggta acaacg 16

<210> 1429

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1429

gcacactaga ttattt 16

<210> 1430

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1430

cggaagctcc tgctgt 16

<210> 1431

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1431

tcaagttgtg tgctcc 16

<210> 1432

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1432

tcatcgccac acatgg 16

<210> 1433

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1433

tcatttccag gagtac 16

<210> 1434

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1434

caaatgatca tgtggc 16

<210> 1435

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1435

taatgctatc aggtgc 16

<210> 1436

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1436

gatatattgg gctcaa 16

<210> 1437

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1437

gggtttacaa acatgg 16

<210> 1438

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1438

ttcattagca tcaccg 16

<210> 1439

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1439

gttaatccat gggtca 16

<210> 1440

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1440

agcctaaact tcctcc 16

<210> 1441

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1441

agaagagccg ccctgc 16

<210> 1442

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1442

gcaagactag caagtg 16

<210> 1443

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1443

agcatgcggt atgtac 16

<210> 1444

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1444

cacacaattt ctaggg 16

<210> 1445

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1445

ttgacaatta gaacca 16

<210> 1446

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1446

acaaatcctt accgag 16

<210> 1447

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1447

gttttaggtc tgggta 16

<210> 1448

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1448

ttgcatagcc ttcttt 16

<210> 1449

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1449

catacatacc cttctc 16

<210> 1450

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1450

cgcagaaact ctttaa 16

<210> 1451

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1451

gtcttaatgt ggattc 16

<210> 1452

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1452

agcattggca cactgg 16

<210> 1453

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1453

ggctttaaag caggac 16

<210> 1454

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1454

gcagacatgt tggtgt 16

<210> 1455

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1455

tacaagctgg tccttg 16

<210> 1456

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1456

gacaatccag gtccca 16

<210> 1457

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1457

gaggaagccc aatcaa 16

<210> 1458

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1458

ctaattttac gatcat 16

<210> 1459

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1459

ttaaactgcc aagtcc 16

<210> 1460

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1460

ccaatatact gagagg 16

<210> 1461

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1461

ggtagcaccg ccaagt 16

<210> 1462

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1462

caccatggag aggtct 16

<210> 1463

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1463

ttgcattacc aggcac 16

<210> 1464

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1464

gctacctgga cacctc 16

<210> 1465

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1465

atctttgcag accacc 16

<210> 1466

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1466

cagtgtctcg gccagg 16

<210> 1467

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1467

gggtcctgat ccgcag 16

<210> 1468

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1468

agctccagcc gcgctc 16

<210> 1469

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1469

tcaggcagcg ggtcgc 16

<210> 1470

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1470

cagcgggata ccggag 16

<210> 1471

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1471

cttccgcaca agatct 16

<210> 1472

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1472

ggaagatgcc aatgtt 16

<210> 1473

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1473

accctgtcgg aggaac 16

<210> 1474

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1474

ggtggacatt ggccgg 16

<210> 1475

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1475

agatgcctat tttgcc 16

<210> 1476

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1476

cgaaagtcag acacca 16

<210> 1477

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1477

tgactttagg gcagat 16

<210> 1478

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1478

aaggtagagg ttccct 16

<210> 1479

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1479

aaggcatatc tctccc 16

<210> 1480

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1480

cctgttgcag atgccc 16

<210> 1481

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1481

atggcgacct caggat 16

<210> 1482

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1482

caaggcagcc gactcc 16

<210> 1483

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1483

cgagagggtg tccagg 16

<210> 1484

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1484

cttcactcag tgctgt 16

<210> 1485

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1485

cagcattaca taagac 16

<210> 1486

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1486

ctctggacaa tcgcaa 16

<210> 1487

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1487

cgagtgaaca cctgtg 16

<210> 1488

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1488

tgttggctgc tcactg 16

<210> 1489

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1489

ctggacagcc cttggg 16

<210> 1490

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1490

tattgcccaa gaagaa 16

<210> 1491

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1491

actcttctct agtgaa 16

<210> 1492

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1492

ctgctagact cgcctc 16

<210> 1493

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1493

aatgcggagg tagctg 16

<210> 1494

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1494

aggttgcttc ctagct 16

<210> 1495

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1495

tggaccgctg cacagg 16

<210> 1496

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1496

gcatgctgat gtatta 16

<210> 1497

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1497

tcatttccca accagc 16

<210> 1498

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1498

acgaaacagt cagtaa 16

<210> 1499

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1499

ggaacagtct gaccat 16

<210> 1500

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1500

aacacctgtc attcta 16

<210> 1501

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1501

gccagcctac ccccca 16

<210> 1502

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1502

agtgggatca tgctat 16

<210> 1503

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1503

gttacccccg ccatgg 16

<210> 1504

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1504

ttcaacaggt aacaac 16

<210> 1505

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1505

tgcacactag attatt 16

<210> 1506

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1506

gcggaagctc ctgctg 16

<210> 1507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1507

gttcaagttg tgtgct 16

<210> 1508

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1508

ctcatcgcca cacatg 16

<210> 1509

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1509

cggaatctca tttcca 16

<210> 1510

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1510

gcaaatgatc atgtgg 16

<210> 1511

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1511

cttaatgcta tcaggt 16

<210> 1512

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1512

ggatatattg ggctca 16

<210> 1513

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1513

agggtttaca aacatg 16

<210> 1514

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1514

attcattagc atcacc 16

<210> 1515

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1515

ggttaatcca tgggtc 16

<210> 1516

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1516

agttttaggt ctgggt 16

<210> 1517

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1517

cattgcatag ccttct 16

<210> 1518

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1518

ccatacatac ccttct 16

<210> 1519

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1519

acccacacct gactgg 16

<210> 1520

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1520

cgctcctact tatccc 16

<210> 1521

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1521

