



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0022409
(43) 공개일자 2023년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7125 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01) C12N 9/14 (2006.01) (52) CPC특허분류 C12N 15/1137 (2013.01) A61K 31/7125 (2013.01) (21) 출원번호 10-2022-7043355 (22) 출원일자(국제) 2021년04월30일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2022년12월09일 (86) 국제출원번호 PCT/US2021/030254 (87) 국제공개번호 WO 2021/231107 국제공개일자 2021년11월18일 (30) 우선권주장 63/023,013 2020년05월11일 미국(US) 63/112,458 2020년11월11일 미국(US)	(71) 출원인 스톡 테라퓨틱스, 인크. 미국 01730 매사추세츠주 베드포드 위긴즈 애비뉴 45 (72) 발명자 아즈나레즈 이사벨 미국 01730 매사추세츠주 베드포드 위긴즈 애비뉴 45 벤카테시 아디트야 미국 01730 매사추세츠주 베드포드 위긴즈 애비뉴 45 리아우 진 미국 01730 매사추세츠주 베드포드 위긴즈 애비뉴 45 (74) 대리인 김진희, 김태홍

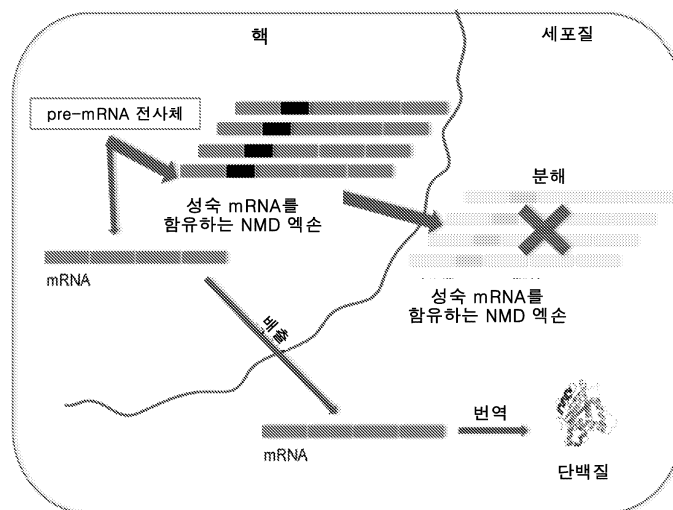
전체 청구항 수 : 총 180 항

(54) 발명의 명칭 **병태 및 질환의 치료를 위한 OPA1 안티센스 올리고머**

(57) 요약

유전자에서 대체 스플라이싱 이벤트는 비정상적인 단백질 발현을 야기할 수 있는 비-생산적인 mRNA 전사물로 이어질 수 있으며, 유전자의 대체 스플라이싱 이벤트를 표적화할 수 있는 치료제는 환자에서 기능성 단백질의 발현 수준을 조절하고/하거나 비정상적인 단백질 발현을 억제할 수 있다. 이러한 치료제는 단백질 결핍 및/또는 미토콘드리아의 기능 결핍에 의해 유발된 병태 또는 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 27/02 (2018.01)

C12N 15/86 (2013.01)

C12N 9/14 (2013.01)

C12N 2310/11 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/321 (2013.01)

C12N 2310/322 (2013.01)

C12N 2320/33 (2013.01)

C12N 2320/34 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

OPA1 유전자로부터 전사되고 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)을 포함하는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 작용제는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 스플라이싱을 조절하여 pre-mRNA로부터 처리되는 처리된 mRNA의 수준을 조절하고, 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하며, 여기서 작용제는 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 작용제는,

- (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- (b) NMD 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 조절하거나; 또는
- (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 작용제는 표적화된 부분의 영역에 NMD 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 방해하는, 방법

청구항 4

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손에 근접한, 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 업스트림인, 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드, 약 40 뉴클레오타이드, 약 30 뉴클레오타이드, 약 20 뉴클레오타이드, 약 10 뉴클레오타이드, 약 5 뉴클레오타이드, 약 4 뉴클레오타이드, 약 2 뉴클레오타이드, 약 1 뉴클레오타이드 업스트림인, 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 다운스트림인, 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴

클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드, 약 40 뉴클레오티드, 약 30 뉴클레오티드, 약 20 뉴클레오티드, 약 10 뉴클레오티드, 약 5 뉴클레오티드, 약 4 뉴클레오티드, 약 2 뉴클레오티드, 약 1 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

청구항 9

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628509의 최대 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 업스트림인, 방법.

청구항 10

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628509의 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 업스트림인, 방법.

청구항 11

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628616의 최대 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

청구항 12

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628616의 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

청구항 13

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 pre-mRNA의 2개 규범적 엑손 영역 사이의 인트론 영역에 위치되고, 여기서 인트론 영역은 NMD 엑손을 함유하는, 방법.

청구항 14

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.

청구항 15

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 업스트림 또는 다운스트림 인트론과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.

청구항 16

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 5' NMD 엑손-인트론 접합 또는 3' NMD 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.

청구항 17

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 있는, 방법.

청구항 18

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과와 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279의 서열을 포함하는, 방법.

청구항 21

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616 내에 있는, 방법.

청구항 22

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 업스트림 또는 다운스트림인, 방법.

청구항 23

제2항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 OPA1 단백질 또는 야생형 OPA1 단백질인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제23항, 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 적어도 서열번호: 277에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 결(lack)하는 OPA1 단백질인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제를 촉진하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수,

약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 세포에서 처리된 mRNA의 수준에서 증가를 초래하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 초래하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현되는 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 서열번호: 36, 236, 242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 유전자 편집 분자를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함하는, 방법.

청구항 38

OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, pre-mRNA는 코딩 엑손을 포함하고, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 작용제가 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제를 촉진하여, pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 작용제는,

- (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- (b) 코딩 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 조절하거나; 또는
- (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 작용제는 표적화된 부분의 영역에 대한 코딩 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 방해하는, 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손에 근접한, 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 100 내지 50, 90 내지 50, 80 내지 50, 70 내지 50, 60 내지 50, 60 내지 40, 60 내지 30, 60 내지 20, 60 내지 10, 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 44

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 45

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.

청구항 46

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 1 내지 19, 10 내지 60, 20 내지 60, 30 내지 60, 40 내지 60, 50 내지 60, 50 내지 70, 50 내지 80, 50 내지 90, 또는 50 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 47

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 또는 1 내지 19 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 48

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.

청구항 49

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림 또는 바로 다운스트림인 인트론과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.

청구항 50

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 5' 코딩 엑손-인트론 접합 또는 3' 코딩 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.

청구항 51

제39항에 있어서, 표적화된 부분은 pre-mRNA의 코딩 엑손 내에 있는, 방법.

청구항 52

제39항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손인, 방법.

청구항 53

제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

청구항 54

제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함하는 방법.

청구항 55

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 업스트림인, 방법.

청구항 56

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 57

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 다운스트림인, 방법.

청구항 58

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626202의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 또는 1 내지 19 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 59

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202 내에 있는, 방법.

청구항 60

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.

청구항 61

제39항에 있어서, 표적화된 부분은 코딩 엑손의 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 62

제39항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 277의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

청구항 63

제38항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제는 작용제의 부제에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지

약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 64

제38항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 초래하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현되는 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 적어도 약 1.5-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 67

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질인, 방법.

청구항 68

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.

청구항 69

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.

청구항 70

제64항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 코딩 엑손을 함유하는 상응하는 mRNA에 의해 인코딩된 OPA1 단백질보다 더 적은 수의 단백질분해 절단 부위를 포함하는, 방법.

청구항 71

제38항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 pre-mRNA로부터 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)의 배제를 촉진하는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279의 서열을 포함하는, 방법.

청구항 74

제64항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 코딩 엑손을 함유하는 상응하는 mRNA에 의해 인코딩된 OPA1 단백질보다 더 적은 수의 단백질분해 절단 부위를 포함하는, 방법.

청구항 75

제38항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 서열번호: 227-242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.

청구항 76

제38항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 유전자 편집 분자를 포함하는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함하는, 방법.

청구항 78

OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, 여기서 pre-mRNA는 코딩 엑손을 포함하고, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하고,

여기서 작용제는,

- (a) pre-mRNA의 코딩 엑손의 5' 말단의 바로 업스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분; 또는
- (b) pre-mRNA의 코딩 엑손의 3' 말단의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하는 안티센스 올리고머를 포함하며;

이에 의해 작용제는 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에 코딩 엑손을 함유하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손인, 방법.

청구항 80

제78항 또는 제79항에 있어서, 방법은 세포에서 pre-mRNA의 스플라이싱 동안 처리된 mRNA에 코딩 엑손의 합입을 촉진하는, 방법.

청구항 81

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오티드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 82

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오티드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 83

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

청구항 84

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함하는, 방법.

청구항 85

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 86

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626202의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 87

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA에 코딩 엑손의 함입은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 88

제78항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.

청구항 89

표적 단백질을 인코딩하는 유전자로부터 전사된 pre-mRNA를 갖는 세포에서 표적 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, 여기서 pre-mRNA는 코딩 엑손 및 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)을 포함하며, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며,

여기서 작용제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 NMD 엑손 둘 모두의 배제를 촉진하며, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에 NMD 엑손 및 코딩 엑손 둘 모두를 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 작용제는,

- (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- (b) 코딩 엑손, NMD 엑손, 또는 둘 모두의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 조절하거나; 또는
- (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 작용제는 표적화된 부분의 영역에 대한 코딩 엑손, NMD 엑손, 또는 둘 모두의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 방해하는, 방법.

청구항 92

제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, NMD 엑손은 코딩 엑손에 인접한 인트론 영역 내에 있는, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역 내에 있는, 방법.

청구항 94

제92항에 있어서, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내에 있는, 방법.

청구항 95

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손에 근접한, 방법.

청구항 96

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.

청구항 97

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.

청구항 98

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 내에 위치되는, 방법.

청구항 99

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 100

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 101

제89항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손인, 방법.

청구항 102

제89항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

청구항 103

제89항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함하는, 방법.

청구항 104

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 업스트림인, 방법.

청구항 105

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 다운스트림인, 방법.

청구항 106

제90 내지 94항 중 어느 한 항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 107

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193626202의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 108

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202 내에 있는, 방법.

청구항 109

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.

청구항 110

제90항에 있어서, 표적화된 부분은 코딩 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 111

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손에 근접한, 방법.

청구항 112

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.

청구항 113

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.

청구항 114

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 위치되는, 방법.

청구항 115

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 116

제89항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

청구항 117

제89항에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279를 포함하는, 방법.

청구항 118

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 업스트림인, 방법.

청구항 119

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 다운스트림인, 방법.

청구항 120

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628509의 100 뉴클레오타이드 업

스트림으로부터 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193628616의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.

청구항 121

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616 내에 있는, 방법.

청구항 122

제90항에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.

청구항 123

제90항에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 124

제89항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 125

제89항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 126

제89항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 세포에서 처리된 mRNA의 수준에서 증가를 초래하는, 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 128

제89항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 세포에서 표적 단백질의 발현에서 증가를 초래하는, 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 표적 단백질의 수준은 작용제의 부재에 서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

청구항 130

제89항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 표적 단백질은 OPA1 단백질인, 방법.

청구항 131

제130항에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에 서와 비교하여 적어도 약 1.5-배수 증가되는, 방법.

청구항 132

제130항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질인, 방법.

청구항 133

제130항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.

청구항 134

제130항에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분 적으로 기능성인, 방법.

청구항 135

제89항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 서열번호: 236, 242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.

청구항 136

제78항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 유전자 편집 분자를 포함하는, 방법.

청구항 137

제136항에 있어서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함하는, 방법.

청구항 138

제1항 내지 제75항 또는 제78항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디아미테이트 연결을 포함하는 백본 변형을 포함하 는, 방법.

청구항 139

제1항 내지 제75항 또는 제78항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고

안티센스 올리고머는 포스포로디아미데이트 모르폴리노, 잠금 핵산, 펩티드 핵산, 2'-O-메틸 모이어티, 2'-플루오로 모이어티, 또는 2'-O-메톡시에틸 모이어티를 포함하는, 방법.

청구항 140

제1항 내지 제75항 또는 제78항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 적어도 하나의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 방법.

청구항 141

제140항에 있어서, 각각의 당 모이어티는 변형된 당 모이어티인, 방법.

청구항 142

제1항 내지 제75항 또는 제78항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 8 내지 50 핵염기, 8 내지 40 핵염기, 8 내지 35 핵염기, 8 내지 30 핵염기, 8 내지 25 핵염기, 8 내지 20 핵염기, 8 내지 15 핵염기, 9 내지 50 핵염기, 9 내지 40 핵염기, 9 내지 35 핵염기, 9 내지 30 핵염기, 9 내지 25 핵염기, 9 내지 20 핵염기, 9 내지 15 핵염기, 10 내지 50 핵염기, 10 내지 40 핵염기, 10 내지 35 핵염기, 10 내지 30 핵염기, 10 내지 25 핵염기, 10 내지 20 핵염기, 10 내지 15 핵염기, 11 내지 50 핵염기, 11 내지 40 핵염기, 11 내지 35 핵염기, 11 내지 30 핵염기, 11 내지 25 핵염기, 11 내지 20 핵염기, 11 내지 15 핵염기, 12 내지 50 핵염기, 12 내지 40 핵염기, 12 내지 35 핵염기, 12 내지 30 핵염기, 12 내지 25 핵염기, 12 내지 20 핵염기, 또는 12 내지 15 핵염기로 구성되는, 방법.

청구항 143

제1항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 벡터는 작용제를 인코딩하는 바이러스 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 144

제143항에 있어서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스(HSV) 바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 145

제1항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 OPA1 단백질의 mRNA 수준 또는 발현 수준을 평가하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 146

제1항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제는 치료제인, 방법.

청구항 147

제146항의 치료제 또는 제146항의 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 148

치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 149

제148항에 있어서, 치료제는 서열번호: 227-242 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 150

제148항에 있어서, 치료제는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안

티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 151

제148항에 있어서, 치료제는 서열번호: 36, 236, 242, 250, 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 152

서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는 조성물로서, 여기서 안티센스 올리고머는 백본 변형, 당 모이어티 변형, 또는 이의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 153

제152항에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 227-242 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 조성물.

청구항 154

제152항에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 조성물.

청구항 155

제152항에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 36, 236, 242, 250 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 조성물.

청구항 156

치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제를 촉진하며, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키고, 여기서 pre-mRNA는 OPA1 유전자로부터 전사되고 코딩 엑손을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 157

치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 세포에서 OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA에 결합하는 안티센스 올리고머를 포함하며, 여기서 안티센스 올리고머는:

- (a) pre-mRNA의 코딩 엑손의 5' 말단의 바로 업스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분; 또는
- (b) pre-mRNA의 코딩 엑손의 3' 말단의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하며;

이에 의해 치료제는 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 함유하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 약학적 조성물.

청구항 158

치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손) 둘 모두의 배제를 촉진하며, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손 및 NMD 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키고, 여기서 pre-mRNA는 세포에서 OPA1 유전자로부터 전사되고 코딩 엑손과 NMD 엑손을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 159

제147항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 척추

강내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 활액 주사, 유리체내 투여, 망막하 주사, 국소 적용, 이식 또는 정맥내 주사를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 160

제147항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 유리체내 주사를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 161

제147항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 162

제161항에 있어서, 제2 치료제는 소분자를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 163

제161항에 있어서, 제2 치료제는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 164

제161항에 있어서, 제2 치료제는 인트론 보유를 교정하는, 약학적 조성물.

청구항 165

제147항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 안티센스 올리고머는 화합물 식별 번호: 1-303으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물 또는 조성물.

청구항 166

제147항 내지 제165항 중 어느 한 항의 치료제를 대상체의 세포에 치료제를 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절함에 의해 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하거나 발병 가능성을 감소시키는 방법.

청구항 167

제166항에 있어서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자에서 기능-상실 돌연변이와 연관되는, 방법.

청구항 168

제166항 또는 제167항에 있어서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자의 반수체불충분과 연관되고, 대상체는 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자, 및 이로부터 OPA1 단백질이 생성되지 않거나 또는 감소된 수준으로 생산되는 제2 대립유전자, 또는 비기능성 OPA1 단백질 또는 부분적으로 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제2 대립유전자를 갖는, 방법.

청구항 169

제166항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태는 안과 질환 또는 병태를 포함하는 방법.

청구항 170

제166항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태는 ADOA-플러스 증후군; 미토콘드리아 장애; 녹내장; 정상안압 녹내장; 샤르코-마리-투스병; 미토콘드리아 기능장애; 당뇨병성 망막병증; 연령-관련 황반변성; 망막 신경절 세포 사멸; 미토콘드리아 분열-매개된 미토콘드리아 기능장애; 진행성 외안근마비; 난청; 운동실조; 운동 신경병증; 감각 신경병증; 근병증; 베어 증후군; 뇌 기능 장애; 뇌병증; 말초 신경증; 치명적인 유아 미토콘드리아 뇌근육병증; 비대성 심근병증; 경련성 운동실조 증후군; 감각 운동 말초 신경병증; 근육긴장 저하; 위장 운동 장애 및 연하곤란; 시신경 위축; 시신경 위축 플러스 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 14; 후기-발병 심근병증; 당뇨병성 심근병증; 알츠하이머병; 국소 분절 사구체 경화증; 신장병; 헌팅턴 병; 건

강한 노화에서 인지 기능 저하; 프리온 질환; 후기 발병 치매 및 파킨슨병; 미토콘드리아 근병증; 리 증후군; 프리드라이히 운동실조; 파킨슨 병; MELAS(미토콘드리아 뇌근병증, 젖산증 및 뇌졸중-유사 에피소드); 피루브산 탈수소효소 복합체 결핍증; 만성 신장 질환; 레버의 유전성 시신경병증; 비만; 연령-관련 전신성 신경변성; 골격근 위축; 심장 및 뇌 허혈성 손상; 또는 대규모 간 세포자멸사를 포함하는, 방법.

청구항 171

제166항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태는 시신경 위축 유형 1을 포함하는, 방법.

청구항 172

제166항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태는 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA)을 포함하는, 방법.

청구항 173

제166항 또는 제167항에 있어서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자의 상염색체 열성 돌연변이와 연관되고, 여기서 대상체는:

- (i) OPA1 단백질은 생산되지 않거나 야생형 대립유전자와 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나; 또는
- (ii) 생산된 OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 비기능성이거나 부분적으로 기능성인 제2 대립유전자, 및
- (iii) OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 감소된 수준으로 생산되고 생산된 OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이거나; 또는
- (iv) 생산된 OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 부분적으로 기능성인 제2 대립유전자를 갖는, 방법.

청구항 174

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 175

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 비-인간 동물인, 방법.