tcttacagca ttggca 16

<210> 1522

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1522

catctaccaa actgca 16

<210> 1523

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1523

aacaaacatc gatttt 16

<210> 1524

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1524

agctttacaa gctggt 16

<210> 1525

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1525

acgacaatcc aggtcc 16

<210> 1526

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1526

tctaatttta cgatca 16

<210> 1527

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1527

attaaactgc caagtc 16

<210> 1528

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1528

accaatatac tgagag 16

<210> 1529

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1529

agcggtagca ccgcca 16

<210> 1530

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1530

tcacatgtga gcccag 16

<210> 1531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1531

gtacaacaga gggtgg 16

<210> 1532

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1532

ggctgatgtc accacc 16

<210> 1533

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1533

tcagtgtctc ggccag 16

<210> 1534

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1534

tcggctcggg tcctga 16

<210> 1535

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1535

caagctccag ccgcgc 16

<210> 1536

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1536

ctcaggcagc gggtcg 16

<210> 1537

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1537

ccagcgggat accgga 16

<210> 1538

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1538

ccttccgcac aagatc 16

<210> 1539

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1539

gatggaagat gccaat 16

<210> 1540

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1540

gaccctgtcg gaggaa 16

<210> 1541

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1541

ctggtggaca ttggcc 16

<210> 1542

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1542

gagatgccta ttttgc 16

<210> 1543

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1543

ccgaaagtca gacacc 16

<210> 1544

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1544

gcatcaatga agggta 16

<210> 1545

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1545

ttgactttag ggcaga 16

<210> 1546

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1546

gaaggtagag gttccc 16

<210> 1547

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1547

gaaggcatat ctctcc 16

<210> 1548

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1548

gcctgttgca gatgcc 16

<210> 1549

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1549

catggcgacc tcagga 16

<210> 1550

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1550

ccaaggcagc cgactc 16

<210> 1551

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1551

gcgagagggt gtccag 16

<210> 1552

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1552

tcttcactca gtgctg 16

<210> 1553

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1553

gcagcattac ataaga 16

<210> 1554

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1554

agtctctgga caatcg 16

<210> 1555

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1555

tcgagtgaac acctgt 16

<210> 1556

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1556

ctgttggctg ctcact 16

<210> 1557

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1557

gctggacagc ccttgg 16

<210> 1558

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1558

ttattgccca agaaga 16

<210> 1559

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1559

gactcttctc tagtga 16

<210> 1560

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1560

tctgctagac tcgcct 16

<210> 1561

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1561

caatgcggag gtagct 16

<210> 1562

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1562

aaggttgctt cctagc 16

<210> 1563

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1563

ctggaccgct gcacag 16

<210> 1564

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1564

cgcatgctga tgtatt 16

<210> 1565

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1565

gtgtcatttc ccaacc 16

<210> 1566

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1566

cacgaaacag tcagta 16

<210> 1567

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1567

gctggaacag tctgac 16

<210> 1568

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1568

catccaaaca cctgtc 16

<210> 1569

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1569

ggccagccta cccccc 16

<210> 1570

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1570

aagtgggatc atgcta 16

<210> 1571

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1571

catctttgca gaccac 16

<210> 1572

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1572

tgttaccccc gccatg 16

<210> 1573

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1573

gattcacata atacaa 16

<210> 1574

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1574

ctgcacacta gattat 16

<210> 1575

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1575

ggcggaagct cctgct 16

<210> 1576

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1576

ggttcaagtt gtgtgc 16

<210> 1577

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1577

tctcatcgcc acacat 16

<210> 1578

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1578

tacggaatct catttc 16

<210> 1579

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1579

ggccaccttg ggatac 16

<210> 1580

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1580

gccttaatgc tatcag 16

<210> 1581

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1581

tggatatatt gggctc 16

<210> 1582

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1582

acattcaggg tttaca 16

<210> 1583

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1583

gtattcatta gcatca 16

<210> 1584

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1584

aggttaatcc atgggt 16

<210> 1585

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1585

gagttttagg tctggg 16

<210> 1586

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1586

cttataaagc acacgg 16

<210> 1587

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1587

gggcatggct gatcct 16

<210> 1588

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1588

caaacttgtc tagtgg 16

<210> 1589

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1589

tcgcatccat gggtcc 16

<210> 1590

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1590

gctcttacag cattgg 16

<210> 1591

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1591

ccatctacca aactgc 16

<210> 1592

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1592

gacttagtcc gtgttc 16

<210> 1593

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1593

cagcatctat gttctc 16

<210> 1594

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1594

atagactgtg agctgt 16

<210> 1595

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1595

gaccattctg ctcccc 16

<210> 1596

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1596

gcccatacct tttatc 16

<210> 1597

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1597

gtattaaact gccaag 16

<210> 1598

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1598

ctaaccaata tactga 16

<210> 1599

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1599

ggctggtgat gaaaca 16

<210> 1600

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1600

cctcatggtt tgctgt 16

<210> 1601

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1601

cagtacaaca gagggt 16

<210> 1602

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1602

cacattgccg gccagt 16

<210> 1603

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1603

ctcagtgtct cggcca 16

<210> 1604

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1604

atcggctcgg gtcctg 16

<210> 1605

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1605

acaagctcca gccgcg 16

<210> 1606

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1606

gctcaggcag cgggtc 16

<210> 1607

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1607

tccagcggga taccgg 16

<210> 1608

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1608

gccttccgca caagat 16

<210> 1609

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1609

ggatggaaga tgccaa 16

<210> 1610

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1610

agaccctgtc ggagga 16

<210> 1611

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1611

atgagctggt ggacat 16

<210> 1612

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1612

agagatgcct attttg 16

<210> 1613

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1613

accgaaagtc agacac 16

<210> 1614

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1614

ggcatcaatg aagggt 16

<210> 1615

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1615

cttgacttta gggcag 16

<210> 1616

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1616

gagaaggtag aggttc 16

<210> 1617

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1617

tcgaaggcat atctct 16

<210> 1618

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1618

ggcctgttgc agatgc 16

<210> 1619

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1619

gcatggcgac ctcagg 16

<210> 1620

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1620

gccaaggcag ccgact 16

<210> 1621

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1621

ggcgagaggg tgtcca 16

<210> 1622

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1622

tgtatccacc tttgtc 16

<210> 1623

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1623

ggcagcatta cataag 16

<210> 1624

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1624

ccatgtcacc agtctc 16

<210> 1625

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1625

ctcgagtgaa cacctg 16

<210> 1626

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1626

cctgttggct gctcac 16

<210> 1627

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1627

tgctggacag cccttg 16

<210> 1628

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1628

tttattgccc aagaag 16

<210> 1629

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1629

agactcttct ctagtg 16

<210> 1630

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1630

atctgctaga ctcgcc 16

<210> 1631

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1631

gcaatgcgga ggtagc 16

<210> 1632

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1632

aaaggttgct tcctag 16

<210> 1633

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1633

gctggaccgc tgcaca 16

<210> 1634

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1634

acgcatgctg atgtat 16

<210> 1635

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1635

ggtgtcattt cccaac 16

<210> 1636

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1636

ccacgaaaca gtcagt 16

<210> 1637

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1637

atgctggaac agtctg 16

<210> 1638

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1638

ccatccaaac acctgt 16

<210> 1639

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1639

gggccagcct accccc 16

<210> 1640

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1640

gaagtgggat catgct 16

<210> 1641

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1641

atcatctttg cagacc 16

<210> 1642

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1642

ttgttacccc cgccat 16

<210> 1643

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1643

ctgattcaca taatac 16

<210> 1644

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1644

cctgcacact agatta 16

<210> 1645

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1645

aggcggaagc tcctgc 16

<210> 1646

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1646

aggttcaagt tgtgtg 16

<210> 1647

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1647

aatgtacgga atctca 16

<210> 1648

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1648

gtccatgtgg gtgtcc 16

<210> 1649

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1649

ggccttaatg ctatca 16

<210> 1650

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1650

tagtatgaaa tatctc 16

<210> 1651

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1651

attgtaactg ccaggc 16

<210> 1652

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1652

ccggtattca ttagca 16

<210> 1653

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1653

gagcagggca acaaac 16

<210> 1654

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1654

atataaccac agcctg 16

<210> 1655

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1655

gcttataaag cacacg 16

<210> 1656

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1656

tagtaaatgc ttgtca 16

<210> 1657

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1657

ggcagaaatg tgctct 16

<210> 1658

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1658

cttcatgcca tcctgt 16

<210> 1659

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1659

tgctcttaca gcattg 16

<210> 1660

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1660

ggtacctgta gcgagc 16

<210> 1661

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1661

ttgacttagt ccgtgt 16

<210> 1662

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1662

agctacatca ggctgg 16

<210> 1663

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1663

tgcacataga ctgtga 16

<210> 1664

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1664

gactgctgag ccaagc 16

<210> 1665

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1665

agaaattgca gtgccc 16

<210> 1666

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1666

ggtattaaac tgccaa 16

<210> 1667

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1667

tcactaacca atatac 16

<210> 1668

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1668

ataaatctgc aagagc 16

<210> 1669

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1669

tctcatggtc aagacc 16

<210> 1670

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1670

gactgctagg cttcac 16

<210> 1671

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1671

cgctgctgca gtgtgc 16

<210> 1672

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1672

ggcatccacg acttcg 16

<210> 1673

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1673

aggcatccac gacttc 16

<210> 1674

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1674

caaggcatcc acgact 16

<210> 1675

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1675

aacataccaa ggcatc 16

<210> 1676

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1676

ggaacatacc aaggca 16

<210> 1677

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1677

aggaacatac caaggc 16

<210> 1678

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1678

gggataaggc actgt 16

<210> 1679

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1679

agggataagg ccactg 16

<210> 1680

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1680

aaggagggat aaggcc 16

<210> 1681

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1681

acatatcgca cgcctc 16

<210> 1682

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1682

cacatatcgc acgcct 16

<210> 1683

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1683

ccacatatcg cacgcc 16

<210> 1684

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1684

atccacatat cgcacg 16

<210> 1685

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1685

ctccatccac atatcg 16

<210> 1686

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1686

atcaatgaag ggtacg 16

<210> 1687

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1687

catcaatgaa gggtac 16

<210> 1688

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1688

atggaagatg ccaatg 16

<210> 1689

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1689

ggagatgagc tggtgg 16

<210> 1690

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1690

agactgagct tggtga 16

<210> 1691

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1691

cctgaatgca tccaaa 16

<210> 1692

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1692

atgctgagac gcaggt 16

<210> 1693

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1693

aatggcagat tccaca 16

<210> 1694

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1694

ctctgaaaga atctgc 16

<210> 1695

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1695

atgggaaact ttagca 16

<210> 1696

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1696

tgtcatttcc caacca 16

<210> 1697

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1697

ttttagtagt caaggt 16

<210> 1698

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1698

gcttccttac attttt 16

<210> 1699

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1699

taacatctca ctgatt 16

<210> 1700

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1700

ctagtgagaa acaaac 16

<210> 1701

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1701

ttattgttgc taaacc 16

<210> 1702

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1702

actttaggct cctggg 16

<210> 1703

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1703

agccataaat cttggg 16

<210> 1704

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1704

atgacatcat ggcttc 16

<210> 1705

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1705

ttattcaatg tggctt 16

<210> 1706

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1706

gggctcaatg aaatta 16

<210> 1707

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1707