청구항 176

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 태아, 배아 또는 어린이인, 방법.

청구항 177

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 세포는 생체외에 있는, 방법.

청구항 178

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 척추강내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 활액 주사, 유리체내 투여, 망막하 주사, 국소 적용, 이식 또는 정맥내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 179

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 180

제166항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 질환 또는 병태를 치료하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **교차-참조**

[0002] 본 출원은 2020년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 63/023,013 및 2020년 11월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 63/112,458의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며 이로써 그 전체가 참고로 포함된다. 2021년 6월 7일에 생성된 해당 ASCII 사본의 이름은 47991-731_601_SL.txt 이고 크기는 379,760바이트이다.

배경 기술

[0005] 유전자에서 대체 스플라이싱 이벤트는 차례로 비정상적인 또는 감소된 단백질 발현을 유도할 수 있는 비-생산적인 mRNA 전사체를 유도할 수 있고, 유전자에서 대체 스플라이싱 이벤트를 표적화할 수 있는 치료제는 환자에서 기능적 단백질의 발현 수준을 조절할 수 있고/있거나 비정상적인 단백질 발현을 억제할 수 있다. 이러한 치료제는 단백질 결핍에 기인한 병태 또는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0006] 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA)은 가장 흔하게 진단되는 시신경병증 중 하나이다. 이 시신경 질환은 망막 신경절 세포의 퇴화 및 점진적이고 비가역적인 시력의 상실을 야기하는 구조적 및 기능적 미토콘드리아 결핍과 연관되어 있다. 대다수의 ADOA 환자는 OPA1에 돌연변이를 가지고 있고 대부분의 돌연변이는 반수체 부족을 야기한다(Lenaers G, 등 Orphanet J Rare Dis 2012). OPA1은 미토콘드리아 융합, ATP 합성 및 세포자멸사에서 결정적인 역할을 하는 미토콘드리아 GTPase를 인코딩한다. 현재, ADOA 환자에 대해 승인된 질환-조절 치료법이 없고 그러한 치료법에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

[0007] 일부 양태에서, OPA1 유전자로부터 전사되고 난-센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)을 포함하는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법이 본 명세서에 기재되어 있고, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시켜 작용제가 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 스플라이싱을 조절하고 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되는 처리된 mRNA의 수준을 조절하는 단계, 및 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 단계를 포함하며, 여기서 작용제는 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다.

[0008] 일부 실시형태에서, 작용제는: (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하고; (b) NMD 엑손의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 조절하고; 또는 (c) (a)와 (b)의 조합이다. 일부 실시형태에서, 작용제는 표적화된 부분의 영역에 NMD 엑손의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 방해한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손에 근접한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 업스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드, 약 40 뉴클레오타이드, 약 30 뉴클레오타이드, 약 20 뉴클레오타이드, 약 10 뉴클레오타이드, 약 5 뉴클레오타이드, 약 4 뉴클레오타이드, 약 2 뉴클레오타이드, 약 1 뉴클레오타이드 업스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드, 약 40 뉴클레오타이드, 약 30 뉴클레오타이드, 약 20 뉴클레오타이드, 약 10 뉴클레오타이드, 약 5 뉴클레오타이드, 약 4 뉴클레오타이드, 약 2 뉴클레오타이드, 약 1 뉴클레오타이드 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193628509의

최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 업스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193628509의 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 업스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193628616의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193628616의 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 pre-mRNA의 2개의 규범적 엑손 영역 사이의 인트론 영역에 위치되고, 여기서 인트론 영역은 NMD 엑손을 함유한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손과 적어도 부분적으로 중첩한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 업스트림 또는 다운스트림 인트론과 적어도 부분적으로 중첩한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 5' NMD 엑손-인트론 접합 또는 3' NMD 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0009] 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 서열번호: 279의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 넌-센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 넌-센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 업스트림 또는 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 엑손 GRCh38/hg38:chr3 193628509 내지 193628616의 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 OPA1 단백질 또는 야생형 OPA1 단백질이다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질이다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 서열번호: 277에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 결하는 OPA1 단백질이다.

[0010] 일부 실시형태에서, 방법은 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제를 촉진한다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 방법은 세포에서 처리된 mRNA의 수준에서 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약

10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 방법은 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다.

[0011] 일부 실시형태에서, 작용제는 서열번호: 36, 236, 242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 유전자 편집 분자를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함한다.

[0012] 일부 양태에서, OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법인 본 명세서에 개시되고, 여기서 pre-mRNA는 코딩 엑손을 포함하며, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시켜 작용제가 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제를 촉진하고 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에 코딩 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하고; (b) 코딩 엑손의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 조절하고; 또는 (c) (a)와 (b)의 조합이다. 일부 실시형태에서, 작용제는 코딩 엑손의 표적화된 부분의 영역으로의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 방해한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손에 근접한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치된다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 100 내지 50, 90 내지 50, 80 내지 50, 70 내지 50, 60 내지 50, 60 내지 40, 60 내지 30, 60 내지 20, 60 내지 10, 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 1 내지 19, 10 내지 60, 20 내지 60, 30 내지 60, 40 내지 60, 50 내지 60, 50 내지 70, 50 내지 80, 50 내지 90, 또는 50 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 또는 1 내지 19 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손과 적어도 부분적으로 중첩한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림 또는 바로 다운스트림 인트론과 적어도 부분적으로 중첩한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 5' 코딩 엑손-인트론 접합 또는 3' 코딩 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화된 부분은 pre-mRNA의 코딩 엑손 내에 있다. 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손이다.

[0013] 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 업스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626202의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 또는 1 내지 19 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과와 연속적인 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 277의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

- [0014] 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 방법은 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9배, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 적어도 약 1.5-배수까지 증가된다.
- [0015] 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질이다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이다. 일부 실시형태에서, 작용제는 pre-mRNA로부터 넌-센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)의 배제를 촉진한다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 서열번호: 279의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 코딩 엑손을 함유하는 상응하는 mRNA에 의해 인코딩되는 OPA1 단백질보다 더 적은 단백질분해 절단 부위를 포함한다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 작용제는 서열번호: 227-242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 유전자 편집 분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함한다.
- [0017] 일부 양태에서, OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있으며, 여기서 pre-mRNA는 코딩 엑손을 포함하고, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 작용제는: (a) pre-mRNA의 코딩 엑손의 5' 말단의 바로 업스트림인 인트론 영역 내 pre-mRNA의 표적화된 부분; 또는 (b) pre-mRNA의 코딩 엑손의 3' 말단의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하는 안티센스 올리고머를 포함하며; 이에 의해 작용제는 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에 코딩 엑손을 함유하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시킨다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손이다. 일부 실시형태에서, 방법은 세포에서 pre-mRNA의 스플라이싱 동안 처리된 mRNA에서 코딩 엑손의 합입을 촉진한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193626092의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626202의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA에 코딩 엑손의 합입은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지

약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 작용제는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다.

[0019] 일부 양태에서, 표적 단백질을 인코딩하는 유전자로부터 전사된 pre-mRNA를 갖는 세포에서 표적 단백질의 발현을 조절하는 방법이 본 명세서에 개시되고, 여기서 pre-mRNA는 코딩 엑손 및 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)을 포함하며, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 작용제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 NMD 엑손 둘 모두의 배제를 촉진하고, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 NMD 엑손과 코딩 엑손 둘 모두를 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시킨다.

[0020] 일부 실시형태에서, 작용제는: (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하고; (b) 코딩 엑손, NMD 엑손, 또는 둘 모두의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 조절하고; 또는 (c) (a)와 (b)의 조합이다. 일부 실시형태에서, 작용제는 코딩 엑손, NMD 엑손, 또는 둘 모두의 표적화된 부분의 영역에 대한 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 방해한다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 코딩 엑손에 인접한 인트론 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손에 근접한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 내에 위치한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손이다. 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 업스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 GRCh38/hg38:chr3 193626092의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193626092의 100 뉴클레오타이드 업스트림 내지 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193626202의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 코딩 엑손 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화된 부분은 코딩 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 초과인 연속 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손에 근접한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 위치한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림에서 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 서열번호: 279를 포함한다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 업스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 다운스트림이다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193628509의 100 뉴클레오타이드 업스트림 내지 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628616의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/ hg38: chr3 193628509 내지 193628616 내에 있다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616

의 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 초과인 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0022]

일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 작용제는 세포에서 처리된 mRNA의 수준에서 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 방법은 세포에서 표적 단백질의 발현에서 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 표적 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 표적 단백질은 OPA1 단백질이다. 일부 실시형태에서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 적어도 약 1.5-배수까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질이다.

[0023]

일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이다. 일부 실시형태에서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이다.

[0024]

일부 실시형태에서, 작용제는 서열번호: 236, 242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 유전자 편집 분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함한다.

[0025]

일부 실시형태에서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 여기서 안티센스 올리고머는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디아미테이트 연결을 포함하는 백본 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고, 여기서 안티센스 올리고머는 포스포로디아미테이트 모르폴리노, 잠금 핵산, 펩티드 핵산, 2'-O-메틸 모이어티, 2'-플루오로 모이어티, 또는 2'-O-메톡시에틸 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서,

치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 여기서 안티센스 올리고머는 적어도 하나의 변형된 당 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 각각의 당 모이어티는 변형된 당 모이어티이다. 일부 실시형태에서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 여기서 안티센스 올리고머는 8 내지 50개 핵염기, 8 내지 40개 핵염기, 8 내지 35개 핵염기, 8 내지 30개 핵염기, 8 내지 25개 핵염기, 8 내지 20개 핵염기, 8 내지 15개 핵염기, 9 내지 50개 핵염기, 9 내지 40개 핵염기, 9 내지 35개 핵염기, 9 내지 30개 핵염기, 9 내지 25개 핵염기, 9 내지 20개 핵염기, 9 내지 15개 핵염기, 10 내지 50개 핵염기, 10 내지 40개 핵염기, 10 내지 35개 핵염기, 10 내지 30개 핵염기, 10 내지 25개 핵염기, 10 내지 20개 핵염기, 10 내지 15개 핵염기, 11 내지 50개 핵염기, 11 내지 40개 핵염기, 11 내지 35개 핵염기, 11 내지 30개 핵염기, 11 내지 25개 핵염기, 11 내지 20개 핵염기, 11 내지 15개 핵염기, 12 내지 50개 핵염기, 12 내지 40개 핵염기, 12 내지 35개 핵염기, 12 내지 30개 핵염기, 12 내지 25개 핵염기, 12 내지 20개 핵염기, 12 내지 15개 핵염기로 구성된다. 일부 실시형태에서, 벡터는 작용제를 인코딩하는 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스 벡터, 헤르페스 단순 바이러스(HSV) 바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터를 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 방법은 OPA1 단백질의 mRNA 수준 또는 발현 수준을 평가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 치료제이다.

[0027] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 치료제 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 기재되어 있다.

[0028] 일부 양태에서, 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 개시되고, 여기서 치료제는 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군에서 선택되는 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 서열번호: 36, 236, 242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 서열번호: 227-242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 서열번호: 236, 242, 250, 280-283, 288, 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함한다.

[0029] 일부 양태에서, 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는 조성물이 본 명세서에 기재되며, 여기서 안티센스 올리고머는 백본 변형, 당 모이어티 변형, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 36, 236, 242, 250, 280-283, 288, 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 227-242, 250, 280-283, 288, 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 236, 242, 250, 280-283, 288, 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.

[0030] 일부 양태에서, 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 개시되고, 여기서 치료제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제를 촉진하여, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키고, 여기서 pre-mRNA는 OPA1 유전자로부터 전사되고 코딩 엑손을 포함한다.

[0031] 일부 양태에서, 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 개시되고, 여기서 치료제는 세포에서 OPA1 유전자로부터 전사된 pre-mRNA에 결합하는 안티센스 올리고머를 포함하고, 여기서 안티센스 올리고머는: (a) pre-mRNA의 코딩 엑손의 5' 말단의 바로 업스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분; 또는 (b) pre-mRNA의 코딩 엑손의 3' 말단의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하고; 이에 의해 치료제는 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 함유하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시킨다.

[0032] 일부 양태에서, 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 개시되고, 여기서 치료제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손) 둘 모두의 배제를 촉진하고, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에 코딩 엑손 및 NMD 엑손

을 결합하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키고, 여기서 pre-mRNA는 세포에서 OPA1 유전자로부터 전사되고 코딩 엑손과 NMD 엑손을 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 척추강내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 활액 주사, 유리체내 투여, 망막하 주사, 국소 적용, 이식, 또는 정맥내 주사를 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 유리체내 주사용으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 소분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 안티센스 올리고머를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 인트론 체류를 교정한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머는 화합물 ID NO: 1-303으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0034] 일부 양태에서, 대상체의 세포에 본 명세서에 개시된 바와 같은 치료제를 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절함에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하거나 전개할 가능성을 감소시키는 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자에서 기능 상실 돌연변이와 연관된다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자의 반수체결핍과 연관되고, 여기서 대상체는 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자, 및 OPA1 단백질이 감소된 수준으로 생성되거나 생성되지 않는 제2 대립유전자, 또는 비기능성 OPA1 단백질 또는 부분적으로 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제2 대립유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 안구 질환 또는 병태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 ADOA-플러스 증후군; 미토콘드리아 장애; 녹내장; 정상안압 녹내장; 샤르코-마리-투스병; 미토콘드리아 기능장애; 당뇨병성 망막병증; 연령-관련 황반변성; 망막 신경절 세포 사멸; 미토콘드리아 분열-매개된 미토콘드리아 기능장애; 진행성 외안근마비; 난청; 운동실조; 운동 신경병증; 감각 신경병증; 근병증; 베어 증후군; 뇌 기능 장애; 뇌병증; 말초 신경증; 치명적인 유아 미토콘드리아 뇌근육병증; 비대성 심근병증; 경련성 운동실조 증후군; 감각 운동 말초 신경병증; 근육긴장저하; 위장 운동 장애 및 연하곤란; 시신경 위축; 시신경 위축 플러스 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 14; 후기-발병 심근병증; 당뇨병성 심근병증; 알츠하이머병; 국소 분절 사구체 경화증; 신장병; 헌팅턴 병; 건강한 노화에서 인지 기능 저하; 프리온 질환; 후기 발병 치매 및 파킨슨병; 미토콘드리아 근병증; 리 증후군; 프리드라이히 운동실조; 파킨슨병; MELAS(미토콘드리아 뇌근육병증, 젖산증 및 뇌졸중-유사 에피소드); 피루브산 탈수소효소 복합체 결핍증; 만성 신장 질환; 레버의 유전성 시신경병증; 비만; 연령-관련 전신성 신경변성; 골격근 위축; 심장 및 뇌 허혈성 손상; 또는 대규모 간 세포자멸사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 시신경 위축 유형 1을 포함한다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자의 상염색체 열성 돌연변이와 연관되며, 여기서 대상체는: (i) OPA1 단백질이 생성되지 않거나 야생형 대립유전자에 비해 감소된 수준으로 생성되거나; 또는 (ii) 생산된 OPA1 단백질이 야생형 대립유전자와 비교하여 비기능성이거나 부분적으로 기능성인 제1 대립유전자, 및 (iii) OPA1 단백질이 야생형 대립유전자에 비해 감소된 수준으로 생산되고 생산된 OPA1 단백질이 야생형 대립유전자와 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이거나; 또는 (iv) 생산된 OPA1 단백질이 야생형 대립유전자와 비교하여 부분적으로 기능성인 제2 대립유전자를 갖는다.

[0035] 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 태아, 배아 또는 어린이이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물이 적용가능한 세포는 생체외이다. 일부 실시형태에서, 치료제는 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 척추강내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 활액 주사, 유리체내 투여, 망막하 주사, 국소 적용, 이식 또는 정맥내 주사에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료제는 유리체내 주사에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 질환 또는 병태를 치료한다.

[0036] 참조에 의한 통합

[0037] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 참조로 본 명세서에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0038] 개시내용의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 제시된다. 본 개시내용의 특징 및 이점의 더 나은 이해는 개시내용의 원리가 활용되는 예시적인 실시형태를 제시하는 다음의 상세한 설명 및 이하의 첨부하는 도면을 참조하여 얻어질 것이다.

도 1a-1c는 넌센스-매개된 mRNA 붕괴-유도 엑손을 함유하는 표적 mRNA(NMD 엑손 mRNA)의 도식적 표현과 전장 표

적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시키기 위한 넌센스-매개된 mRNA 붕괴-유도 엑손의 치료제-매개된 배제를 도한다. 도 1a는 핵 및 세포질 구획으로 분할된 세포를 나타낸다. 핵에서 표적 유전자의 pre-mRNA 전사체는 스플라이싱을 거쳐 mRNA를 생성하고, 이 mRNA는 세포질로 배출되어 표적 단백질로 번역된다. 이 표적 유전자의 경우, mRNA의 일부 분획은 세포질에서 분해되고 따라서 표적 단백질을 생산을 유도하지 않는 넌센스-매개된 mRNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손 mRNA)을 함유한다. 도 1b는 핵 및 세포질 구획으로 분할된 동일한 세포의 예를 나타낸다. 안티센스 올리고머(ASO)와 같은 치료제로의 치료는 넌센스-매개된 mRNA 붕괴-유도 엑손의 배제를 촉진하고 mRNA에서의 증가를 초래하며, 이는 차례로 더 높은 수준의 표적 단백질로 번역된다. 도 1c는 넌센스-매개된 붕괴(NMD)에 의해 분해되는 비-생산적 mRNA 전사체를 초래하는 조기 종결 코돈(PTC)의 도입을 초래하는 *OPA1* 유전자에서 확인된 신규한 NMD 엑손 함입 이벤트(엑손 X)의 예시적 개략도를 나타낸다.

도 2는 *OPA1* 유전자에서 예시적인 넌센스-매개된 mRNA 붕괴(NMD)-유도 엑손의 확인을 도한다. RNA 시퀀싱을 사용하여 *OPA1* 유전자에서 NMD-유도 엑손의 확인이 UCSC 게놈 브라우저에서 시각화되어 표시된다. 상부 패널은 규모로 *OPA1* 유전자의 그래프적 표시를 나타낸다. RNA 시퀀싱 판독에 상응하는 피크는 중간 패널에 표시된 인터론 GRCh38/hg38: chr3 193626204 내지 193631611에서 확인되었다. 생물정보학 분석을 통해 3' 및 5' 스플라이스 부위에 축적하는 엑손-유사 서열(하부 패널, 상부케이스에서 강조된 서열; GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616)을 확인했다. 이 엑손의 함입은 전사체가 NMD의 표적이 되도록하는 조기 종결 코돈의 도입을 유도한다. 도 2는 서열번호: 300을 개시한다.

도 3은 *OPA1* 유전자에서 예시적인 넌센스-매개된 mRNA 붕괴(NMD)-유도 엑손의 확인을 도한다. RNA 시퀀싱을 사용하여 *OPA1* 유전자에서 NMD 유도 엑손의 확인이 UCSC 게놈 브라우저에서 시각화되어 표시된다. 상부 패널은 규모로 *OPA1* 유전자의 그래프적 표시를 나타낸다. RNA 시퀀싱 판독에 상응하는 피크는 중간 패널에 표시된 인터론 GRCh38/hg38: chr3 193593374 내지 193614710에서 확인되었다. 생물정보학 분석을 통해 3' 및 5' 스플라이스 부위에 축적하는 엑손-유사 서열(하부 패널, 상부케이스에서 강조된 서열; GRCh38/hg38: chr3 193603500 내지 193603557)을 확인했다. 이 엑손의 함입은 전사체가 NMD의 표적이 되도록하는 조기 종결 코돈의 도입을 유도한다. 도 3은 서열번호: 301을 개시한다.

도 4는 다양한 세포주에서 푸로마이신 또는 사이클로헥시미드 처리를 통한 NMD-유도 엑손의 확인뿐만 아니라 뇌 및 망막 샘플에서의 NMD-유도 엑손의 확인을 도한다. 물-처리, DMSO-처리, 푸로마이신-처리 또는 사이클로헥시미드-처리 세포로부터 총 RNA를 사용한 RT-PCR 분석에서 *OPA1* 유전자의 NMD-유도 엑손 7x(GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616)에 상응하는 밴드의 존재를 확인했다.

도 5는 *OPA1* 엑손 7x(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616) 영역 주위의 예시적인 ASO 워크를 도한다. 3' 스플라이스 부위를 가로질러 3' 스플라이스 부위, 5' 스플라이스 부위를 가로질러 엑손 7x의 업스트림, 및 5' 스플라이스 부위의 다운스트림인 서열을 표적화하는 *OPA1* 엑손 7x(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616) 영역 주위에 대해 수행된 ASO 워크의 그래프적 표현이 나타나 있다. ASO는 한 번에 5 뉴클레오타이드 또는 스플라이스 부위 영역을 가로질러 3 뉴클레오타이드를 이동시켜 이들 영역을 덮도록 설계되었다. 도 5는 출현 순서대로 서열번호 302-304를 각각 개시한다.

도 6은 Taqman RT-qPCR에 의해 평가된 *OPA1* 엑손 7x(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616) 영역 ASO 워크를 도한다. Sham에 대한 *OPA1* 생산적 mRNA 산물의 배수-변화의 그래프가 플롯팅되어 있다.

도 7은 Taqman RT-qPCR에 의해 평가된 *OPA1* 엑손 7x(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616) 영역 ASO 워크를 도한다. Sham에 대한 *OPA1* 생산적 mRNA 산물의 배수-변화의 그래프가 플롯팅되어 있다.

도 8은 증가하는 양의 사이클로헥시미드로 처리된 HEK293 세포에서 NMD 엑손을 함유하는 *OPA1* 전사체의 발현을 예시한다.

도 9a는 출생후 데이터 P93(3개월) 및 출생후 일 P942(2.6년)에서 클로로세버스 사베우스(녹색 원숭이)의 눈의 후안부로부터의 RT-PCR 데이터를 예시한다. 도 9a는 이들 세포에서 NMD 엑손을 함유하는 *OPA1* 전사체의 발현을 확인한다.

도 9b는 도 9a로부터 NMD 엑손 존재비의 정량화를 예시한다.

도 10a는 다양한 ASO 및 사이클로헥시미드로 HEK293 세포의 처리 후 생산적 및 비-생산적 *OPA1* mRNA의 RT-PCR을 예시한다.

도 10b는 도 10a에서 데이터의 정량화를 예시한다.

도 11은 다양한 ASO로 처리되고 사이클로헥시미드로 처리되지 않은 HEK293 세포에서 정량적 PCR에 의한 생산적 OPA1 mRNA의 발현을 예시한다.

도 12a는 ASO-14 및 사이클로헥시미드로 처리 후 HEK293 세포에서 비-생산적 OPA1 mRNA에 대한 RT-PCR을 예시한다.

도 12b는 사이클로헥시미드의 부재에서 ASO-14로 처리 후 HEK293 세포에서 생산적 OPA1 mRNA의 정량화를 예시한다.

도 12c는 사이클로헥시미드 부재에서 ASO-14로 처리 후 HEK293 세포에서 OPA1의 단백질 발현을 예시한다.

도 13a는 OPA1 반수체불충분(OPA1+/-) HEK293 세포에서 OPA1 유전자의 mRNA 및 단백질 수준을 예시한다.

도 13b는 ASO-14로 처리 후 OPA1 반수체불충분(OPA1+/-) HEK293 세포에서 OPA1 단백질 발현을 예시한다.

도 13c는 ASO-14로 처리 후 OPA1 반수체불충분(OPA1+/-) HEK293 세포에서 OPA1 단백질 발현의 정량화를 예시한다.

도 14a는 실시형태 14의 생체내 토끼 실험을 위한 연구 설계를 예시한다.

도 14b는 생산적 및 비-생산적 OPA1 mRNA 및 단백질의 수준을 예시한다.

도 14c는 도 14b로부터 데이터의 정량화를 예시한다.

도 15는 본 개시내용의 예시적인 OPA1 ASO를 예시한다. 차트의 오른쪽 두 열은 예시적인 ASO의 화학적 변형을 예시한다. 모든 ASO의 각 뉴클레오타이드는 달리 명시되지 않는 한 2'-O-메톡시에틸(2'MOE) 변형("MOE")을 갖고, 예를 들어 더 큰 글꼴 크기(예를 들어, G)의 문자는 잠금 핵산("LNA")이고, 밑줄 친 문자(예를 들어 C)는 2'-MOE 모이어티를 갖는 5' 메틸-시토신("5MeC-MOE")이고 일부 ASO는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머("PMO")로 표시된다. 도 15는 열 순서대로 각각 서열 번호 6-148, 148, 148, 149, 149, 149, 150, 150, 150-151, 151, 151, 123, 152, 152, 152-153, 153, 153-154, 154, 154, 144-146, 93, 81-82, 36, 155, 155-156, 156-157, 157-161, 125, 162, 126, 163-166, 92, 167-179, 156, 180, 157, 159, 181, 160, 182, 161, 183-275, 및 305-607을 개시한다.

도 16a는 ASO-14 및 사이클로헥시미드로 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 7 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브를 사용한 OPA1 mRNA에 대한 RT-PCR 결과를 예시한다.

도 16b는 엑손 6 및 8에 걸쳐있는 프로브, 엑손 7 및 8에 걸쳐있는 프로브, 또는 엑손 23 및 24에 걸쳐있는 프로브를 사용하여 qPCR에 기반한 사이클로헥시미드의 부재에서 ASO-14로 처리 후 HEK293 세포에서 OPA1 mRNA의 정량화를 예시한다.

도 16c는 ASO-14로 형질감염된 HEK293 세포에서 다양한 OPA1 mRNA 전사체의 상대적인 양에 대한 시퀀싱 데이터를 예시한다.

도 17a는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브를 사용한 OPA1 mRNA에 대한 RT-PCR 결과를 예시한다.

도 17b는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 후 HEK293 세포에서 총량의 "6-7-8" 전사체 및 엑손 6 및 8이 나란히 있는 전사체("6-8")에 대한 엑손 6, 7, 및 8이 나란히 있는 OPA1 mRNA 전사체("6-7-8")의 상대적 비율을 예시한다.

도 17c 및 17d는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 후 HEK293 세포에서 각각 엑손 6 및 8에 걸쳐있는 프로브 및 엑손 7 및 8에 걸쳐있는 프로브를 사용하여 OPA1 mRNA의 정량화를 예시한다.

도 18a는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 및 사이클로헥시미드로 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 6-8 PCR"), 또는 엑손 7x 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 7x-8 PCR")를 사용한 OPA1 mRNA에 대한 RT-PCR 결과를 예시한다.

도 18b는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 후 HEK293 세포에서 OPA1 단백질의 발현 수준을 예시한다.

도 18c는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브를 사용한 OPA1 mRNA에서의 용량 반응을 예시한다.

도 18d 및 18e는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 후 HEK293 세포에서 각각 엑손 6 및 8에 걸쳐있는 프로브, 엑손 7 및 8에 걸쳐있는 프로브, 엑손 23 및 24에 걸쳐있는 프로브를 사용하여 *OPA1* mRNA에서 용량 반응의 정량화를 예시한다. 도 18d는 qPCR 반응에 대한 Ct 값을 요약하고, 도 18e는 상대적인 양을 요약한다.

도 18f는 다양한 예시적인 OPA1 ASO로 처리 후 HEK293 세포에서 OPA1 단백질의 발현 수준에서의 용량 반응을 예시한다.

도 19a-19d는 다양한 예시적인 OPA1 ASO 18-mer로 처리 및 사이클로헥시미드로 또는 없이 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 6-8"), 또는 엑손 7 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 7-8")를 사용하여 *OPA1* mRNA에 대한 RT-PCR 결과를 예시한다. 도 19a-19b는 각각 엑손 6 및 8("Ex6-8")을 갖는 OPA1 전사체 및 엑손 7 및 8("Ex7-8")을 갖는 OPA1 전사체에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯)과 이의 상대적인 양의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 보여준다. 도 19c는 각각 엑손 23 및 24("Ex23-24")을 갖는 OPA1 전사체에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯)과 이의 상대적인 양의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 보여주며, 도 19d는 로딩 대조군으로서 RPL32 전사체에 대한 Ct 값을 보여준다.

도 20a-20b는 다양한 예시적인 OPA1 ASO 18-mer로 처리 및 사이클로헥시미드로 또는 없이 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 6-8"), 또는 엑손 7x 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 7x-8")를 사용하여 *OPA1* mRNA에 대한 RT-PCR 결과를 예시한다.

도 21a-21d는 다양한 예시적인 OPA1 ASO 16-mer로 처리 및 사이클로헥시미드로 또는 없이 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 6-8"), 또는 엑손 7x 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 7-8")를 사용하여 *OPA1* mRNA에 대한 RT-PCR 결과를 예시한다. 도 21a-21b는 각각 엑손 6 및 8("Ex6-8")을 갖는 OPA1 전사체 및 엑손 7 및 8("Ex7-8")을 갖는 OPA1 전사체에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯)과 이의 상대적인 양의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 보여준다. 도 21c는 각각 엑손 23 및 24("Ex23-24")을 갖는 OPA1 전사체에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯)과 이의 상대적인 양의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 보여주며, 도 21d는 RPL32 전사체에 대한 Ct 값을 보여준다. 이들 데이터는 ASO-49 내지 ASO-60으로 처리된 세포가 모두 "Ex6-8" 전사체의 증가된 양 및 "Ex7-8" 전사체의 감소된 양을 나타냄을 입증하며, 이는 이들 ASO가 OPA1 전사체로부터 엑손 7의 배제를 촉진함을 시사한다. 엑손 7 포함에 대한 이러한 분석의 대상이 된 세포에는 시클로헥시미드를 적용하지 않았다.

도 22a-22c는 다양한 예시적인 OPA1 ASO 15-mer로 처리 및 사이클로헥시미드로 또는 없이 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 6-8"), 또는 엑손 7x 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브("엑손 7x-8")를 사용하여 *OPA1* mRNA에 대한 RT-PCR 결과를 예시한다. 도 22a는 엑손 7x 및 8("Ex7x-8")을 갖는 OPA1 전사체에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯)과 이의 상대적인 양의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 보여주며, 도 22c는 로딩 대조군으로서 RPL32 전사체에 대한 Ct 값을 보여준다. 이들 데이터는 ASO-49 내지 ASO-56으로 처리된 세포가 모두 "Ex7x-8" 전사체의 증가된 양을 나타냄을 입증하며, 이는 이들 ASO가 OPA1 전사체로부터 엑손 7x의 배제를 촉진함을 시사한다. 엑손 7x 포함에 대한 이러한 분석의 대상이 된 세포에는 시클로헥시미드를 적용하였다.

도 23a-23b는 다양한 예시적인 OPA1 ASO의 상이한 농도로 처리 후 HEK293 세포에서 엑손 6 및 엑손 8("6-8"), 엑손 7 및 엑손 8("7-8"), 또는 엑손 7x 및 엑손 8("7x-8")을 갖는 *OPA1* mRNA에서의 용량 반응을 예시한다.

도 24a는 ATP 수준이 OPA1+/+ HEK293 세포와 비교하여 모의-처리된 OPA1+/- HEK293 세포에서 감소되었고, OPA1+/- HEK293 세포의 ASO-14 처리가 세포에서 ATP 수준을 증가시켰음을 입증하는 히스토그램이다.

도 24b-24c는 OPA1 단백질이 OPA1+/+ HEK293 세포에서 ASO-14에 의해 증가되었음을 입증한다. 도 24b는 OPA1 및 β -액틴 단백질의 면역블롯 겔 이미지를 나타내고, 도 24c는 면역블롯 결과의 정량화를 요약한 히스토그램이다.

도 25a-25b는 *OPA1* 유전자의 mRNA(도 25a) 및 단백질 발현(도 25b)이 야생형(WT) 섬유아세포와 비교하여 *OPA1* 유전자에서 반수체불충분 돌연변이를 갖는 진단된 환자로부터의 섬유아세포에서 감소되었음을 입증하는 히스토그램을 나타낸다. 도 25c는 질환있는 섬유아세포에서 OPA 단백질 발현 수준의 대표적인 면역블롯 이미지를 나타낸다.

도 26a, 26b 및 26d는 야생형(WT) 섬유아세포 및 *OPA1* 유전자에 반수체불충분 돌연변이가 있는 진단된 환자로부터

터의 섬유아세포에서 예시적인 안티센스 올리고머인, ASO-14가 *OPA1* NMD 엑손 함입을 감소시키고(도 26a), *OPA1* 총 mRNA 수준(도 26b), 및 단백질 수준(도 26d)을 증가시키는 것을 입증하는 히스토그램을 나타낸다. 도 26c는 모든 유형의 조건하에서 *OPA1* 단백질 및 장입하는 대조군 β -튜불린의 대표적인 면역블롯 이미지를 나타낸다.

도 27a-27e는 환자 섬유아세포(세포주 F35 및 F36)가 미토콘드리아 생물에너지에서 결핍을 나타낸다는 것을 입증한다. 도 27a는 기준선 수준에서 그리고 올리고마이신, FCCP, 로테논 및 안티마이신 A로 순차적으로 공격될 때 WT 세포, F35 세포, 및 F36 세포의 산소 소비율의 대표적인 시간 경과를 나타낸다. 도 27b-27e는 환자 섬유아세포, F35 및 F36 세포가 WT 섬유아세포와 비교하여 감소된 기준 산소 소비율(도 27b), ATP 연계된 호흡(도 27c), 최대 호흡(도 27d) 및 예비 호흡 능력(도 27e)을 가짐을 입증하는 히스토그램을 나타낸다.

도 28a-28d는 20nM, 40nM, 및 60nM에서 ASO-14의 처리가 용량-의존적 방식으로 F35 환자 세포의 기준 산소 소비율(도 28a), ATP 연계된 호흡(도 28b), 최대 호흡(도 28c) 및 예비 호흡 능력(도 28d)을 증가시켰음을 입증하는 히스토그램을 나타낸다.

도 29a-29d는 20nM, 40nM, 및 60nM에서 ASO-14의 처리가 용량-의존적 방식으로 F36 환자 세포의 기준 산소 소비율(도 29a), ATP 연계된 호흡(도 29b), 최대 호흡(도 29c) 및 예비 호흡 능력(도 29d)을 증가시켰음을 입증하는 히스토그램을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] *OPA1* 유전자의 대체 스플라이싱 이벤트는 비-생산적 mRNA 전사체로 이어질 수 있으며 이는 차례로 비정상적인 단백질 발현으로 이어질 수 있고, *OPA1* 유전자에서 대체 스플라이싱 이벤트를 표적으로 할 수 있는 치료제는 DS 환자에서 기능성 단백질의 발현 수준을 조절할 수 있고/있거나 비정상적인 단백질 발현을 억제할 수 있다. 이러한 치료제는 *OPA1* 단백질 결핍으로 인한 병태를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0040] 비-생산적 mRNA 전사체로 이어질 수 있는 대체 스플라이싱 이벤트 중 하나는 넌센스 매개된 mRNA 붕괴를 유도할 수 있는 mRNA 전사체에 여분의 엑손의 함입이다. 본 개시내용은 단백질-코딩 성숙 mRNA, 따라서 번역된 기능성 *OPA1* 단백질의 생산을 증가시키기 위해 *OPA1*의 대체 스플라이싱을 조절하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 이들 조성물 및 방법은 엑손 건너뛰기, 예를 들어 슈도엑손 건너뛰기를 야기할 수 있고 *OPA1* pre-mRNA의 구성적 스플라이싱을 촉진할 수 있는 안티센스 올리고머(ASO)를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 기능성 *OPA1* 단백질은 *OPA1* 단백질 결핍에 의해 야기된 병태를 치료하기 위해 개시내용의 방법을 사용하여 증가될 수 있다.

[0041] mRNA 스플라이싱

[0042] RNA 서열 또는 인트론에서 개재하는 서열은 일차 전사체, 작은 핵 RNA(snRNA) 및 다수의 단백질 사이의 복잡한 상호작용을 조율하는 스플라이세오솜이라고 하는 크고 고도로 동적인 RNA-단백질 복합체에 의해 제거된다. 스플라이세오솜은 U1 snRNA에 의한 5' 스플라이스 부위(5'ss) 또는 U2 경로에 의한 3' 스플라이스 부위(3'ss)의 인식으로 시작하여 순서화된 방식에서 각 인트론 상에서 특별히 조립하며, 분기점 서열(BPS)에 대한 U2 결합을 용이하게 하도록 3'ss 영역에 U2 보조 인자(U2AF)의 결합을 포함한다. U2AF는 폴리피리미딘 트랙(PPT)에 결합하는 U2AF2-인코딩된 65-kD 서브유닛(U2AF65) 및 3'ss에서 고도로 보존된 AG 디뉴클레오티드와 상호작용하고 U2AF65 결합을 안정화시키는 U2AF1-인코딩된 35-kD 서브유닛(U2AF35)으로 구성된 안정적인 이중이량체이다. BPS/PPT 단위 및 3'ss/5'ss 외에도 정확한 스플라이싱을 위해서는 인트론 또는 엑손 스플라이싱 인핸서 또는 사일런서로 알려진 스플라이스 부위 인식을 활성화하거나 억제하는 보조 서열 또는 구조가 필요하다. 이들 요소는 동일한 서열을 갖지만 규모에서 진성 부위보다 수적으로 많은 고등 진핵생물의 게놈에 방대한 초과인자 또는 유사-부위 중에서 진정한 스플라이스 부위를 인식할 수 있게 한다. 그들은 종종 조절 기능을 가지고 있지만 그 활성화 또는 억제의 정확한 메커니즘은 잘 이해되지 않는다.