cttagtatga aatatc 16

<210> 1708

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1708

tactgtctac tatggg 16

<210> 1709

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1709

cttacatcca cgactt 16

<210> 1710

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1710

cagtaactgg tagctc 16

<210> 1711

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1711

tgtttgattg tgcaga 16

<210> 1712

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1712

cgccttttat ttccgt 16

<210> 1713

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1713

ataaccacag cctggg 16

<210> 1714

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1714

ataagaatca tcttag 16

<210> 1715

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1715

actaccgaac gcagtt 16

<210> 1716

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1716

tagagtggta aggcat 16

<210> 1717

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1717

ggttggtgta catggt 16

<210> 1718

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1718

tcctgttaga cagctt 16

<210> 1719

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1719

ataaagcaca cgggaa 16

<210> 1720

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1720

taagagctgt ctcctc 16

<210> 1721

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1721

ctaacaaact ttgcag 16

<210> 1722

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1722

tgtcaccctt ccacgg 16

<210> 1723

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1723

attggaagac cgcaga 16

<210> 1724

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1724

ccgctagtaa atgctt 16

<210> 1725

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1725

aactaaggca aatctc 16

<210> 1726

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1726

gagtcatgac atccca 16

<210> 1727

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1727

gcagataaat acacat 16

<210> 1728

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1728

tttcccatcg acacag 16

<210> 1729

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1729

gctcctactt atcccc 16

<210> 1730

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1730

tattgccagg tatctg 16

<210> 1731

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1731

caatacatag cagagc 16

<210> 1732

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1732

ttagtccgtg ttcagg 16

<210> 1733

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1733

gtagctggtt tgtggg 16

<210> 1734

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1734

catctcttag ggcacc 16

<210> 1735

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1735

gtttggaagt cgccat 16

<210> 1736

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1736

aggaagccca atcaag 16

<210> 1737

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1737

cagattgagt ctcctg 16

<210> 1738

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1738

ttttacgatc atcatt 16

<210> 1739

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1739

gcttagaaat tgcagt 16

<210> 1740

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1740

agggtaatat tcagac 16

<210> 1741

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1741

tgtagcagac agatca 16

<210> 1742

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1742

tttaacagct caggta 16

<210> 1743

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1743

attctagaca tggcca 16

<210> 1744

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1744

aaccaatata ctgaga 16

<210> 1745

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1745

agacatatga catttc 16

<210> 1746

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1746

acatgacaga ctaact 16

<210> 1747

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1747

catcaatgct gcactc 16

<210> 1748

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1748

gttgaaggat ggatgg 16

<210> 1749

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1749

agagagatgc ctattt 16

<210> 1750

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1750

ggttccctgt gcagag 16

<210> 1751

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1751

aagaacctga atgcat 16

<210> 1752

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1752

gatgctgaga cgcagg 16

<210> 1753

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1753

acagactctt ctctag 16

<210> 1754

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1754

cctctgaaag aatctg 16

<210> 1755

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1755

gtagctgcac aaagat 16

<210> 1756

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1756

tggtgtcatt tcccaa 16

<210> 1757

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1757

tttttagtag tcaagg 16

<210> 1758

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1758

attcaacagg taacaa 16

<210> 1759

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1759

actaacatct cactga 16

<210> 1760

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1760

agctagtgag aaacaa 16

<210> 1761

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1761

cttttattgt tgctaa 16

<210> 1762

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1762

agtgtacttt aggctc 16

<210> 1763

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1763

cagccataaa tcttgg 16

<210> 1764

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1764

aatgacatca tggctt 16

<210> 1765

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1765

tttattcaat gtggct 16

<210> 1766

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1766

ttgggctcaa tgaaat 16

<210> 1767

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1767

gcttagtatg aaatat 16

<210> 1768

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1768

gtactgtcta ctatgg 16

<210> 1769

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1769

ctgcttacat ccacga 16

<210> 1770

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1770

acagtaactg gtagct 16

<210> 1771

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1771

ctgtttgatt gtgcag 16

<210> 1772

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1772

gcgcctttta tttccg 16

<210> 1773

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1773

cctgactata taacca 16

<210> 1774

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1774

gaccgtgttt ccaaat 16

<210> 1775

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1775

aactaccgaa cgcagt 16

<210> 1776

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1776

ggtagagtgg taaggc 16

<210> 1777

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1777

catagccttc tttctt 16

<210> 1778

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1778

aatcctgtta gacagc 16

<210> 1779

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1779

tataaagcac acggga 16

<210> 1780

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1780

aataagagct gtctcc 16

<210> 1781

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1781

ccctaacaaa ctttgc 16

<210> 1782

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1782

aatgtcaccc ttccac 16

<210> 1783

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1783

cattggaaga ccgcag 16

<210> 1784

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1784

accgctagta aatgct 16

<210> 1785

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1785

tagaactaag gcaaat 16

<210> 1786

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1786

ggagtcatga catccc 16

<210> 1787

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1787

tgagcagata aataca 16

<210> 1788

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1788

ctttcccatc gacaca 16

<210> 1789

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1789

gcgctcctac ttatcc 16

<210> 1790

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1790

atattgccag gtatct 16

<210> 1791

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1791

gtgttggttt ataaca 16

<210> 1792

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1792

acttagtccg tgttca 16

<210> 1793

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1793

ctgtagctgg tttgtg 16

<210> 1794

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1794

ccatctctta gggcac 16

<210> 1795

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1795

tgtttggaag tcgcca 16

<210> 1796

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1796

atcagaggaa gcccaa 16

<210> 1797

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1797

accagattga gtctcc 16

<210> 1798

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1798

ctctaatttt acgatc 16

<210> 1799

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1799

agcttagaaa ttgcag 16

<210> 1800

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1800