[0043] 스플라이싱 여부에 대한 결정은 전형적으로 가장 한정된 스플라이싱 신호라도 때때로 부정확하게 스플라이싱될 수 있도록 결정론적 프로세스라기보다는 확률론적 프로세스로 모델링될 수 있다. 그러나, 정상적인 조건 하에서 pre-mRNA 스플라이싱은 놀랄 정도로 높은 정확도로 진행된다. 이것은 부분적으로 인접한 시스-작용 보조 엑손 및 인트론 스플라이싱 조절 요소(ESR 또는 ISR)의 활성화에 기인한다. 전형적으로 이들 기능성 요소는 각각 스플라이싱을 자극하거나 억제하는 그 능력에 기반하여 엑손 또는 인트론 스플라이싱 인핸서(ESE 또는 ISE) 또는 사일런서(ESS 또는 ISS)로 분류된다. U1 snRNP와 5'ss 사이의 복합체의 배열과 같은 일부 보조 시스-작용 요소가 스플라이세오솜 어셈블리의 동역학에 영향을 미침에 의해 작용할 수 있다는 증거가 이제 있지만 많은 요소가 트랜스-작용 RNA-결합 단백질(RBP)과 협력하여 기능할 가능성이 매우 있어 보인다. 예를 들어, 세린- 및 아르기닌-풍부 패밀리의 RBP(SR 단백질)은 엑손을 한정하는데 핵심적 역할을 하는 단백질의 보존된 패밀리이다. SR 단백

질은 프리-스플라이세오솜의 성분을 인접한 스플라이스 부위로 모집하거나 근접하여 ESS의 효과를 길항함에 의해 엑손 인식을 촉진한다. ESS의 억제 효과는 이중 핵 리보핵단백질(hnRNP) 패밀리의 구성원에 의해 매개될 수 있고 인접한 스플라이스 부위에 대한 코어 스플라이싱 인자의 모집을 변경할 수 있다. 스플라이싱 조절에서의 그 역할에 부가하여, 사일런서 요소는 엑손의 전형적인 간격을 갖지만 기능적 개방 판독 프레임이 없는 유인 인트론 스플라이스 부위의 세트인 유사-엑손의 억제에서 역할을 하는 것으로 제안된다. ESE 및 ESS는 그 동족 트랜스-작용 RBP와 협력하여 mRNA가 그 전구체에서 어떻게, 어디서, 언제 조립되는지를 특징하는 일련의 스플라이싱 제어에서 중요한 성분을 나타낸다.

[0044] 대체 스플라이싱은 단일 유전자에서 전사된 단일 일차 mRNA 전사체로부터 처리되는 성숙 mRNA 전사체의 다중 이소폼, 및 다중 성숙 mRNA 이소폼의 적어도 일부로부터 번역된 결과적인 다중 단백질을 초래할 수 있는 유전자 발현 동안 조절되는 과정이다. 이 과정에서, 유전자의 특정 엑손은 해당 유전자로부터 생산된 최종 처리된 mRNA 내에 포함되거나 제외될 수 있다. 결과적으로, 대안적으로 스플라이스 mRNA로부터 번역된 단백질은 그 아미노산 서열, 및 일부 경우에, 그 생물학적 기능에서 차이를 함유할 것이다.

[0045] 본 명세서에 기재된 바와 같이, "대안적으로 스플라이싱된 엑손"은 성숙 mRNA 전사체로부터 자연적으로 포함되거나 배제될 수 있으며, 이에 따라 상이한 성숙 mRNA 전사체로부터 번역되는 상이한 단백질 생성물을 생성할 수 있는 유전자의 엑손을 지칭할 수 있다. 대안적으로 스플라이싱된 엑손의 합입 또는 건너뛰기는 무작위로 또는 조절된 방식으로, 예를 들어 외부 생리학적 또는 병리학적인 자극 또는 세포내 시그널링에 의한 조절에 따라 세포에서 자연적으로 발생할 수 있다. 일부 경우에, 대안적으로 스플라이싱된 mRNA의 생성, 예를 들어 대안적으로 스플라이싱된 엑손의 스플라이싱은 일차 전사체 자체 상의 시스-작용 부위에 결합하는 트랜스-작용 단백질의 시스템에 의해 조절된다. 일부 경우에, 대안적으로 스플라이싱된 엑손은 코딩 엑손, 예를 들어, 성숙 mRNA 전사체에 포함될 때 성숙 mRNA 전사체로부터 번역된 단백질 생성물의 일부로서 아미노산 서열로 번역되는 엑손이다. 일부 경우에, 성숙 mRNA 전사체에 대안적으로 스플라이싱된 엑손의 합입은 대안적으로 스플라이싱된 엑손이 없는 성숙 mRNA 전사체와 비교하여 규범적 개방 판독 프레임을 유지할 것이며, 예를 들어, 대안적으로 스플라이싱된 엑손에서 뉴클레오타이드 수는 3으로 분할된다.

[0046] 엑손-인트론 경계를 표시하는 서열은 인간 유전자 내에서 높은 빈도로 발생할 수 있는 다양한 강도의 축퇴 신호이다. 다중-엑손 유전자에서 서로 다른 쌍의 스플라이스 부위가 많은 상이한 조합으로 함께 연결되어 단일 유전자로부터 다양한 전사체 어레이를 생성할 수 있다. 이것은 일반적으로 대체 pre-mRNA 스플라이싱으로 지칭된다. 대체 스플라이싱에 의해 생성된 대부분의 mRNA 이소폼은 핵으로부터 배출될 수 있고 기능적 폴리펩티드로 번역될 수 있지만, 단일 유전자로부터 다른 mRNA 이소폼은 그 번역 효율에서 크게 다를 수 있다. 엑손 접합 복합체의 적어도 50bp 업스트림에서 조기 종결 코돈(PTC)이 있는 이들 mRNA 이소폼은 넌센스-매개된 mRNA 붕괴(NMD) 경로에 의한 분해의 표적이 될 가능성이 높다. 기존(BPS/PPT/3'ss/5'ss) 및 보조 스플라이싱 모티프에서 돌연변이는 엑손 건너뛰기 또는 은닉(또는 유사-) 엑손 합입 또는 스플라이스-부위 활성화와 같은 비정상적인 스플라이싱을 유발할 수 있고 인간 이환율 및 사망률에 크게 기여할 수 있다. 비정상 및 대체 스플라이싱 패턴 둘 모두는 엑손 및 인트론의 천연 DNA 변이체에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0047] 엑손-인트론 경계가 코돈의 3개 위치 중 임의의 위치에서 발생할 수 있다는 점을 감안할 때, 대체 스플라이싱 이벤트의 서브세트만이 규범적 개방 판독 프레임을 유지할 수 있음이 분명하다. 예를 들어, 3으로 균등하게 나눌 수 있는 엑손만 건너뛰거나 판독 프레임의 임의의 변경 없이 mRNA에 포함될 수 있다. 호환가능한 위상이 없는 스플라이싱 이벤트는 프레임-이동을 유도한다. 다운스트림 이벤트에 의해 반전되지 않는 한 프레임-이동은 확실히 하나 이상의 PTC로 이어질 수 있으며 아마도 NMD에 의한 후속 분해를 초래할 수 있다. NMD는 PTC를 함유하는 mRNA를 제거하는 번역-커플링된 메커니즘이다. NMD는 모든 진핵생물에 존재하는 감시 경로로 기능할 수 있다. NMD는 조기 정지 코돈을 함유하는 mRNA 전사체를 제거하여 유전자 발현에서 오류를 줄일 수 있다. 이들 비정상적인 mRNA의 번역은 일부 경우에 생성된 단백질의 해로운 기능-획득 또는 우성-음성 활성을 야기할 수 있다. NMD는 PTC가 있는 전사체뿐만 아니라 많은 내인성 유전자로부터 발현되는 광범위한 mRNA 이소폼을 표적화하며, 이는 NMD가 세포에서 정상-상태 RNA 수준에서 미세 조절과 거친 조절 둘 모두를 유도하는 마스터 조절자임을 시사한다.

[0048] NMD-유도 엑손("NIE" 또는 "NMD 엑손")은 인트론 내의 영역이고 성숙 RNA 전사체에 포함되는 경우 NMD 경로를 활성화할 수 있는 엑손 또는 유사-엑손이다. 구성적 스플라이싱 이벤트에서 NMD 엑손을 함유하는 인트론은 일반적으로 스플라이싱되지만 인트론 또는 그 일부(예를 들어 NMD 엑손)는 대체 또는 비정상적인 스플라이싱 이벤트 동안 유지될 수 있다. 이러한 NMD 엑손을 함유하는 성숙 mRNA 전사체는 NMD 경로를 유도하는 프레임 이동으로 인해 비-생산적일 수 있다. 성숙 RNA 전사체에 NMD 엑손의 합입은 유전자 발현을 하향조절할 수 있다. NMD 엑손

을 함유하는 mRNA 전사체는 본 개시내용에서 "NIE-함유 mRNA" 또는 "NMD 엑손 mRNA"로 지칭될 수 있다.

[0049] 은닉(또는 유사-스플라이스 부위)은 진정 스플라이스 부위와 동일한 스플라이싱 인식 서열을 갖지만 스플라이싱 반응에는 사용되지 않는다. 그것들은 인간 게놈에서 진정 스플라이스 부위보다 몇 배나 많고 정상적으로 지금까지 제대로 이해되지 않은 분자 메커니즘에 의해 억제된다. 은닉 5' 스플라이스 부위는 컨센서스 NNN/GUNNNN 또는 NNN/GCUNNN을 가지며 여기서 N은 뉴클레오티드이고 /는 엑손-인트론 경계이다. 은닉 3' 스플라이스 부위는 컨센서스 NAG/N을 갖는다. 이들의 활성화는 각각 MAG/GURAGU 및 YAG/G와 같은, 정통 스플라이스 부위의 최적 컨센서스와 더 유사하게 만드는 주변 뉴클레오티드에 의해 긍정적인 영향을 받으며, 여기서 M은 C 또는 A이고, R은 G 또는 A이고, Y는 C 또는 U이다.

[0050] 스플라이스 부위 및 이들의 조절 서열은 예를 들어 Kralovicova, J. 및 Vorechovsky, I. (2007) Global control of aberrant splice site activation by auxiliary splicing sequences: evidence for a gradient in exon and intron definition에 열거된 공개적으로 이용가능한 적합한 알고리즘을 사용하여 숙련가에 의해 용이하게 식별될 수 있다. *Nucleic Acids Res.*, 35, 6399-6413 (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095810/pdf/gkm680.pdf).

[0051] 은닉 스플라이스 부위 또는 스플라이싱 조절 서열은 NMD 엑손의 스플라이스 부위와, U2AF와 같은 RNA-결합 단백질에 대해 경쟁할 수 있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 RNA-결합 단백질의 결합을 방지하고 이에 의해 NMD 엑손 스플라이스 부위에 대한 RNA-결합 단백질의 결합을 선호하기 위해 은닉 스플라이스 부위 또는 스플라이싱 조절 서열에 결합할 수 있다.

[0052] 일부 실시형태에서, 은닉 스플라이스 부위는 NMD 엑손의 5' 또는 3' 스플라이스 부위를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 은닉 스플라이스 부위는 NMD 엑손 5' 스플라이스 부위의 적어도 10 뉴클레오티드, 적어도 20 뉴클레오티드, 적어도 50 뉴클레오티드, 적어도 100 뉴클레오티드 또는 적어도 200 뉴클레오티드 업스트림일 수 있다. 일부 실시형태에서, 은닉 스플라이스 부위는 NMD 엑손 3' 스플라이스 부위의 적어도 10 뉴클레오티드, 적어도 20 뉴클레오티드, 적어도 50 뉴클레오티드, 적어도 100 뉴클레오티드, 적어도 200 뉴클레오티드 다운스트림일 수 있다.

[0053] **표적 전사체**

[0054] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법 및 조성물은 *OPA1* 유전자로부터 전사된 pre-mRNA에서 NMD 엑손의 존재를 이용한다. 기능성 성숙 *OPA1* mRNA를 생성하기 위한 식별된 *OPA1* NMD 엑손 pre-mRNA 종의 스플라이싱은 NMD 엑손의 엑손 건너뛰기를 자극하는 ASO와 같은 작용제를 사용하여 유도될 수 있다. 엑손 건너뛰기의 유도는 NMD 경로의 억제를 초래할 수 있다. 생성된 성숙 *OPA1* mRNA는 NMD 경로를 활성화하지 않고 정상적으로 번역될 수 있으며, 이에 의해 환자의 세포에서 *OPA1* 단백질의 양을 증가시키고 *OPA1* 결핍과 연관된 병태 또는 질환, 예컨대 안과 질환 또는 병태, 시신경 위축 유형 1, 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA), ADOA-플러스 증후군; 미토콘드리아 장애; 녹내장; 정상안압 녹내장; 샤르코-마리-투스병; 미토콘드리아 기능 장애; 당뇨병성 망막병증; 연령-관련 황반변성; 망막 신경절 세포 사멸; 미토콘드리아 분열-매개된 미토콘드리아 기능장애; 진행성 외안근마비; 난청; 운동실조; 운동 신경병증; 감각 신경병증; 근병증; 배어 증후군; 뇌 기능 장애; 뇌병증; 말초 신경증; 치명적인 유아 미토콘드리아 뇌근육병증; 비대성 심근병증; 경련성 운동실조 증후군; 감각 운동 말초 신경병증; 근육긴장저하; 위장 운동 장애 및 연하곤란; 시신경 위축; 시신경 위축 플러스 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 14; 후기-발병 심근병증; 당뇨병성 심근병증; 알츠하이머병; 국소 분절 사구체 경화증; 신장병; 헌팅턴 병; 건강한 노화에서 인지 기능 저하; 프리온 질환; 후기 발병 치매 및 파킨슨병; 미토콘드리아 근병증; 리 증후군; 프리드라이히 운동실조; 파킨슨 병; MELAS(미토콘드리아 뇌근병증, 젖산증 및 뇌졸중-유사 에피소드); 피루브산 탈수소효소 복합체 결핍증; 만성 신장 질환; 레버의 유전성 시신경병증; 비만; 연령-관련 전신성 신경변성; 골격근 위축; 심장 및 뇌 허혈성 손상; 또는 대규모 간 세포사멸사의 증상을 완화할 수 있다.

[0055] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법 및 조성물은 *OPA1* 유전자로부터 전사된 pre-mRNA의 대체 스플라이싱을 이용한다. 일부 경우에, 코딩 엑손, 예를 들어 대안적으로 스플라이싱된 엑손, 예를 들어 *OPA1* 엑손 7(또는 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202에 걸쳐있는 게놈 영역에 의해 인코딩되는 엑손)의 스플라이싱은 *OPA1* 유전자로부터 발현된 *OPA1* 단백질의 수준을 조절할 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 용어 "*OPA1* 엑손 7" 또는 그의 문법적으로 등가물은 용어 "엑손(GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202)" 또는 "GRCh38/hg38:chr3 193626092 내지 193626202에 걸쳐있는 게놈 영역에 의해 인코딩된 엑손"과 상호교환적으로 사용된다. 특정 이론에 얽매이지 않고, 엑손 7 또는 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202)에 의해 인코딩되는 아미노산 서열의 존재 또는 부재는 *OPA1* 단백질의 안정성을 조절할 수 있다. 예를 들어, 일부 경

우에, 엑손 7을 결하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질은 엑손 7을 함유하는 상응하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질과 비교하여 더 적은 단백질분해 절단 부위를 가질 수 있다. 일부 경우에, 엑손 7을 결하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질은 기능성 단백질이다. 엑손 7을 결하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질은 엑손 7을 함유하는 상응하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성일 수 있다. 일부 경우에, 엑손 7을 결하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이다. 일부 경우에, 세포에서 엑손 7을 결하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질의 증가는 엑손 7을 결하는 OPA1 단백질의 더 높은 안정성과 그의 적어도 부분적인 기능성 등가물로 인해 세포에서 보다 기능성 OPA1 단백질을 초래할 수 있다.

[0056] 다른 실시형태에서, 엑손 7 이외의 *OPA1* pre-mRNA의 코딩 엑손은 엑손 7 이외의 코딩 엑손의 배제를 촉진하는 본 명세서에 개시된 작용제에 의해 표적화된다. 이들 다른 실시형태에서, 엑손 7 이외의 코딩 엑손의 배제를 촉진하는 작용제는 배제된 엑손을 결하는 성숙 mRNA 전사체에 의해 인코딩된 OPA1 단백질의 발현을 증가시킨다.

[0057] 기능성 성숙 OPA1 단백질을 생성하기 위한 *OPA1* pre-mRNA 종의 대체 스플라이싱, 예를 들어, 코딩 엑손, 예를 들어 대안적으로 스플라이싱된 엑손, 예를 들어 엑손 7의 건너뛰기는 엑손 건너뛰기를 자극하는 ASO와 같은 작용제를 사용하여 유도될 수 있다. 엑손 건너뛰기의 유도는 다른 대안적으로 스플라이싱된 mRNA 전사체의 수준의 조절을 초래할 수 있다. 생성된 성숙 *OPA1* mRNA는 상이한 OPA1 단백질로 번역될 수 있어, 환자의 세포에서 OPA1 단백질의 양을 조절하고 OPA1 결핍과 연관된 병태 또는 질환, 예컨대 안과 질환 또는 병태, 시신경 위축 유형 1, 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA), ADOA-플러스 증후군; 미토콘드리아 장애; 녹내장; 정상안압 녹내장; 샤르코-마리-투스병; 미토콘드리아 기능 장애; 당뇨병성 망막병증; 연령-관련 황반변성; 망막 신경절 세포 사멸; 미토콘드리아 분열-매개된 미토콘드리아 기능장애; 진행성 외안근마비; 난청; 운동실조; 운동 신경병증; 감각 신경병증; 근병증; 배어 증후군; 뇌 기능 장애; 뇌병증; 말초 신경증; 치명적인 유아 미토콘드리아 뇌근육병증; 비대성 심근병증; 경련성 운동실조 증후군; 감각 운동 말초 신경병증; 근육긴장저하; 위장 운동 장애 및 연하곤란; 시신경 위축; 시신경 위축 플러스 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 14; 후기-발병 심근병증; 당뇨병성 심근병증; 알츠하이머병; 국소 분절 사구체 경화증; 신장병; 헌팅턴 병; 건강한 노화에서 인지 기능 저하; 프리온 질환; 후기 발병 치매 및 파킨슨병; 미토콘드리아 근병증; 리 증후군; 프리드라이히 운동실조; 파킨슨병; MELAS(미토콘드리아 뇌근병증, 젖산증 및 뇌졸중-유사 에피소드); 피루브산 탈수소효소 복합체 결핍증; 만성 신장 질환; 레버의 유전성 시신경병증; 비만; 연령-관련 전신성 신경변성; 골격근 위축; 심장 및 뇌 허혈성 손상; 또는 대규모 간 세포사멸사의 증상을 완화할 수 있다.

[0058] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법 또는 조성물을 사용하여 치료 또는 개선될 수 있는 질환 또는 병태는 치료제가 표적화하는 표적 단백질(유전자)과 직접적으로 연관되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 치료제는 질환 또는 병태와 직접적으로 연관되지 않은 단백질(유전자)을 표적화할 수 있지만, 표적 단백질(유전자)의 발현의 조절은 질환 또는 병태를 치료하거나 개선할 수 있다.

[0059] 다양한 실시형태에서, 본 개시내용은 스플라이싱 또는 단백질 발현 수준을 조절하기 위해 *OPA1* mRNA 전사체를 표적화할 수 있는 치료제를 제공한다. 치료제는 소분자, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료제는 ASO이다. *OPA1* pre-mRNA 상의 다양한 영역 또는 서열은 ASO와 같은 치료제에 의해 표적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손을 함유하는 *OPA1* pre-mRNA 전사체를 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손 내의 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손(3'ss)의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손(5'ss)의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손의 5' 말단에 축적하는 인트론 내에 있는 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손의 3' 말단에 축적하는 인트론 내에 있는 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손-인트론 경계를 포함하는 서열을 표적화한다. NMD 엑손-인트론 경계는 인트론 서열과 NMD 엑손 영역의 접합을 지칭할 수 있다. 인트론 서열은 NMD 엑손의 5' 말단 또는 NMD 엑손의 3' 말단에 축적할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 엑손 내의 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 인트론 내의 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 인트론의 일부 및 엑손의 일부 둘 모두를 포함하는 서열을 표적화한다.

[0060] 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 약 4 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손 영역의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 약 1 내지

약 20 뉴클레오타이드, 약 20 내지 약 50 뉴클레오타이드, 약 50 내지 약 100 뉴클레오타이드, 약 100 내지 약 150 뉴클레오타이드, 약 150 내지 약 200 뉴클레오타이드, 약 200 내지 약 250 뉴클레오타이드, 또는 약 250 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손의 5' 말단으로부터 업스트림인 300 초과 뉴클레오타이드 서열을 표적화할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 약 4 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림인 약 1 내지 약 20 뉴클레오타이드, 약 20 내지 약 50 뉴클레오타이드, 약 50 내지 약 100 뉴클레오타이드, 약 100 내지 약 150 뉴클레오타이드, 약 150 내지 약 200 뉴클레오타이드, 약 200 내지 약 250 뉴클레오타이드, 또는 약 250 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림인 300 초과 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0061] 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA 전사체는 서열번호 1에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 유전자 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손 pre-mRNA 전사체는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0062] 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA 전사체(또는 NMD 엑손 mRNA)는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA 전사체(또는 NMD 엑손 mRNA)는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 2-5 중 임의의 하나의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0063] 일부 실시형태에서, ASO는 NIE 엑손 6을 포함하는 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 엑손 6x, NIE 엑손 7을 포함하는 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 엑손 7x, 또는 NIE 엑손 28을 포함하는 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 엑손 28x를 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI* pre-mRNA의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616); 또는 *OPAI*의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557)을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손 이외의 *OPAI* pre-mRNA의 NMD 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616)을 표적화한다.

[0064] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x 또는 *OPAI*의 엑손 28x의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 GRCh38/ hg38: chr3 193628509; 또는 *OPAI*의 GRCh38/ hg38: chr3 193603500으로부터 업스트림(또는 5')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0065] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x 또는 *OPAI*의 엑손 28x의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 GRCh38/hg38: chr3 193628509; 또는 *OPAI*의 GRCh38/hg38: chr3 193603500으로부터 업스트림(또는 5')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0066] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x, 또는 *OPAI*의 엑손 28x의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 GRCh38/hg38: chr3 193628616; 또는 *OPAI*의 GRCh38/hg38: chr3 193603557로부터 다운스트림(또는 3')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드,

약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0067] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x, 또는 *OPAI*의 엑손 28x의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI*의 GRCh38/hg38: chr3 193628616; 또는 *OPAI*의 GRCh38/hg38: chr3 193603557로부터 다운스트림(또는 3')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0068] 일부 실시형태에서, ASO는 서열번호: 2-5, 또는 279 중 임의의 하나에 따른 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 상보적인 서열을 갖는다.

[0069] 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손의 5' 말단으로부터 업스트림인 서열을 표적화한다. 예를 들어, NMD 엑손(*OPAI*의 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x, 또는 *OPAI*의 엑손 28x)의 5' 말단으로부터 업스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상보적인 서열을 포함한다. 예를 들어, NMD 엑손(예를 들어, *OPAI*의 엑손(GRCh38 /hg38: chr3 193628509 내지 193628616); 또는 *OPAI*의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557))의 5' 말단으로부터 업스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 4 또는 5에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다.

[0070] 일부 실시형태에서, ASO는 엑손-인트론 경계(또는 접합)를 함유하는 서열을 표적화한다. 예를 들어, 엑손-인트론 경계를 함유하는 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나의 적어도 8개 인접 핵산에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상보적인 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림인 서열을 표적화한다. 예를 들어, NMD 엑손(예를 들어, *OPAI*의 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x, 또는 *OPAI*의 엑손 28x)의 3' 말단으로부터 다운스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 2 또는 3, 또는 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 연속 핵산에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, NMD 엑손(예를 들어, *OPAI*의 엑손(GRCh38 /hg38: chr3 193628509 내지 193628616); 또는 *OPAI*의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193603500 내지 193603557))의 3' 말단으로부터 다운스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 4 또는 5, 또는 서열번호: 4 또는 5의 적어도 8개 인접 핵산에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 NMD 엑손 내의 서열을 표적화한다.

[0071] 일부 실시형태에서, ASO는 NIE 엑손 6을 포함하는 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 엑손 6x, NIE 엑손 7을 포함하는 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 엑손 7x, 또는 NIE 엑손 28을 포함하는 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 엑손 28x를 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI* pre-mRNA의 엑손 6x, 엑손 7x, 또는 엑손 28x의 5' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI* pre-mRNA의 엑손 6x, 엑손 7x, 또는 엑손 28x의 3' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 서열을 표적화한다.

[0072] 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분은 인트론 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50에 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손 pre-mRNA의 표적화된 부분에 대한 ASO의 혼성화는 인트론 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50 내의 NMD 엑손 중 적어도 하나의 엑손 건너뛰기를 초래하고, 이후에 *OPAI* 단백질 생산을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분은 *OPAI*의 인트론 6 또는 *OPAI*의 인트론 28에 있다. 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분은 *OPAI*의 인트론(GRCh38/hg38: chr3 193626203 내지 193631611)이고; 또는 *OPAI*의 인트론(GRCh38/hg38: chr3 193593374 내지 193614710)이다.

[0073] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법 및 조성물은 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 슈도-엑손의 엑손 건너뛰

기를 유도함에 의해 *OPA1*의 발현을 증가시키는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 슈도-엑손은 인트론 1-50 중 임의의 것 내의 서열이다. 일부 실시형태에서, 슈도-엑손은 인트론 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50 중 임의의 것 내의 서열이다. 일부 실시형태에서, 슈도-엑손은 *OPA1* 인트론 또는 그의 일부일 수 있다. 일부 실시형태에서, 유사-엑손은 *OPA1*의 인트론 6, 또는 *OPA1*의 인트론 28 내에 있다. 일부 실시형태에서, 슈도-엑손은 *OPA1*의 인트론(GRCh38/hg38: chr3 193626203 내지 193631611); 또는 *OPA1*의 인트론(GRCh38/hg38: chr3 193593374 내지 193614710) 내에 있다.

[0074] 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손, 예를 들어, 대안적으로 스플라이싱된 엑손의 엑손 건너뛰기를 유도하기 위해 *OPA1* pre-mRNA 전사체를 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손, 예를 들어 대안적으로 스플라이싱된 엑손 내의 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손(3'ss)의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손(5'ss)의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손의 5' 말단 상에 축적하는 인트론 내에 있는 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손의 3' 말단 상에 축적하는 인트론 내에 있는 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 엑손-인트론 경계를 포함하는 서열을 표적화한다. 엑손-인트론 경계는 인트론 서열과 엑손 서열의 접합을 지칭할 수 있다. 인트론 서열은 코딩 엑손의 5' 말단 또는 코딩 엑손의 3' 말단에 축적할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 엑손 내의 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 인트론 내의 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 인트론의 일부 및 엑손의 일부 둘 모두를 포함하는 서열을 표적화한다.

[0075] 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손, 예를 들어 대안적으로 스플라이싱된 엑손의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 약 4 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손 영역의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 약 1 내지 약 20 뉴클레오타이드, 약 20 내지 약 50 뉴클레오타이드, 약 50 내지 약 100 뉴클레오타이드, 약 100 내지 약 150 뉴클레오타이드, 약 150 내지 약 200 뉴클레오타이드, 약 200 내지 약 250 뉴클레오타이드, 또는 약 250 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손의 5' 말단으로부터 업스트림인 300 초과 뉴클레오타이드 서열을 표적화할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 약 4 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림인 약 1 내지 약 20 뉴클레오타이드, 약 20 내지 약 50 뉴클레오타이드, 약 50 내지 약 100 뉴클레오타이드, 약 100 내지 약 150 뉴클레오타이드, 약 150 내지 약 200 뉴클레오타이드, 약 200 내지 약 250 뉴클레오타이드, 또는 약 250 내지 약 300 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림인 300 초과 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0076] 일부 실시형태에서, *OPA1* pre-mRNA 전사체는 서열번호: 1에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 유전자 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, *OPA1* pre-mRNA 전사체는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0077] 일부 실시형태에서, *OPA1* pre-mRNA 전사체(또는 NMD 엑손 mRNA)는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, *OPA1* pre-mRNA 전사체(또는 NMD 엑손 mRNA)는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, *OPA1* pre-mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 2-5 중 임의의 하나의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0078] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1* pre-mRNA의 엑손 7을 표적화하고, 즉, ASO는 *OPA1* pre-mRNA의 엑손 (GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202)을 표적화한다.

[0079] 일부 실시형태에서, ASO는 엑손 7 이외의 *OPA1* pre-mRNA의 코딩 엑손을 표적화하고, 즉, ASO는 (GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202)에 의해 한정된 엑손 이외의 *OPA1* pre-mRNA의 엑손을 표적화한다.

[0080] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 엑손 7의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드,

약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 업스트림(또는 5')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0081] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 엑손 7의 5' 말단으로부터 업스트림(또는 5')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 GRCh38/hg38: 193626092의 업스트림(또는 5')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0082] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 엑손 7의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 GRCh38/hg38: chr3 193626202로부터 다운스트림(또는 3')인 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0083] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 엑손 7의 3' 말단으로부터 다운스트림(또는 3')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다. 일부 실시형태에서, ASO는 *OPA1*의 GRCh38/hg38: chr3 193626202로부터 다운스트림(또는 3')인 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 서열을 표적화한다.

[0084] 일부 실시형태에서, ASO는 서열번호: 2-5, 또는 277 중 임의의 하나에 따른 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 상보적인 서열을 갖는다.

[0085] 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손, 예를 들어 대안적으로 스플라이싱된 엑손의 5' 말단으로부터 업스트림인 서열을 표적화한다. 예를 들어, 코딩 엑손(예를 들어, *OPA1*의 엑손 7)의 5' 말단으로부터 업스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 연속 핵산에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 상보적인 서열을 포함한다. 예를 들어, 코딩 엑손(예를 들어, *OPA1*의 엑손(GRCh38/ hg38: 193626092 내지 193626202))의 5' 말단으로부터 업스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 4 또는 5에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다.

[0086] 일부 실시형태에서, ASO는 엑손-인트론 경계(또는 접합)를 함유하는 서열을 표적화한다. 예를 들어, 엑손-인트론 경계를 함유하는 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나의 적어도 8개 인접 핵산에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상보적인 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손, 예를 들어 대안적으로 스플라이싱된 엑손의 3' 말단으로부터 다운스트림인 서열을 표적화한다. 예를 들어, 코딩 엑손(예를 들어, *OPA1*의 엑손 7)의 3' 말단으로부터 다운스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 2 또는 3, 또는 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 연속 핵산에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 코딩 엑손(예를 들어, *OPA1*의 엑손 7)의 3' 말단으로부터 다운스트림인 서열을 표적화하는 ASO는 서열번호: 4 또는 5, 또는 서열번호: 4 또는 5의 적어도 8개 연속 핵산에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 코딩 엑손, 예를 들어, 대안적으로 스플라이싱된 엑손 내의 서열을 표적화한다.

[0087] 단백질 발현

[0088] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 기능성 OPA1 단백질 또는 RNA의 생산을 증가시키기 위해 사용된다. 본 명세서에 사용된 용어 "기능성"은 치료된 병태 또는 질환, 예를 들어, 시신경 위축 유형 1의 임의의 하나 이상의 증상을 제거하는데 필요한 OPA1 단백질 또는 RNA의 활성 또는 기능의 양을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 방법은 부분적으로 기능성 OPA1 단백질 또는 RNA의 생산을 증가시키는데 사용된다. 본 명세서에 사용된 용어 "부분적으로 기능성"은 질환 또는 병태의 임의의 하나 이상의 증상을 제거하거나 예방하는 데 필요한 활성 또는 기능의 양보다 적은 OPA1 단백질 또는 RNA의 활성 또는 기능의 임의의 양을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 부분적으로 기능성 단백질 또는 RNA는 완전하게 기능성 단백질 또는 RNA에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 낮은 활성을 가질 것이다.

[0089] 일부 실시형태에서, 방법은 OPA1 pre-mRNA를 갖는 대상체의 세포에 의한 단백질인, OPA1의 발현을 증가시키는 방법이며, 여기서 대상체는 결핍된 양의 OPA1 단백질의 활성에 의해 야기된 질환 또는 병태, 예를 들어, 시신경 위축 유형 1을 가지고, 여기서 결핍된 양의 OPA1 단백질은 OPA1 단백질의 반수체불충분에 의해 야기된다. 이러한 실시형태에서, 대상체는 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자, 및 OPA1 단백질이 생성되지 않는 제2 대립유전자를 갖는다. 또 다른 이러한 실시형태에서, 대상체는 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자, 및 비기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제2 대립유전자를 갖는다. 또 다른 이러한 실시형태에서, 대상체는 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자, 및 부분적으로 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제2 대립유전자를 갖는다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, 안티센스 올리고머는 제2 대립유전자로부터 전사된 OPA1 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합함에 의해 pre-mRNA로부터 슈도-엑손의 엑손 건너뛰기를 유도하고, 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 성숙 mRNA의 수준에서 증가, 및 대상체의 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 야기한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 방법은 OPA1 pre-mRNA를 갖는 대상체의 세포에 의한 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는 방법이며, 여기서 대상체는 결핍된 양의 OPA1 단백질의 활성에 의해 야기되는 질환 또는 병태를 갖고, 여기서 OPA1 단백질의 결핍된 양은 상염색체 열성 유전에 의해 야기된다.

[0091] 일부 실시형태에서, 방법은 OPA1 pre-mRNA를 갖는 대상체의 세포에 의한 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는 방법이며, 여기서 대상체는 결핍된 양의 OPA1, 단백질의 활성에 의해 야기되는 질환 또는 병태, 예를 들어, 시신경 위축 유형 1을 갖고, 여기서 OPA1 단백질의 결핍된 양은 상염색체 우성 유전에 의해 야기된다.

[0092] 관련된 실시형태에서, 방법은 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시키기 위해 ASO를 사용하는 방법이다. 일부 실시형태에서, ASO는 OPA1 pre-mRNA를 갖는 대상체의 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, 여기서 대상체는 OPA1 단백질의 양 또는 기능에서 결핍, 예를 들어, 시신경 위축 유형 1을 갖는다.