cagggtaata ttcaga 16

<210> 1801

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1801

tttgtagcag acagat 16

<210> 1802

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1802

ttttaacagc tcaggt 16

<210> 1803

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1803

aattctagac atggcc 16

<210> 1804

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1804

taaccaatat actgag 16

<210> 1805

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1805

cgcaaaaaga caacga 16

<210> 1806

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1806

gacatgacag actaac 16

<210> 1807

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1807

ccatcaatgc tgcact 16

<210> 1808

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1808

agttgaagga tggatg 16

<210> 1809

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1809

ctggtaagag agatgc 16

<210> 1810

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1810

gaggttccct gtgcag 16

<210> 1811

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1811

caagaacctg aatgca 16

<210> 1812

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1812

aggatgctga gacgca 16

<210> 1813

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1813

tcacagactc ttctct 16

<210> 1814

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1814

acctctgaaa gaatct 16

<210> 1815

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1815

aggtagctgc acaaag 16

<210> 1816

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1816

cagtctgacc attaat 16

<210> 1817

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1817

gaaaaaggtg ttctaa 16

<210> 1818

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1818

aaattcaaca ggtaac 16

<210> 1819

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1819

ttctactaac atctca 16

<210> 1820

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1820

atgatcatgt ggcggt 16

<210> 1821

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1821

actttattg ttgcta 16

<210> 1822

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1822

gagtgtactt taggct 16

<210> 1823

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1823

ctatcaggtg caggag 16

<210> 1824

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1824

caatgacatc atggct 16

<210> 1825

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1825

tactttattc aatgtg 16

<210> 1826

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1826

attgggctca atgaaa 16

<210> 1827

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1827

tggcttagta tgaaat 16

<210> 1828

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1828

tttggcaagg ccagaa 16

<210> 1829

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1829

gcatagagga agctcg 16

<210> 1830

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1830

gacagtaact ggtagc 16

<210> 1831

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1831

ttctgtttga ttgtgc 16

<210> 1832

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1832

aggtctgggt atatgt 16

<210> 1833

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1833

ccctgactat ataacc 16

<210> 1834

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1834

ttgaccgtgt ttccaa 16

<210> 1835

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1835

aaactaccga acgcag 16

<210> 1836

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1836

tggtagagtg gtaagg 16

<210> 1837

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1837

gcatagcctt ctttct 16

<210> 1838

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1838

caatcctgtt agacag 16

<210> 1839

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1839

ttataaagca cacggg 16

<210> 1840

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1840

caataagagc tgtctc 16

<210> 1841

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1841

tgcaggcacc ccagca 16

<210> 1842

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1842

gaatgtcacc cttcca 16

<210> 1843

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1843

tcattggaag accgca 16

<210> 1844

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1844

gaccgctagt aaatgc 16

<210> 1845

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1845

ttagaactaa ggcaaa 16

<210> 1846

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1846

tggagtcatg acatcc 16

<210> 1847

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1847

ctgagcagat aaatac 16

<210> 1848

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1848

agtcttaatg tggatt 16

<210> 1849

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1849

agtgtcccca tcccca 16

<210> 1850

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1850

aatattgcca ggtatc 16

<210> 1851

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1851

tagtgttggt ttataa 16

<210> 1852

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1852

tgacttagtc cgtgtt 16

<210> 1853

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1853

tctgtagctg gtttgt 16

<210> 1854

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1854

tcccatctct tagggc 16

<210> 1855

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1855

tatgtttgga agtcgc 16

<210> 1856

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1856

aatcagagga agccca 16

<210> 1857

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1857

aaccagattg agtctc 16

<210> 1858

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1858

tctctaattt tacgat 16

<210> 1859

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1859

cagcttagaa attgca 16

<210> 1860

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1860

ccagggtaat attcag 16

<210> 1861

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1861

ctttgtagca gacaga 16

<210> 1862

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1862

tattttaaca gctcag 16

<210> 1863

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1863

tgcaattcta gacatg 16

<210> 1864

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1864

actaaccaat atactg 16

<210> 1865

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1865

caacagatta ctggac 16

<210> 1866

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1866

aggacatgac agacta 16

<210> 1867

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1867

accatcaatg ctgcac 16

<210> 1868

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1868

aagttgaagg atggat 16

<210> 1869

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1869

ttggcatcaa tgaagg 16

<210> 1870

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1870

agaggttccc tgtgca 16

<210> 1871

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1871

ccaagaacct gaatgc 16

<210> 1872

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1872

ggcaggatgc tgagac 16

<210> 1873

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1873

ctcacagact cttctc 16

<210> 1874

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1874

gcacctctga aagaat 16

<210> 1875

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1875

ggaggtagct gcacaa 16

<210> 1876

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1876

acagtctgac cattaa 16

<210> 1877

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1877

ttaggtgaaa aaggtg 16

<210> 1878

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1878

tgattcacat aataca 16

<210> 1879

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1879

tattctacta acatct 16

<210> 1880

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1880

aatgatcatg tggcgg 16

<210> 1881

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1881

tgacttttat tgttgc 16

<210> 1882

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1882

tgagtgtact ttaggc 16

<210> 1883

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1883

atgctatcag gtgcag 16

<210> 1884

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1884

gcacaatgac atcatg 16

<210> 1885

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1885

ttactttatt caatgt 16

<210> 1886

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1886

tattgggctc aatgaa 16

<210> 1887

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1887

tatgggagcc acatgt 16

<210> 1888

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1888

cttttggcaa ggccag 16

<210> 1889

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1889

ttaaacagag gatgca 16

<210> 1890

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1890

agacagtaac tggtag 16

<210> 1891

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1891

tccgttaacc atcaag 16

<210> 1892

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1892

ttaggtctgg gtatat 16

<210> 1893

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1893

cccctgacta tataac 16

<210> 1894

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1894

cttgaccgtg tttcca 16

<210> 1895

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1895

ttaaactacc gaacgc 16

<210> 1896

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1896

atggtagagt ggtaag 16

<210> 1897

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1897

attgcatagc cttctt 16

<210> 1898

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1898

ccaatcctgt tagaca 16

<210> 1899

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1899

ctgcttataa agcaca 16

<210> 1900

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1900

acaataagag ctgtct 16

<210> 1901

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1901

tttgcaggca ccccag 16

<210> 1902

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1902

tgaatgtcac ccttcc 16

<210> 1903

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1903

gcatcattgg aagacc 16

<210> 1904

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1904

accaagaccg ctagta 16

<210> 1905

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1905

tgttagaact aaggca 16

<210> 1906

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1906

cctggagtca tgacat 16

<210> 1907

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1907

tctgagcaga taaata 16

<210> 1908

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1908

aagtcttaat gtggat 16

<210> 1909

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1909

ttagtgtccc catccc 16

<210> 1910

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1910

gaatattgcc aggtat 16

<210> 1911

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1911

ttagtgttgg tttata 16

<210> 1912

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1912

tttgacttag tccgtg 16

<210> 1913

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1913

ctctgtagct ggtttg 16

<210> 1914

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1914

ttgatagtga atgtgt 16

<210> 1915

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1915

atatgtttgg aagtcg 16

<210> 1916

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1916

caatcagagg aagccc 16

<210> 1917

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1917

taaccagatt gagtct 16

<210> 1918

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1918

gtctctaatt ttacga 16

<210> 1919

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1919

acagcttaga aattgc 16

<210> 1920

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1920

ctgtattagc tcaata 16

<210> 1921

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1921

tctttgtagc agacag 16

<210> 1922

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1922

ttattttaac agctca 16

<210> 1923

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1923

ctgcaattct agacat 16

<210> 1924

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1924

catttcagag tataag 16

<210> 1925

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1925

gatgtgagtg aaataa 16

<210> 1926

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1926

aaggacatga cagact 16

<210> 1927

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1927

ccaccatcaa tgctgc 16

<210> 1928

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1928

tttggcatca atgaag 16

<210> 1929

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1929

tagaggttcc ctgtgc 16

<210> 1930

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1930

gggcaggatg ctgaga 16

<210> 1931

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1931

actcacagac tcttct 16

<210> 1932

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1932

agcacctctg aaagaa 16

<210> 1933

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1933

cggaggtagc tgcaca 16

<210> 1934

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1934

attctaagaa cctcat 16

<210> 1935

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1935

aaacaaaccc tccgtc 16

<210> 1936

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1936

aaatgatcat gtggcg 16

<210> 1937

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1937

ctgactttta ttgttg 16

<210> 1938

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1938

gtgagtgtac tttagg 16

<210> 1939

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1939

aatgctatca ggtgca 16

<210> 1940

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1940

tgcacaatga catcat 16

<210> 1941

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1941

ctacctgtgt ctttta 16

<210> 1942

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1942

atatattggg ctcaat 16

<210> 1943

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1943

actttttggca aggcca 16

<210> 1944

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1944

ccgcaaacaa ggttaa 16

<210> 1945

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1945

tttaggtctg ggtata 16

<210> 1946

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1946

ccccctgact atataa 16

<210> 1947

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1947

tcttgaccgt gtttcc 16

<210> 1948

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1948

gcattgcata gccttc 16

<210> 1949

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1949

aaccaatcct gttaga 16

<210> 1950

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1950

tctgcttata aagcac 16

<210> 1951

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1951

ctttgcaggc acccca 16

<210> 1952

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1952

cttgaatgtc accctt 16

<210> 1953

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1953

ttaccaagac cgctag 16

<210> 1954

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1954

acttttagta ttaaag 16

<210> 1955

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1955

aaagtcttaa tgtgga 16

<210> 1956

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1956

cttagtgtcc ccatcc 16

<210> 1957

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1957

gttagtgttg gtttat 16

<210> 1958

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1958

gtttgactta gtccgt 16

<210> 1959

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1959

aatatgtttg gaagtc 16

<210> 1960

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1960

agtaaccaga ttgagt 16

<210> 1961

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1961

cacagcttag aaattg 16

<210> 1962

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1962

cctgtattag ctcaat 16

<210> 1963

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1963

cctctttgta gcagac 16

<210> 1964

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1964

ggttatttta acagct 16

<210> 1965

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1965

acctgcaatt ctagac 16

<210> 1966

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1966

aagatgtgag tgaaat 16

<210> 1967

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1967

aaaggacatg acagac 16

<210> 1968

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1968

gaggaacttg cttaag 16

<210> 1969

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1969

ttttggcatc aatgaa 16

<210> 1970

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1970

tctagcagct catctc 16

<210> 1971

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1971

ttagcacctc tgaaag 16

<210> 1972

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1972

atgtattaga gttaag 16

<210> 1973

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1973

cattctaaga acctca 16

<210> 1974

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1974

ttagttaggt gaaaaa 16

<210> 1975

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1975

cactgattca cataat 16

<210> 1976

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1976

tgcaaatgat catgtg 16

<210> 1977

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1977

gctgactttt attgtt 16

<210> 1978

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1978

agtgagtgta ctttag 16

<210> 1979

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1979

ttaatgctat caggtg 16

<210> 1980

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1980

atgcacaatg acatca 16

<210> 1981

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1981

attctacctg tgtctt 16

<210> 1982

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1982

ttggatatat tgggct 16

<210> 1983

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1983

tacttttggc aaggcc 16

<210> 1984

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1984

gcacagagta ggttaa 16

<210> 1985

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1985

tggtagctcc tggcaa 16

<210> 1986

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1986