[0093] 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태의 원인이 되는 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA 전사체는 본 명세서에 기재된 작용제, 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드에 의해 표적화된다. 일부 경우에, 이는 본 명세서에 기재된 작용제, 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드에 의해 표적화된 NMD 엑손-함유 pre-mRNA 전사체이다. 일부 경우에, 본 명세서에 기재된 작용제, 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 pre-mRNA의 코딩 엑손을 표적화하도록 설계된다. 일부 경우에, 본 명세서에 기재된 작용제, 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 NMD 엑손, 코딩 엑손, 또는 둘 모두의 건너뛰기를 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환의 원인이 아닌 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손-함유 pre-mRNA 전사체는 ASO에 의해 표적화된다. 예를 들어, 특정 경로에서 제1 단백질의 돌연변이 또는 결핍의 결과인 질환은 제2 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA를 표적화하고, 이에 의해 제2 단백질의 생산을 증가시킴에 의해 개선될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 단백질의 기능은 (질환 또는 병태의 원인인) 제1 단백질의 돌연변이 또는 결핍을 보상할 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 대상체는:

[0095] (a) 다음과 같은 제1 돌연변이 대립유전자

[0096] (i) OPA1 단백질이 야생형 대립유전자로부터의 생산과 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나,

[0097] (ii) OPA1 단백질이 동등한 야생형 단백질에 비해 기능이 감소된 형태로 생산되거나, 또는

[0098] (iii) OPA1 단백질 또는 기능성 RNA가 생성되지 않음; 및

- [0099] (b) 다음과 같은 제2 돌연변이 대립유전자를 가지고
- [0100] (i) OPA1 단백질이 야생형 대립유전자로부터의 생산과 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나,
- [0101] (ii) OPA1 단백질이 동등한 야생형 단백질에 비해 기능이 감소된 형태로 생산되거나, 또는
- [0102] (iii) OPA1 단백질이 생성되지 않음,
- [0103] 여기서 NMD 엑손-함유 pre-mRNA는 제1 대립유전자 및/또는 제2 대립유전자로부터 전사된다. 이들 실시형태에서, ASO는 제1 대립유전자 또는 제2 대립유전자로부터 전사된 NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하고, 이에 의해 NMD 엑손-함유 pre-mRNA로부터 슈도-엑손의 엑손 건너뛰기를 유도하고, OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA의 수준에서 증가 및 대상체의 세포에서 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현에서 증가를 야기한다. 이들 실시형태에서, NMD 엑손-함유 pre-mRNA로부터 슈도-엑손의 엑손 건너뛰기로 인한 발현 수준의 증가를 갖는 표적 단백질 또는 기능성 RNA는 동등한 야생형 단백질(부분적으로-기능성)과 비교하여 감소된 기능, 또는 동등한 야생형 단백질(완전하게-기능성)과 비교하여 완전한 기능을 갖는 형태로 될 수 있다.
- [0104] 일부 실시형태에서, 대상체는:
- [0105] (a) 다음과 같은 제1 돌연변이 대립유전자
- [0106] (i) OPA1 단백질이 야생형 대립유전자로부터의 생산과 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나,
- [0107] (ii) OPA1 단백질이 동등한 야생형 단백질에 비해 기능이 감소된 형태로 생산되거나, 또는
- [0108] (iii) OPA1 단백질 또는 기능성 RNA가 생성되지 않음; 및
- [0109] (b) 다음과 같은 제2 돌연변이 대립유전자를 가지고
- [0110] (i) OPA1 단백질이 야생형 대립유전자로부터의 생산과 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나,
- [0111] (ii) OPA1 단백질이 동등한 야생형 단백질에 비해 기능이 감소된 형태로 생산되거나, 또는
- [0112] (iii) OPA1 단백질이 생성되지 않음,
- [0113] 여기서 *OPA1* pre-mRNA는 제1 대립유전자 및/또는 제2 대립유전자로부터 전사된다. 이들 실시형태에서, ASO는 제1 대립유전자 또는 제2 대립유전자로부터 전사된 *OPA1* pre-mRNA의 표적 부분에 결합하고, 이에 의해 *OPA1* pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 엑손 건너뛰기를 유도하고, 대상체의 세포에서 표적 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 야기한다. 이들 실시형태에서, *OPA1* pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 엑손 건너뛰기로 인한 발현 수준에서 증가를 갖는 표적 OPA1 단백질은 동등한 전장 야생형 단백질(부분적으로-기능성)과 비교하여 감소된 기능, 또는 동등한 전장 야생형 단백질(완전하게-기능성)과 비교하여 완전한 기능을 갖는 형태로 될 수 있다.
- [0114] 일부 실시형태에서, OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA의 수준은 대조군 세포, 예를 들어 안티센스 올리고머로 처리되지 않은 세포 또는 *OPA1* pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하지 않는 안티센스 올리고머로 처리된 세포에서 생산되는 OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA의 양과 비교할 때 1.1 내지 10-배수 증가된다.
- [0115] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법을 사용하여 처리된 대상체는 하나의 대립유전자로부터 부분적으로 기능성 OPA1 단백질을 발현하며, 여기서 부분적으로 기능성 OPA1 단백질은 프레임시프트 돌연변이, 넌센스 돌연변이, 미스센스 돌연변이, 또는 부분적 유전자 결실에 의해 야기될 수 있다. 일부 실시형태에서, 개시내용의 방법을 사용하여 처리된 대상체는 하나의 대립유전자로부터 비기능성 OPA1 단백질을 발현하며, 여기서 비기능성 OPA1 단백질은 하나의 대립유전자에서 프레임시프트 돌연변이, 넌센스 돌연변이, 미스센스 돌연변이, 부분적 유전자 결실에 의해 야기될 수 있다. 일부 실시형태에서, 개시내용의 방법을 사용하여 처리된 대상체는 하나의 대립유전자에서 OPA1 전체 유전자 결실을 갖는다.
- [0116] **엑손 함입**
- [0117] 본 명세서에 사용된 "NMD 엑손-함유 pre-mRNA"는 적어도 하나의 슈도-엑손을 함유하는 pre-mRNA 전사체이다. 대체 또는 비정상적 스플라이싱은 성숙 mRNA 전사체에 적어도 하나의 슈도-엑손의 함입을 초래할 수 있다. 용어 "성숙 mRNA" 및 "완전하게-스플라이싱된 mRNA"는 완전하게 처리된 mRNA를 기술하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 적어도 하나의 슈도-엑손의 함입은 비-생산적 mRNA일 수 있고 성숙 mRNA의 NMD로 이어질 수 있다. NMD 엑손-함유 성숙 mRNA는 때때로 비정상적인 단백질 발현으로 이어질 수 있다.
- [0118] 일부 실시형태에서, 함입된 슈도-엑손은 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 유전자로부터 전사된 NMD 엑손-함

유 pre-mRNA의 모집단에서 가장 풍부한 슈도-엑손이다. 일부 실시형태에서, 합입된 슈도-엑손은 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 유전자로부터 전사된 NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 모집단에서 가장 풍부한 슈도-엑손이며, 여기서 NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 모집단은 2개 이상의 합입된 슈도-엑손을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 모집단에서 가장 풍부한 슈도-엑손을 표적화하는 안티센스 올리고머는 안티센스 올리고머가 표적화되거나 결합하는 슈도-엑손을 포함하는 모집단에서 하나 또는 둘 이상의 슈도-엑손의 엑손 건너뛰기를 유도한다. 일부 실시형태에서, 표적화된 영역은 OPA1 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손-함유 pre-mRNA에서 가장 풍부한 슈도-엑손인 슈도-엑손에 있다.

[0119] 엑손 합입의 정도는 엑손 합입 퍼센트, 예를 들어 주어진 슈도-엑손이 합입된 전사체의 백분율로 표현될 수 있다. 간단히 말해서, 엑손 합입 퍼센트는 엑손 합입을 갖는 RNA 전사체 양의 평균 플러스 엑손 배제를 갖는 RNA 전사체 양의 평균의 합계에 대한 엑손 합입을 갖는 RNA 전사체 양의 백분율로 계산될 수 있다.

[0120] 일부 실시형태에서, 합입된 슈도-엑손은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 또는 적어도 약 50% 합입의 결정에 기반된 합입된 슈도-엑손으로서 식별된 엑손이다. 일부 실시형태에서, 합입된 슈도-엑손은 약 5% 내지 약 100%, 약 5% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 85%, 약 5% 내지 약 80%, 약 5% 내지 약 75%, 약 5% 내지 약 70%, 약 5% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 55%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 10% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 85%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 75%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 65%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 55%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 95%, 약 15% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 85%, 약 15% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 70%, 약 15% 내지 약 65%, 약 15% 내지 약 60%, 약 15% 내지 약 55%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 85%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 65%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 55%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 45%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 35%, 약 20% 내지 약 30%, 약 25% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 95%, 약 25% 내지 약 90%, 약 25% 내지 약 85%, 약 25% 내지 약 80%, 약 25% 내지 약 75%, 약 25% 내지 약 70%, 약 25% 내지 약 65%, 약 25% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 55%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 40%, 또는 약 25% 내지 약 35% 합입의 결정에 기반된 합입된 슈도-엑손으로서 식별된 엑손이다. ENCODE 데이터(예를 들어, Tilgner, 등, 2012, "Deep sequencing of subcellular RNA fractions shows splicing to be predominantly co-transcriptional in the human genome but inefficient for lncRNAs", Genome Research 22(9):1616-25에 기술됨)는 엑손 합입을 식별하는데 도움이 되도록 사용될 수 있다.

[0121] 일부 실시형태에서, 세포를 OPA1 pre-mRNA 전사체의 표적화된 부분에 상보적인 ASO와 접촉시키는 것은 ASO의 부재/처리의 부재에서 세포에 의해 생성된 단백질의 양과 비교하여 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 또는 1000%까지 생성된 OPA1 단백질의 양에서 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머가 접촉된 세포에 의해 생성된 OPA1 단백질의 총량은 대조군 화합물에 의해 생성된 표적 단백질의 양과 비교하여 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 증가된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머가 접촉된 세포에 의해 생성된 OPA1 단백질의 총량은 대조군 화합물에 의해 생성된 표적 단백질의 양과 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수 증가된다. 대조 화합물은 예를 들어, pre-mRNA의 표적화된 부분에

상보적이지 않은 올리고뉴클레오타이드일 수 있다.

[0122] 일부 실시형태에서, 세포를 *OPA1* pre-mRNA 전사체의 표적화된 부분에 상보적인 ASO와 접촉시키는 것은 표적 단백질을 인코딩하는 성숙 mRNA를 포함하는 *OPA1*을 인코딩하는 mRNA의 양에서 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, *OPA1* 단백질을 인코딩하는 mRNA, 또는 *OPA1* 단백질을 인코딩하는 성숙 mRNA의 양은 ASO의 부재/처리의 부재에서 세포에 의해 생성된 단백질의 양과 비교하여 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 또는 1000%까지 증가된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머가 접촉된 세포에서 생성된 *OPA1* 단백질을 인코딩하는 mRNA, 또는 *OPA1* 단백질을 인코딩하는 성숙 mRNA의 총량은 처리되지 않은 세포, 예를 들어, 처리되지 않은 세포 또는 대조군 화합물로 처리된 세포에서 생성된 성숙 RNA의 양과 비교하여 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 증가된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고머가 접촉된 세포에서 생산된 *OPA1* 단백질을 인코딩하는 mRNA, 또는 *OPA1* 단백질을 인코딩하는 성숙 mRNA의 총량은 처리되지 않은 세포, 예를 들어, 처리되지 않은 세포 또는 대조군 화합물로 처리된 세포에서 생성된 성숙 mRNA의 양과 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수 증가된다. 대조군 화합물은 예를 들어, *OPA1* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적이지 않은 올리고뉴클레오타이드일 수 있다.

[0123] NMD 엑손은 임의의 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 인트론의 전체 서열을 포함하고, 이 경우에서는 인트론 보유로 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 인트론의 일부일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 5' ss 서열을 포함하는 인트론의 5' 말단 부분일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 3' ss 서열을 포함하는 인트론의 3' 말단 부분일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 5' ss 서열의 함입이 없는 인트론 내의 부분일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 3' ss 서열의 함입이 없는 인트론 내의 부분일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 5' ss 또는 3' ss 서열의 함입이 없는 인트론 내의 부분일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 5 뉴클레오타이드 내지 10 뉴클레오타이드 길이, 10 뉴클레오타이드 내지 15 뉴클레오타이드 길이, 15 뉴클레오타이드 내지 20 뉴클레오타이드 길이, 20 뉴클레오타이드 내지 25 뉴클레오타이드 길이, 25 뉴클레오타이드 내지 30 뉴클레오타이드 길이, 30 뉴클레오타이드 내지 35 뉴클레오타이드 길이, 35 뉴클레오타이드 내지 40 뉴클레오타이드 길이, 40 뉴클레오타이드 내지 45 뉴클레오타이드 길이, 45 뉴클레오타이드 내지 50 뉴클레오타이드 길이, 50 뉴클레오타이드 내지 55 뉴클레오타이드 길이, 55 뉴클레오타이드 내지 60 뉴클레오타이드 길이, 60 뉴클레오타이드 내지 65 뉴클레오타이드 길이, 65 뉴클레오타이드 내지 70 뉴클레오타이드 길이, 70 뉴클레오타이드 내지 75 뉴클레오타이드 길이, 75 뉴클레오타이드 내지 80 뉴클레오타이드 길이, 80 뉴클레오타이드 내지 85 뉴클레오타이드 길이, 85 뉴클레오타이드 내지 90 뉴클레오타이드 길이, 90 뉴클레오타이드 내지 95 뉴클레오타이드 길이, 또는 95 뉴클레오타이드 내지 100 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 적어도 10 뉴클레오타이드, 적어도 20 뉴클레오타이드, 적어도 30 뉴클레오타이드, 적어도 40 뉴클레오타이드, 적어도 50 뉴클레오타이드, 적어도 60 뉴클레오타이드, 적어도 70 뉴클레오타이드, 적어도 80 뉴클레오타이드 길이, 적어도 90 뉴클레오타이드, 또는 적어도 100 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 100 내지 200 뉴클레오타이드 길이, 200 내지 300 뉴클레오타이드 길이, 300 내지 400 뉴클레오타이드 길이, 400 내지 500 뉴클레오타이드 길이, 500 내지 600 뉴클레오타이드 길이, 600 내지 700 뉴클레오타이드 길이, 700 내지 800 뉴클레오타이드 길이, 800 내지 900 뉴클레오타이드 길이, 900 내지 1,000 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, NMD 엑손은 길이가 1,000 뉴클레오타이드보다 길 수 있다.

[0124] 슈도-엑손의 함입은 전사체를 NMD의 표적으로 만드는 성숙 mRNA 전사체에 조기 종결 코돈(PIC)의 도입 및 프레임시프트를 유도할 수 있다. NMD 엑손을 함유하는 성숙 mRNA 전사체는 단백질 발현을 유도하지 않는 비-생산성 mRNA 전사체일 수 있다. PIC는 NMD 엑손의 임의의 위치 다운스트림에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, PIC는 NMD 엑손의 임의의 엑손 다운스트림에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, PIC는 NMD 엑손 내에 존재할 수

있다. 예를 들어, *OPA1* 유전자에 의해 인코딩된 mRNA 전사체에 *OPA1*의 엑손 6x, *OPA1*의 엑손 7x 또는 *OPA1*의 엑손 28x의 함입은 mRNA 전사체에서 PIC를 유도할 수 있다. 예를 들어, *OPA1*에 의해 인코딩된 mRNA 전사체에서 *OPA1*의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616); 또는 *OPA1*의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557)의 함입.

[0125] 일부 양태에서, 코딩 엑손의 함입을 촉진함에 의해 *OPA1* 단백질의 발현을 조절하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 방법은 작용제를 *OPA1* pre-mRNA를 갖는 세포에 접촉시키는 것을 포함할 수 있고, 여기서 작용제는 (a) pre-mRNA의 코딩 엑손의 5' 말단의 바로 업스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분; 또는 (b) pre-mRNA의 코딩 엑손의 3' 말단의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하는 올리고뉴클레오타이드를 포함하며; 이에 의해 작용제는 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 함유하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시킨다. 일부 경우에, 함입되는 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손이다. 일부 경우에, 방법은 세포에서 pre-mRNA의 스플라이싱 동안 처리된 mRNA에 코딩 엑손의 함입을 촉진한다.

[0126] 코딩 엑손의 함입을 위한 이들 실시형태 중 일부에서, pre-mRNA의 표적 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 경우에, 코딩 엑손은 *OPA1*의 엑손 7이다. 일부 경우에, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함한다. pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있을 수 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193626202의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다.

[0127] 일부 경우에, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA에 코딩 엑손의 함입은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다.

[0128] **NMD 엑손 및 코딩 엑손 둘 모두의 배제**

[0129] 일부 실시형태에서, pre-mRNA를 표적화하고 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손) 둘 모두의 배제를 조절함에 의해 표적 단백질의 발현을 조절하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 경우에, 방법은 작용제를 세포에 접촉시키는 것을 포함하고, 작용제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 NMD 엑손 둘 모두의 배제를 촉진하고, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 코딩 엑손과 NMD 엑손 둘 모두를 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시킨다. 일부 경우에, 작용제는 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나 코딩 엑손, NMD 엑손 또는 둘 모두의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 조절한다. 일부 경우에, 작용제는 코딩 엑손, NMD 엑손 또는 둘 모두의 스플라이싱에 관여하는 인자가 표적화된 부분의 영역에 결합하는 것을 방해한다. 일부 경우에, NMD 엑손은 코딩 엑손에 인접한 인트론 영역 내에 있다. 일부 경우에, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역 내에 있다. 일부 경우에, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내에 있다. 일부 경우에, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손이다.

[0130] 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손에 인접해 있다. pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치될 수 있다. pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치될 수 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 내에 위치될 수 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림에서 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 경우에, 표적화된 부분은 코딩 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 그 초과연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

- [0131] 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손에 인접해 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치된다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분이 NMD 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치된다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 위치된다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림에서 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다.
- [0132] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 엑손 7 및 엑손 7x 둘 모두를 함유하는 *OPA1* pre-mRNA의 엑손 7 및 NMD 엑손(예를 들어, 엑손 7x) 둘 모두의 배제를 조절함에 의해 *OPA1* 단백질의 발현의 조절에 적용가능하다. 일부 경우에, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함한다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 업스트림이다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 다운스트림이다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38:chr3 193626092의 100 뉴클레오타이드 업스트림에서 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626202의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202 내에 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 경우에, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, NMD 엑손은 서열번호: 279를 포함한다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 업스트림이다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 다운스트림이다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628509의 100 뉴클레오타이드 업스트림에서 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628616의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있다.
- [0133] 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616 내에 있다. 일부 경우에, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 엑손-인트론 접합을 포함한다. 일부 경우에, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 그 초과연속 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0134] 일부 경우에, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제는 작용제와 접촉하는 것의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 경우에, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 작용제와 접촉하는 것의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다. 일부 경우에, 방법은 세포에서 처리된 mRNA의 수준에서 증가를 초래한다. 작용제와 접촉한 세포에서 처리된 mRNA의 수준은 작용제와 접촉하는 것의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지

약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가된다.

[0135] 일부 경우에, 방법은 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 초래한다. 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제와 접촉하는 것의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가될 수 있다.

[0136] 일부 경우에, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제와 접촉하는 것의 부재에서와 비교하여 적어도 약 1.5-배수까지 증가된다.

[0137] 일부 경우에, 엑손 7 및 엑손 7x를 결하는 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질이다. 엑손 7 및 엑손 7x를 결하는 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성일 수 있다. 엑손 7 및 엑손 7x를 결하는 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성일 수 있다.

[0138] 치료제

[0139] 본 개시내용의 다양한 실시형태에서, OPA1의 단백질 발현 수준을 조절하기 위한 치료제를 포함하는 조성물 및 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, OPA1 pre-mRNA의 대체 스플라이싱을 조절하기 위한 조성물 및 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 OPA1 pre-mRNA의 스플라이싱 동안 슈도-엑손의 건너뛰기를 유도하기 위해, OPA1 pre-mRNA의 스플라이싱에서 엑손 건너뛰기를 유도하기 위한 조성물 및 방법이 본 명세서에 제공된다. 다른 실시형태에서, 치료제는 단백질 발현 수준을 감소시키기 위해 엑손의 합입을 유도하는데 사용될 수 있다.

[0140] 본 명세서에 개시된 치료제는 NIE 억제제 작용제일 수 있다. 치료제는 다중핵산 중합체를 포함할 수 있다.