tttccgttaa ccatca 16

<210> 1987

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1987

catcttagtg gctggg 16

<210> 1988

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1988

gttcttgacc gtgttt 16

<210> 1989

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1989

ggttaaacta ccgaac 16

<210> 1990

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1990

catggtctgc aaattt 16

<210> 1991

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1991

aaaccaatcc tgttag 16

<210> 1992

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1992

atctgcttat aaagca 16

<210> 1993

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1993

actttgcagg cacccc 16

<210> 1994

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1994

gcttgaatgt caccct 16

<210> 1995

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1995

tttaccaaga ccgcta 16

<210> 1996

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1996

caacttttag tattaa 16

<210> 1997

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1997

tcgacacagc atcacc 16

<210> 1998

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1998

tcttagtgtc cccatc 16

<210> 1999

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1999

ttaggaatat tgccag 16

<210> 2000

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2000

gggttagtgt tggttt 16

<210> 2001

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2001

tagggcacct caagaa 16

<210> 2002

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2002

caaatatgtt tggaag 16

<210> 2003

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2003

cccaatcaga ggaagc 16

<210> 2004

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2004

tcatcattat tacctg 16

<210> 2005

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2005

ttcagaccag ggtaat 16

<210> 2006

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2006

gcctgtatta gctcaa 16

<210> 2007

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2007

gcctctttgt agcaga 16

<210> 2008

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2008

tactgagagg aaatga 16

<210> 2009

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2009

tgtaaagatg tgagtg 16

<210> 2010

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2010

tcaaaggaca tgacag 16

<210> 2011

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2011

gagcaacgag gaagga 16

<210> 2012

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2012

cctgtcggag gaactt 16

<210> 2013

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2013

ttgttttggc atcaat 16

<210> 2014

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2014

aatgcatcca aatatc 16

<210> 2015

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2015

tggtctagca gctcat 16

<210> 2016

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2016

ttacataaga cattat 16

<210> 2017

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2017

ctcaagtgac tcacag 16

<210> 2018

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2018

tttagcacct ctgaaa 16

<210> 2019

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2019

tttcccaacc agctga 16

<210> 2020

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2020

tcatctttgc agacca 16

<210> 2021

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2021

tttagttagg tgaaaa 16

<210> 2022

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2022

tcactgattc acataa 16

<210> 2023

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2023

gagaaacaaa ccctcc 16

<210> 2024

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2024

gtgcaaatga tcatgt 16

<210> 2025

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2025

aagctgactt ttattg 16

<210> 2026

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2026

tcttgggatg cacagg 16

<210> 2027

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2027

ccttaatgct atcagg 16

<210> 2028

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2028

aatgcacaat gacatc 16

<210> 2029

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2029

aattctacct gtgtct 16

<210> 2030

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2030

tttggatata ttgggc 16

<210> 2031

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2031

ctactatggg agccac 16

<210> 2032

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2032

taatactttt ggcaag 16

<210> 2033

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2033

ttataggcga gagcac 16

<210> 2034

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2034

ctggtagctc ctggca 16

<210> 2035

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2035

gattgtgcag acagta 16

<210> 2036

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2036

atttccgtta accatc 16

<210> 2037

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2037

tgagttttag gtctgg 16

<210> 2038

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2038

atcatcttag tggctg 16

<210> 2039

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2039

tgttcttgac cgtgtt 16

<210> 2040

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2040

aaggttaaac taccga 16

<210> 2041

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2041

tacatggtct gcaaat 16

<210> 2042

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2042

cattgcattg catagc 16

<210> 2043

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2043

aaaaccaatc ctgtta 16

<210> 2044

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2044

catctgctta taaagc 16

<210> 2045

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2045

aaactttgca gcctat 16

<210> 2046

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2046

agactttgca ggcacc 16

<210> 2047

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2047

ggcttgaatg tcaccc 16

<210> 2048

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2048

aatgcttgtc aaaagg 16

<210> 2049

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2049

ctttaccaag accgct 16

<210> 2050

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2050

taagtgttag aactaa 16

<210> 2051

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2051

accaactttt agtatt 16

<210> 2052

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2052

catcgacaca gcatca 16

<210> 2053

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2053

ccaaagtctt aatgtg 16

<210> 2054

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2054

ccatctctta gtgtcc 16

<210> 2055

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2055

cttaggaata ttgcca 16

<210> 2056

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2056

agggttagtg ttggtt 16

<210> 2057

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2057

tctgtttgac ttagtc 16

<210> 2058

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2058

cttagggcac ctcaag 16

<210> 2059

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2059

taatctggtc atatgg 16

<210> 2060

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2060

tgcttacgga gcatag 16

<210> 2061

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2061

ctctagacgg gaagct 16

<210> 2062

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2062

gatcatcatt attacc 16

<210> 2063

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2063

ttgcagtgcc ctggcc 16

<210> 2064

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2064

attcagacca gggtaa 16

<210> 2065

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2065

atgcctgtat tagctc 16

<210> 2066

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2066

agcctctttg tagcag 16

<210> 2067

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2067

gaggttattt taacag 16

<210> 2068

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2068

atactgagag gaaatg 16

<210> 2069

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2069

atgacatttc agagta 16

<210> 2070

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2070

gtgtaaagat gtgagt 16

<210> 2071

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2071

tgctgcactc aaagag 16

<210> 2072

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2072

tcacaagaga ctggac 16

<210> 2073

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2073

tggtggacat tggccg 16

<210> 2074

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2074

ggtgatggtt gttttg 16

<210> 2075

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2075

gaatgcatcc aaatat 16

<210> 2076

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2076

gtggtctagc agctca 16

<210> 2077

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2077

cattacataa gacatt 16

<210> 2078

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2078

cctcaagtga ctcaca 16

<210> 2079

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2079