[0141] 본 개시내용의 일 양태에 따르면, 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위해 대상체에게 NIE 억제제 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 기능성 OPA1 단백질 결핍과 연관된 병태 또는 질환의 치료 또는 예방의 방법이 본 명세서에 제공되며, 여기서 작용제는 성숙 전사체에서 NMD 엑손의 합입을 감소시키기 위해 pre-mRNA 전사체의 영역에 결합한다. 예를 들어, 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위해 대상체에게 NIE 억제제 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 기능성 OPA1 단백질 결핍과 연관된 병태의 치료 또는 예방의 방법이 본 명세서에 제공되며, 여기서 작용제는 pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손(예를 들어, OPA1의 엑손 6x, OPA1의 엑손 7x 또는 OPA1의 엑손 28x)을 함유하는 인트론의 영역에, 또는 동일한 인트론에서 NMD 엑손-활성화 조절 서열에 결합한다. 예를 들어, 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위해 대상체에게 NIE 억제제 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 기능성 OPA1 단백질 결핍과 연관된 병태의 치료 또는 예방의 방법이 본 명세서에 제공되며, 여기서 작용제는 pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손(예를 들어 OPA1의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616); 또는 OPA1의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557))을 함유하는 인트론의 영역에, 또는 동일한 인트론에서 NMD 엑손-활성화 조절 서열에 결합한다. 일부 실시형태에서, 방법은 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위해 대상체에게 NIE 억제제 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 작용제는 pre-mRNA 전사체의 NMD 엑손(예를 들어, (GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616)에 의해 한정된 엑손 7x 또는 (GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557)에 의해 한정된 엑손 이외의 OPA1의 엑손)을 함유하는 인트론의 영역에, 또는 동일한 인트론에서 NMD 엑손-활성화 조절 서열에 결합한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 (GRCh38/ hg38: chr3 193628509 193628616)에 의해 한정된 엑손 7x 또는 (GRCh38/ hg38: chr3 193603500 193603557)에 의해 한정된 엑손 이외의 OPA1 pre-mRNA의 NMD 엑손의 배제를 촉진한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 (GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616)에 의해 한정된 엑손 7x 또는 (GRCh38/ hg38: chr3 193603500 193603557)에 의해 한정된 엑손 이외의 OPA1 pre-mRNA의 NMD 엑손의 배제를 촉진하는 작용제를 포함한다.

[0142] 성숙 mRNA에서 NMD 엑손 합입을 감소시키는 것이 언급되는 경우, 감소는 완전, 예를 들어 100%일 수 있거나 부

분적일 수 있다. 감소는 임상적으로 유의할 수 있다. 감소/교정은 처리가 없는 대상체에서 NMD 엑손 함입 수준에 상대적일 수 있거나, 유사한 대상체의 모집단에서 NMD 엑손 함입의 양에 상대적일 수 있다. 감소/교정은 평균 대상체, 또는 처리 이전 대상체에 비해 NMD 엑손 함입이 적어도 10% 적을 수 있다. 감소는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 NMD 엑손 함입이 적어도 20% 적을 수 있다. 감소는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 NMD 엑손 함입이 적어도 40% 적을 수 있다. 감소는 평균 대상체, 또는 처리 이전 대상체에 비해 NMD 엑손 함입이 적어도 50% 적을 수 있다. 감소는 평균 대상체, 또는 처리 이전 대상체에 비해 NMD 엑손 함입이 적어도 60% 적을 수 있다. 감소는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 NMD 엑손 함입이 적어도 80% 적을 수 있다. 감소는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 NMD 엑손 함입이 적어도 90% 적을 수 있다.

[0143] 본 개시내용의 일 양태에 따르면, 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위한 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기능성 OPA1 단백질 결핍과 관련된 병태 또는 질환의 치료 또는 예방의 방법이 본 명세서에 제공되고, 여기서 작용제는 성숙 전사체에서 코딩 엑손(예를 들어, 엑손 7)의 함입을 감소시키기 위해 pre-mRNA 전사체의 영역에 결합한다. 예를 들어, 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위해 대상체에게 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 기능성 OPA1 단백질 결핍과 연관된 병태의 치료 또는 예방의 방법이 본 명세서에 제공되며, 여기서 작용제는 pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손(예를 들어, OPA1의 엑손 7)을 함유하는 영역에 결합한다. 예를 들어, 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위해 대상체에게 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 기능성 OPA1 단백질 결핍과 연관된 병태의 치료 또는 예방의 방법이 본 명세서에 제공되며, 여기서 작용제는 pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손(예를 들어, OPA1의 엑손(GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202))을 함유하는 영역에 결합한다. 일부 실시형태에서, 방법은 기능성 OPA1 단백질의 수준을 증가시키기 위해 대상체에게 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 작용제는 pre-mRNA 전사체의 코딩 엑손(예를 들어, (GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202)에 의해 한정된 엑손 7 이외의 OPA1의 엑손)을 함유하는 영역에 결합한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 (GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202)에 의해 한정된 엑손 7 이외의 OPA1 pre-mRNA의 코딩 엑손의 배제를 촉진한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 (GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202)에 의해 한정된 엑손 7 이외의 OPA1 pre-mRNA의 코딩 엑손의 배제를 촉진하는 작용제를 포함한다.

[0144] 활성 OPA1 단백질 수준을 증가시키는 것이 언급되는 경우, 증가는 임상적으로 유의할 수 있다. 증가는 처리가 없는 대상체에서 활성 OPA1 단백질의 수준에 상대적일 수 있거나 유사한 대상체의 모집단에서 활성 OPA1 단백질의 양에 상대적일 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 10% 더 많을 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 20% 더 많을 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 40% 더 많을 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 50% 더 많을 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 80% 더 많을 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 100% 더 많을 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 200% 더 많을 수 있다. 증가는 평균 대상체 또는 처리 이전 대상체에 비해 활성 OPA1 단백질이 적어도 500% 더 많을 수 있다.

[0145] NIE 억제제 작용제가 다중핵산 중합체를 포함하는 실시형태에서, 다중핵산 중합체는 길이가 약 50 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 45 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 40 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 35 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 30 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 24 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 25 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 20 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 19 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 18 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 17 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 16 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 15 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 14 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 13 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 12 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 11 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 내지 약 50 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 내지 약 45 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 내지 약 40 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 내지 약 35 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 내지 약 30 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 내지 약 25 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 10 내지 약 20 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 15 내지 약 25 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중합체는 길이가 약 15 내지 약 30 뉴클레오타이드일 수 있다. 다중핵산 중

합체는 길이가 약 12 내지 약 30 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0146] 다중핵산 중합체의 서열은 mRNA 전사체, 예를 들어 부분적으로 처리된 mRNA 전사체의 표적 서열에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.5% 상보적일 수 있다. 다중핵산 중합체의 서열은 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 100% 상보적일 수 있다.

[0147] 다중핵산 중합체의 서열은 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 대해 4개 이하의 미스매치를 가질 수 있다. 다중핵산 중합체의 서열은 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 대해 3개 이하의 미스매치를 가질 수 있다. 다중핵산 중합체의 서열은 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 대해 2개 이하의 미스매치를 가질 수 있다. 다중핵산 중합체의 서열은 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 대해 1개 이하의 미스매치를 가질 수 있다. 다중핵산 중합체의 서열은 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 대해 무 미스매치를 가질 수 있다.

[0148] 다중핵산 중합체는 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 특이적으로 혼성화할 수 있다. 예를 들어, 다중핵산 중합체는 pre-mRNA 전사체의 표적 서열에 대해 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 100% 서열 상보성을 가질 수 있다. 혼성화는 매우 엄격한 혼성화 조건 하에 있을 수 있다.

[0149] 서열번호: 2-5로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.5% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 다중핵산 중합체. 다중핵산 중합체는 서열번호: 2-5로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다.

[0150] 다중핵산 중합체 서열이 언급되는 경우, 당업자는 표적 서열에 혼성화하는 능력; 또는 치환이 표적 서열에 있는 경우, 표적 서열로 인식되는 능력을 유지하도록 서열에서 하나 이상의 치환이 허용될 수 있고, 선택적으로 2개의 치환이 허용될 수 있음을 이해할 것이다. 서열 동일성에 대한 참조는 표준/기본 매개변수를 사용하여 BLAST 서열 정렬에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 서열은 99% 동일성을 갖고 본 개시내용에 따라 여전히 기능할 수 있다. 다른 실시형태에서, 서열은 98% 동일성을 갖고 본 개시내용에 따라 여전히 기능할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 서열은 95% 동일성을 갖고 본 개시내용에 따라 여전히 기능할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 서열은 90% 동일성을 갖고 본 개시내용에 따라 여전히 기능할 수 있다.

[0151] 안티센스 올리고머

[0152] *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합함에 의해 엑손 건너뛰기를 유도하는 안티센스 올리고머를 포함하는 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 본 명세서에 사용된 용어 "ASO" 및 "안티센스 올리고머"는 상호교환적으로 사용되고 Watson-Crick 염기쌍 또는 위블 염기쌍(G-U)에 의해 표적 핵산 (예를 들어, *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA) 서열에 혼성화하는 핵염기를 포함하는 폴리뉴클레오타이드와 같은 올리고머를 지칭한다. ASO는 표적 서열에 상보적인 정확한 서열 또는 거의 상보성(예를 들어, 표적 서열에 결합하고 스플라이싱 부위에서 스플라이싱을 고양시키기에 충분한 상보성)을 가질 수 있다. ASO는 표적 핵산(예를 들어, pre-mRNA 전사체의 표적화된 부분)에 결합(혼성화)하고 생리학적 조건 하에서 혼성화 상태를 유지하도록 설계된다. 전형적으로, 의도된(표적화된) 핵산 서열 이외의 부위에 혼성화하는 경우, 표적 핵산이 아닌 제한된 수의 서열에 (표적 핵산 이외의 몇몇 부위에) 혼성화한다. ASO의 설계는 ASO가 다른 부위를 결합하고 "표적-외" 효과를 일으키는 원인이 제한적일 가능성이 높도록, pre-mRNA 전사체의 표적화된 부분의 핵산 서열 또는 게놈 또는 세포 pre-mRNA 또는 전사체의 다른 위치에서 충분히 유사한 핵산 서열의 발생을 고려할 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 안티센스 올리고머(예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된, "Reducing Nonsense-Mediated mRNA Decay"라는 명칭으로 WO 2015/035091로 공개된 PCT 출원 번호 PCT/US2014/054151)가 본 명세서에 기술된 방법을 실시하기 위해 사용될 수 있다.

[0153] 일부 실시형태에서, ASO는 표적 핵산 또는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어 NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 "특이적으로 혼성화"하거나 이에 "특이적"이다. 전형적으로 이러한 혼성화는 실질적으로 37°C 초과, 바람직하게는 적어도 50°C, 그리고 전형적으로 60°C 내지 대략적으로 90°C인 T_m 으로 발생한다. 이러한 혼성화는 바람직하게는 엄격한 혼성화 조건에 상응한다. 주어진 이온 강도 및 pH에서, T_m 은 표적 서열의 50%가 상보적 올리고뉴클레오타이드에 혼성화되는 온도이다.

[0154] 올리고뉴클레오타이드와 같은 올리고머는 혼성화가 2개의 단일-가닥 폴리뉴클레오타이드 사이의 역평행 배열로 일어날 때 서로 "상보적"이다. 이중-가닥 폴리뉴클레오타이드는 제1 폴리뉴클레오타이드의 가닥 중 하나와 제2 가닥 사이에 혼성화가 일어날 수 있는 경우 다른 폴리뉴클레오타이드에 "상보적"일 수 있다. 상보성(일 폴리뉴클레오타이드

가 다른 폴리뉴클레오티드와 상보적인 정도)은 일반적으로 허용된 염기쌍 규칙에 따라 서로 수소 결합을 형성할 것으로 예상되는 반대 가닥에서 염기의 비율(예를 들어, 백분율)의 관점에서 정량화가능하다. 안티센스 올리고머(ASO)의 서열은 혼성화할 표적 핵산의 서열에 100% 상보적일 필요는 없다. 특정 실시형태에서, ASO는 그것이 표적화되는 표적 핵산 서열 내의 표적 영역에 대해 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 상보성을 포함할 수 있다. 예를 들어, 올리고머 화합물의 20개 핵염기 중 18개가 표적 영역에 상보적이고, 따라서 특이적으로 혼성화하는 ASO는 90 퍼센트 상보성을 나타낸다. 이 예에서, 나머지 비-상보적 핵염기는 함께 클러스터링되거나 상보적 핵염기와 산재될 수 있고 서로 또는 상보적 핵염기에 인접할 필요는 없다. 표적 핵산의 영역과 ASO의 상보성 퍼센트는 당 업계에 알려진 BLAST 프로그램(기본 로컬 정렬 검색 도구) 및 PowerBLAST 프로그램을 사용하여 일상적으로 결정될 수 있다(Altschul, 등, J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656).

[0155] ASO는 표적 서열에서 모든 핵염기에 혼성화할 필요가 없고 그것이 혼성화하는 핵염기는 인접하거나 비인접할 수 있다. ASO는 pre-mRNA 전사체의 하나 이상의 분절에 걸쳐 혼성화할 수 있으므로 개재하는 또는 인접한 분절이 혼성화 이벤트에 관여하지 않는다(예를 들어, 루프 구조 또는 헤어핀 구조가 형성될 수 있음). 특정 실시형태에서, ASO는 표적 pre-mRNA 전사체에서 비인접 핵염기에 혼성화한다. 예를 들어, ASO는 ASO가 혼성화하지 않는 하나 이상의 핵염기(들)에 의해 분리된 pre-mRNA 전사체에서 핵염기에 혼성화할 수 있다.

[0156] 본 명세서에 기재된 ASO는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적 부분에 존재하는 핵염기에 상보적인 핵염기를 포함한다. ASO라는 용어는 표적 mRNA 상의 상보적 핵염기에 혼성화할 수 있는 핵염기를 포함하지만 펩티드 핵산(PNA)과 같은 당 모이어티를 포함하지 않는 올리고뉴클레오티드 및 임의의 다른 올리고머 분자를 구현한다. ASO는 자연적으로-발생하는 뉴클레오티드, 뉴클레오티드 유사체, 변형된 뉴클레오티드, 또는 선행하는 것 중 2개 또는 3개의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "자연적으로 발생하는 뉴클레오티드"는 데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드를 포함한다. 용어 "변형된 뉴클레오티드"는 변형되거나 치환된 당 그룹 및/또는 변형된 백본을 갖는 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, ASO의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다. 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물과 양립가능한 ASO 또는 ASO의 성분의 화학적 변형은 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들어, 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된, 미국 특허 번호 8,258,109 B2, 미국 특허 번호 5,656,612, 미국 특허 공개 번호 2012/0190728, Dias 및 Stein, Mol. Cancer Ther. 2002, 347-355에서 찾아볼 수 있다.

[0157] ASO의 하나 이상의 핵염기는 아데닌, 구아닌, 시토신, 티민 및 우라실과 같은 임의의 자연적으로 발생하는 비변형된 핵염기, 또는 표적 pre-mRNA 상에 존재하는 핵염기와 수소 결합할 수 있도록 비변형된 핵염기와 충분히 유사한 임의의 합성 또는 변형된 핵염기일 수 있다. 변형된 핵염기의 예는 하이포크산틴, 크산틴, 7-메틸구아닌, 5,6-디하이드로우라실, 5-메틸시토신, 및 5-하이드록시메틸시토신을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0158] 본 명세서에 기재된 ASO는 또한 올리고머의 성분을 연결하는 백본 구조를 포함한다. 용어 "백본 구조" 및 "올리고머 연결"은 상호교환적으로 사용될 수 있고 ASO의 단량체 사이의 연결을 지칭한다. 자연적으로 발생하는 올리고뉴클레오티드에서, 백본은 올리고머의 당 모이어티를 연결하는 3'-5' 포스포디에스테르 연결을 포함한다. 본 명세서에 기재된 ASO의 백본 구조 또는 올리고머 연결은 (이에 제한되지 않지만) 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포르아미도티오에이트, 포스포라미데이트 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, LaPlanche, 등, Nucleic Acids Res. 14:9081 (1986); Stec, 등, J. Am. Chem. Soc. 106:6077 (1984), Stein, 등, Nucleic Acids Res. 16:3209 (1988), Zon, 등, Anti-Cancer Drug Design 6:539 (1991); Zon, 등, Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991)); Stec, 등, U.S. Pat. No. 5,151,510; Uhlmann and Peyman, Chemical Reviews 90:543 (1990) 참조. 일부 실시형태에서, ASO의 백본 구조는 인을 함유하지 않고 오히려, 예를 들어 펩티드 핵산(PNA)에, 펩티드 결합, 또는 카바메이트, 아마이드, 및 선행 및 고리형 탄화수소 그룹을 포함하는 연결 그룹을 함유한다. 일부 실시형태에서, 백본 변형은 포스포로티오에이트 연결이다. 일부 실시형태에서, 백본 변형은 포스포라미데이트 연결이다.

[0159] 일부 실시형태에서, ASO 백본의 인 뉴클레오티드간 연결 각각에서 입체화학은 무작위이다. 일부 실시형태에서, ASO 백본의 인 뉴클레오티드간 연결 각각에서의 입체화학은 제어되고 무작위가 아니다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 번호 2014/0194610의 "Methods for the Synthesis of Functionalized Nucleic Acids"는 핵산 올리고머 내 각 인 원자에서 키랄성의 좌우상을 독립적으로 선택하는 방법을 기술한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 표 5 및 6에 제시된 임의의 ASO를 포함하지만 이에 제한되지 않는 개시내용의

방법에 사용된 ASO는 무작위가 아닌 인 뉴클레오티드간 연결을 갖는 ASO를 포함한다. 일부 실시형태에서, 개시 내용의 방법에 사용된 조성물은 순수한 부분입체이성질체 ASO를 포함한다. 일부 실시형태에서, 개시내용의 방법에 사용된 조성물은 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 약 100%, 약 90% 내지 약 100%, 약 91% 내지 약 100%, 약 92% 내지 약 100%, 약 93% 내지 약 100%, 약 94% 내지 약 100%, 약 95% 내지 약 100%, 약 96% 내지 약 100%, 약 97% 내지 약 100%, 약 98% 내지 약 100%, 또는 약 99% 내지 약 100%의 부분입체이성질체 순도를 갖는 ASO를 포함한다.