ctttagcacc tctgaa 16

<210> 2080

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2080

atttcccaac cagctg 16

<210> 2081

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2081

ttatcatctt tgcaga 16

<210> 2082

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2082

ttttagttag gtgaaa 16

<210> 2083

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2083

ctcactgatt cacata 16

<210> 2084

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2084

tgagaaacaa accctc 16

<210> 2085

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2085

tgtgcaaatg atcatg 16

<210> 2086

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2086

taggctcctg ggacct 16

<210> 2087

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2087

atcttgggat gcacag 16

<210> 2088

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2088

tcatggcttc cagtgt 16

<210> 2089

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2089

ttcaatgtgg cttcta 16

<210> 2090

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2090

ttaattctac ctgtgt 16

<210> 2091

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2091

tgaaatatct cattag 16

<210> 2092

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2092

tgtctactat gggagc 16

<210> 2093

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2093

atggtaatac ttttgg 16

<210> 2094

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2094

actggtagct cctggc 16

<210> 2095

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2095

tgattgtgca gacagt 16

<210> 2096

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2096

tatttccgtt aaccat 16

<210> 2097

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2097

ctgagtttta ggtctg 16

<210> 2098

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2098

gaatcatctt agtggc 16

<210> 2099

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2099

ttgttcttga ccgtgt 16

<210> 2100

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2100

gtggtaaggc atacta 16

<210> 2101

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2101

ggtgtacatg gtctgc 16

<210> 2102

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2102

gcattgcatt gcatag 16

<210> 2103

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2103

ggaaaaccaa tcctgt 16

<210> 2104

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2104

agctgtctcc tctact 16

<210> 2105

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2105

caaactttgc agccta 16

<210> 2106

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2106

gagactttgc aggcac 16

<210> 2107

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2107

tcggcttgaa tgtcac 16

<210> 2108

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2108

gtaaatgctt gtcaaa 16

<210> 2109

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2109

agtctttacc aagacc 16

<210> 2110

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2110

catgacatcc cagttc 16

<210> 2111

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2111

aaccaacttt tagtat 16

<210> 2112

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2112

ccatcgacac agcatc 16

<210> 2113

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2113

ctacttatcc ccaaag 16

<210> 2114

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2114

gccatctctt agtgtc 16

<210> 2115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2115

ccttaggaat attgcc 16

<210> 2116

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2116

gagggttagt gttggt 16

<210> 2117

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2117

ctggtttgtg ggttct 16

<210> 2118

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2118

tcttagggca cctcaa 16

<210> 2119

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2119

ttaatctggt catatg 16

<210> 2120

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2120

acaaaagcga caaggt 16

<210> 2121

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2121

ttgagtctcc tgacca 16

<210> 2122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2122

cgatcatcat tattac 16

<210> 2123

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2123

attgcagtgc cctggc 16

<210> 2124

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2124

tattcagacc agggta 16

<210> 2125

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2125

gatgcctgta ttagct 16

<210> 2126

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2126

gcagcctctt tgtagc 16

<210> 2127

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2127

ctgaggttat tttaac 16

<210> 2128

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2128

tatactgaga ggaaat 16

<210> 2129

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2129

atatgacatt tcagag 16

<210> 2130

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2130

cgtgtaaaga tgtgag 16

<210> 2131

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2131

aatgctgcac tcaaag 16

<210> 2132

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2132

taacaaacta tgccta 16

<210> 2133

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2133

aggaacttgc ttaagt 16

<210> 2134

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2134

agcagctcat ctccct 16

<210> 2135

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2135

agttaggtga aaaagg 16

<210> 2136

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2136

actgattcac ataata 16

<210> 2137

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2137

ctatgggagc cacatg 16

<210> 2138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2138

cagacagtaa ctggta 16

<210> 2139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2139

ttccgttaac catcaa 16

<210> 2140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2140

gttaaactac cgaacg 16

<210> 2141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2141

ctatggtaga gtggta 16

<210> 2142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2142

ggacaataag agctgt 16

<210> 2143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2143

agcatcattg gaagac 16

<210> 2144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2144

gtgttagaac taaggc 16

<210> 2145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2145

tttctgagca gataaa 16

<210> 2146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2146

taggaatatt gccagg 16

<210> 2147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2147

aactctgtag ctggtt 16

<210> 2148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2148

tcttgatagt gaatgt 16

<210> 2149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2149

ccaatcagag gaagcc 16

<210> 2150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2150

ctgtctctaa ttttac 16

<210> 2151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2151

gacatttcag agtata 16

<210> 2152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2152

gcaaatcgga tctttg 16

<210> 2153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2153

agaaggtaga ggttcc 16

<210> 2154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2154

cagggcagga tgctga 16

<210> 2155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2155

tgactcacag actctt 16

<210> 2156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2156

agaaacaaac cctccg 16

<210> 2157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2157

actatgggag ccacat 16

<210> 2158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2158

ttgtgcagac agtaac 16

<210> 2159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2159

ttttaggtct gggtat 16

<210> 2160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2160

attgcattgc atagcc 16

<210> 2161

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2161

ctttgcagcc tatccc 16

<210> 2162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2162

tcagcatcat tggaag 16

<210> 2163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2163

agtgttagaa ctaagg 16

<210> 2164

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2164

caaagtctta atgtgg 16

<210> 2165

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2165

tgtttgactt agtccg 16

<210> 2166

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2166

aatctggtca tatggt 16

<210> 2167

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2167

tgcagtgccc tggcct 16

<210> 2168

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2168

aggttatttt aacagc 16

<210> 2169

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2169

tgacatttca gagtat 16

<210> 2170

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2170

tcaatgtggc ttctag 16

<210> 2171

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2171

attcaatgtg gcttct 16

<210> 2172

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic oligonucleotide

<400> 2172

tattcaatgt ggcttc 16