[0160] 일부 실시형태에서, ASO는 그의 인 뉴클레오티드간 연결에서 Rp 및 Sp 배열의 비무작위 혼합물을 갖는다. 예를 들어, 양호한 활성과 뉴클레아제 안정성 사이의 균형을 달성하기 위해 안티센스 올리고뉴클레오티드에서 Rp와 Sp의 혼합물이 필요하다는 것이 제안되었다(참조로 본 명세서에 포함된, Wan, 등, 2014, "Synthesis, biophysical properties and biological activity of second generation antisense oligonucleotides containing chiral phosphorothioate linkages", Nucleic Acids Research 42(22): 13456-13468). 일부 실시형태에서, 서열번호: 2-5에 제시된 임의의 ASO를 포함하지만 이에 제한되지 않는 개시내용의 방법에 사용된 ASO는 약 5-100% Rp, 적어도 약 5% Rp, 적어도 약 10% Rp, 적어도 약 15% Rp, 적어도 약 20% Rp, 적어도 약 25% Rp, 적어도 약 30% Rp, 적어도 약 35% Rp, 적어도 약 40% Rp, 적어도 약 45% Rp, 적어도 약 50% Rp, 적어도 약 55% Rp, 적어도 약 60% Rp, 적어도 약 65% Rp, 적어도 약 70% Rp, 적어도 약 75% Rp, 적어도 약 80% Rp, 적어도 약 85% Rp, 적어도 약 90% Rp, 또는 적어도 약 95% Rp를, 나머지 Sp와 함께, 또는 약 100% Rp를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제시된 임의의 ASO를 포함하나 이에 제한되지 않는 개시내용의 방법에 사용된 ASO는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 약 10% 내지 약 100% Rp, 약 15% 내지 약 100% Rp, 약 20% 내지 약 100% Rp, 약 25% 내지 약 100% Rp, 약 30% 내지 약 100% Rp, 약 35% 내지 약 100% Rp, 약 40% 내지 약 100% Rp, 약 45% 내지 약 100% Rp, 약 50% 내지 약 100% Rp, 약 55% 내지 약 100% Rp, 약 60% 내지 약 100% Rp, 약 65% 내지 약 100% Rp, 약 70% 내지 약 100% Rp, 약 75% 내지 약 100% Rp, 약 80% 내지 약 100% Rp, 약 85% 내지 약 100% Rp, 약 90% 내지 약 100% Rp, 또는 약 95% 내지 약 100% Rp, 약 20% 내지 약 80% Rp, 약 25% 내지 약 75% Rp, 약 30% 내지 약 70% Rp, 약 40% 내지 약 60% Rp, 또는 약 45% 내지 약 55% Rp를, 나머지 Sp와 함께 포함한다.

[0161] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제시된 임의의 ASO를 포함하나 이에 제한되지 않는 개시내용의 방법에 사용된 ASO는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 약 5-100% Sp, 적어도 약 5% Sp, 적어도 약 10% Sp, 적어도 약 15% Sp, 적어도 약 20% Sp, 적어도 약 25% Sp, 적어도 약 30% Sp, 적어도 약 35% Sp, 적어도 약 40% Sp, 적어도 약 45% Sp, 적어도 약 50% Sp, 적어도 약 55% Sp, 적어도 약 60% Sp, 적어도 약 65% Sp, 적어도 약 70% Sp, 적어도 약 75% Sp, 적어도 약 80% Sp, 적어도 약 85% Sp, 적어도 약 90% Sp, 또는 적어도 약 95% Sp를, 나머지 Rp와 함께, 또는 약 100% Sp를 포함한다. 실시형태에서, 본 명세서에 제시된 임의의 ASO를 포함하나 이에 제한되지 않는 개시내용의 방법에 사용된 ASO는 서열번호: 2-5 중 임의의 하나의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 약 10% 내지 약 100% Sp, 약 15% 내지 약 100% Sp, 약 20% 내지 약 100% Sp, 약 25% 내지 약 100% Sp, 약 30% 내지 약 100% Sp, 약 35% 내지 약 100% Sp, 약 40% 내지 약 100% Sp, 약 45% 내지 약 100% Sp, 약 50% 내지 약 100% Sp, 약 55% 내지 약 100% Sp, 약 60% 내지 약 100% Sp, 약 65% 내지 약 100% Sp, 약 70% 내지 약 100% Sp, 약 75% 내지 약 100% Sp, 약 80% 내지 약 100% Sp, 약 85% 내지 약 100% Sp, 약 90% 내지 약 100% Sp, 또는 약 95% 내지 약 100% Sp, 약 20% 내지 약 80% Sp, 25% 내지 약 75% Sp, 약 30% 내지 약 70% Sp, 약 40% 내지 약 60% Sp, 또는 약 45% 내지 약 55% Sp를, 나머지 Rp와 함께 포함한다.

[0162] 본 명세서에 기재된 임의의 ASO는 자연적으로 발생하는 뉴클레오티드에 존재하는 리보스 또는 데옥시리보스를 포함하는 당 모이어티, 또는 모르폴린 고리를 포함하는 변형된 당 모이어티 또는 당 유사체를 함유할 수 있다. 변형된 당 모이어티의 비-제한적 예는 2' 치환 예컨대 2'-O-메틸(2'-O-Me), 2'-O-메톡시에틸(2'MOE), 2'-O-아미노에틸, 2'F; N3'→P5' 포스포라미데이트, 2' 디메틸아미노옥시에톡시, 2' 디메틸아미노에톡시에톡시, 2'-구아니디늄, 2'-O-구아니디늄 에틸, 카바메이트 변형된 당 및 이환 변형된 당을 포함한다. 일부 실시형태에서, 당 모이어티 변형은 2'-O-Me, 2'F, 및 2'MOE로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 당 유사체는 포스포로디아미데이트 모르폴리노(PMO)와 같은 모르폴린 고리를 함유한다. 일부 실시형태에서, 당 모이어티는 리보푸라노실 또는 2' 데옥시리보푸라노실 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 당 모이어티는 2'4'-구속된 2'O-메틸옥시에틸(cMOE) 변형을 포함

한다. 일부 실시형태에서, 당 모이어티는 cEt 2', 4' 구속된 2'-O 에틸 BNA 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 당 모이어티는 트리시클로DNA(tcDNA) 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 당 모이어티는 에틸렌 핵산(ENA) 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 당 모이어티는 MCE 변형을 포함한다. 변형은 당연계에 공지되어 있고, 이 목적을 위해 본 명세서에 참조로 포함된 문헌, 예를 들어, Jarver, 등, 2014, "A Chemical View of Oligonucleotides for Exon Skipping and Related Drug Applications", *Nucleic Acid Therapeutics* 24(1): 37-47에 게시되어 있다.

[0163] 일부 실시형태에서, ASO의 각각의 단량체는 동일한 방식으로 변형되며, 예를 들어 ASO의 백본의 각각의 연결은 포스포로티오에이트 연결을 포함하거나 각각의 리보스 당 모이어티는 2'-O-메틸 변형을 포함한다. ASO의 각각의 단량체 성분에 존재하는 이러한 변형은 "균일한 변형"으로 지칭된다. 일부 예에서, 상이한 변형의 조합이 바람직할 수 있으며, 예를 들어 ASO는 모르폴린 고리(모르폴리노)를 포함하는 당 모이어티 및 포스포로디아미데이트 결합의 조합을 포함할 수 있다. ASO에 대한 다양한 변형의 조합은 "혼합된 변형" 또는 "혼합된 화학"으로 지칭된다.

[0164] 일부 실시형태에서, ASO는 하나 이상의 백본 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, ASO는 하나 이상의 당 모이어티 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, ASO는 하나 이상의 백본 변형 및 하나 이상의 당 모이어티 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, ASO는 2'MOE 변형 및 포스포로티오에이트 백본을 포함한다. 일부 실시형태에서, ASO는 포스포로디아미데이트 모르폴리노(PMO)를 포함한다. 일부 실시형태에서, ASO는 펩티드 핵산(PNA)을 포함한다. ASO의 원하는 특성 또는 활성을 달성하거나 ASO의 원하지 않는 특성 또는 활성을 감소시키기 위해 본 명세서에 기재된 임의의 ASO 또는 ASO의 임의의 성분(예를 들어, 핵염기, 당 모이어티, 백본)이 변형될 수 있다. 예를 들어, ASO 또는 임의의 ASO의 하나 이상의 성분은 pre-mRNA 전사체 상의 표적 서열에 대한 결합 친화도를 향상시키기 위해; 비-표적 서열에 대한 결합을 감소시키기 위해; 세포 뉴클레아제(즉, RNase H)에 의한 분해를 감소시키기 위해; 세포 및/또는 세포의 핵으로 ASO의 흡수를 개선하기 위해; ASO의 약동학 또는 약력학을 변경하기 위해; 및/또는 ASO의 반감기를 조절하기 위해 변형될 수 있다.

[0165] 일부 실시형태에서, ASO는 2'-O-(2-메톡시에틸)(MOE) 포스포로티오에이트-변형된 뉴클레오타이드로 구성된다. 이러한 뉴클레오타이드로 구성된 ASO는 본 명세서에 개시된 방법에 특히 아주-적합하다; 이러한 변형을 갖는 올리고머는 뉴클레아제 분해에 대해 유의하게 향상된 저항성 및 증가된 생체이용률을 갖는 것으로 나타나, 예를 들어 본 명세서에 기재된 일부 실시형태에서 경구 전달에 적합하게 만든다. 예를 들어, Geary, 등, *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296(3):890-7; Geary, 등, *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296(3):898-904 참조.

[0166] ASO를 합성하는 방법은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 대안적으로 또는 추가로, ASO는 상업적 공급원으로부터 얻을 수 있다.

[0167] 달리 명시되지 않는 한, 단일-가닥 핵산(예를 들어, pre-mRNA 전사체, 올리고뉴클레오타이드, ASO 등) 서열의 왼쪽 말단은 5' 말단이고 단일 또는 이중-가닥 핵산 서열의 왼쪽 방향은 5' 방향으로 지칭된다. 유사하게, 핵산 서열(단일 또는 이중 가닥)의 오른쪽 말단 또는 방향은 3' 말단 또는 방향이다. 일반적으로, 핵산에서 기준점에 대해 5'인 영역 또는 서열은 "업스트림"으로 지칭되고, 핵산에서 기준점에 대해 3'인 영역 또는 서열은 "다운스트림"으로 지칭된다. 일반적으로 mRNA의 5' 방향 또는 말단은 개시 또는 시작 코돈이 위치되는 곳이고 3' 말단 또는 방향은 종결 코돈이 위치되는 곳이다. 일부 양태에서, 핵산에서 기준점의 업스트림인 뉴클레오타이드는 음수로 지정될 수 있는 반면, 기준점의 다운스트림인 뉴클레오타이드는 양수로 지정될 수 있다. 예를 들어, 기준점(예를 들어, mRNA에서 엑손-엑손 접합)은 "제로" 부위로 지정될 수 있으며, 기준점의 바로 인접하고 업스트림인 뉴클레오타이드는 "마이너스 1", 예를 들어, "-1"로 지정되고 기준점의 바로 인접하고 다운스트림인 뉴클레오타이드는 "플러스 1", 예를 들어, "+1"로 지정된다.

[0168] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI* pre-mRNA에 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 NMD 엑손의 3' 말단)의 다운스트림(3' 방향으로)(예를 들어, 5' 스플라이스 부위에 대해 양수로 지정된 방향)인, *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적이고 (및 이에 결합)한다. 일부 실시형태에서, ASO는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)에 대해 약 +1 내지 약 +500 영역 내에 있는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적이다. 일부 실시형태에서, ASO는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)에 대해 뉴클레오타이드 +6과 +40,000 사이의 영역 내에 있는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적일 수 있다. 일부 양태에서, ASO는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)에 대해 약 +1 내지 약 +40,000, 약 +1 내지 약 +30,000, 약 +1 내지 약 +20,000, 약 +1 내지 약 +15,000, 약 +1 내지 약 +10,000, 약 +1 내지 약 +5,000, 약 +1 내지

약 +4,000, 약 +1 내지 약 +3,000, 약 +1 내지 약 +2,000, 약 +1 내지 약 +1,000, 약 +1 내지 약 +500, 약 +1 내지 약 +490, 약 +1 내지 약 +480, 약 +1 내지 약 +470, 약 +1 내지 약 +460, 약 +1 내지 약 +450, 약 +1 내지 약 +440, 약 +1 내지 약 +430, 약 +1 내지 약 +420, 약 +1 내지 약 +410, 약 +1 내지 약 +400, 약 +1 내지 약 +390, 약 +1 내지 약 +380, 약 +1 내지 약 +370, 약 +1 내지 약 +360, 약 +1 내지 약 +350, 약 +1 내지 약 +340, 약 +1 내지 약 +330, 약 +1 내지 약 +320, 약 +1 내지 약 +310, 약 +1 내지 약 +300, 약 +1 내지 약 +290, 약 +1 내지 약 +280, 약 +1 내지 약 +270, 약 +1 내지 약 +260, 약 +1 내지 약 +250, 약 +1 내지 약 +240, 약 +1 내지 약 +230, 약 +1 내지 약 +220, 약 +1 내지 약 +210, 약 +1 내지 약 +200, 약 +1 내지 약 +190, 약 +1 내지 약 +180, 약 +1 내지 약 +170, 약 +1 내지 약 +160, 약 +1 내지 약 +150, 약 +1 내지 약 +140, 약 +1 내지 약 +130, 약 +1 내지 약 +120, 약 +1 내지 약 +110, 약 +1 내지 약 +100, 약 +1 내지 약 +90, 약 +1 내지 약 +80, 약 +1 내지 약 +70, 약 +1 내지 약 +60, 약 +1 내지 약 +50, 약 +1 내지 약 +40, 약 +1 내지 약 +30, or 약 +1 내지 약 +20 영역 내에 있는 표적화된 부분에 상보적이다. 일부 양태에서, ASO는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)에 대해 약 +1 내지 약 +100, 약 +100 내지 약 +200, 약 +200 내지 약 +300, 약 +300 내지 약 +400, 또는 약 +400 내지 약 +500 영역 내에 있는 표적화된 부분에 상보적이다.

[0169]

일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA에 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)의 업스트림(5' 방향으로)(예를 들어, 5' 스플라이스 부위에 대해 음수로 지정된 방향)인, *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적이고 (및 이에 결합)한다. 일부 실시형태에서, ASO는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)에 대해 약 -4 내지 약 -270 영역 내에 있는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적이다. 일부 실시형태에서, ASO는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)에 대해 약 -1 내지 약 -40,000 영역 내에 있는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적일 수 있다. 일부 양태에서, ASO는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(또는 3' 말단)에 대해 약 -1 내지 약 -40,000, 약 -1 내지 약 -30,000, 약 -1 내지 약 -20,000, 약 -1 내지 약 -15,000, 약 -1 내지 약 -10,000, 약 -1 내지 약 -5,000, 약 -1 내지 약 -4,000, 약 -1 내지 약 -3,000, 약 -1 내지 약 -2,000, 약 -1 내지 약 -1,000, 약 -1 내지 약 -500, 약 -1 내지 약 -490, 약 -1 내지 약 -480, 약 -1 내지 약 -470, 약 -1 내지 약 -460, 약 -1 내지 약 -450, 약 -1 내지 약 -440, 약 -1 내지 약 -430, 약 -1 내지 약 -420, 약 -1 내지 약 -410, 약 -1 내지 약 -400, 약 -1 내지 약 -390, 약 -1 내지 약 -380, 약 -1 내지 약 -370, 약 -1 내지 약 -360, 약 -1 내지 약 -350, 약 -1 내지 약 -340, 약 -1 내지 약 -330, 약 -1 내지 약 -320, 약 -1 내지 약 -310, 약 -1 내지 약 -300, 약 -1 내지 약 -290, 약 -1 내지 약 -280, 약 -1 내지 약 -270, 약 -1 내지 약 -260, 약 -1 내지 약 -250, 약 -1 내지 약 -240, 약 -1 내지 약 -230, 약 -1 내지 약 -220, 약 -1 내지 약 -210, 약 -1 내지 약 -200, 약 -1 내지 약 -190, 약 -1 내지 약 -180, 약 -1 내지 약 -170, 약 -1 내지 약 -160, 약 -1 내지 약 -150, 약 -1 내지 약 -140, 약 -1 내지 약 -130, 약 -1 내지 약 -120, 약 -1 내지 약 -110, 약 -1 내지 약 -100, 약 -1 내지 약 -90, 약 -1 내지 약 -80, 약 -1 내지 약 -70, 약 -1 내지 약 -60, 약 -1 내지 약 -50, 약 -1 내지 약 -40, 약 -1 내지 약 -30, 또는 약 -1 내지 약 -20 영역 내에 있는 표적화된 부분에 상보적이다.

[0170]

일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI* pre-mRNA에 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위(또는 5' 말단)의 업스트림(5' 방향으로)(예를 들어, 음수에 의해 지정된 방향으로)인, *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 영역에 상보적이다. 일부 실시형태에서, ASO는 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위(또는 5' 말단)에 대해 약 -1 내지 약 -500 영역 내에 있는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적이다. 일부 실시형태에서, ASO는 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위에 대해 약 -1 내지 약 -40,000, 약 -1 내지 약 -30,000, 약 -1 내지 약 -20,000, 약 -1 내지 약 -15,000, 약 -1 내지 약 -10,000, 약 -1 내지 약 -5,000, 약 -1 내지 약 -4,000, 약 -1 내지 약 -3,000, 약 -1 내지 약 -2,000, 약 -1 내지 약 -1,000, 약 -1 내지 약 -500, 약 -1 내지 약 -490, 약 -1 내지 약 -480, 약 -1 내지 약 -470, 약 -1 내지 약 -460, 약 -1 내지 약 -450, 약 -1 내지 약 -440, 약 -1 내지 약 -430, 약 -1 내지 약 -420, 약 -1 내지 약 -410, 약 -1 내지 약 -400, 약 -1 내지 약 -390, 약 -1 내지 약 -380, 약 -1 내지 약 -370, 약 -1 내지 약 -360, 약 -1 내지 약 -350, 약 -1 내지 약 -340, 약 -1 내지 약 -330, 약 -1 내지 약 -320, 약 -1 내지 약 -310, 약 -1 내지 약 -300, 약 -1 내지 약 -290, 약 -1 내지 약 -280, 약 -1 내지 약 -270, 약 -1 내지 약 -260, 약 -1 내지 약 -250, 약 -1 내지 약 -240, 약 -1 내지 약 -230, 약 -1 내지 약 -220, 약 -1 내지 약 -210, 약 -1 내지 약 -200, 약 -1 내지 약 -190, 약 -1 내지 약 -180, 약 -1 내지 약 -170, 약 -1 내지 약 -160, 약 -1 내지 약 -150, 약 -1 내지 약 -140, 약 -1 내지 약 -130, 약 -1 내지 약 -120, 약 -1 내지 약 -110, 약 -1 내지 약 -100, 약 -1 내지 약 -90, 약 -1 내지 약 -80, 약 -1 내지 약 -70,

약 -1 내지 약 -60, 약 -1 내지 약 -50, 약 -1 내지 약 -40, 약 -1 내지 약 -30, 또는 약 -1 내지 약 -20 영역 내에 있는 표적 부분에 상보적이다. 일부 양태에서, ASO는 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위에 대해 약 -1 내지 약 -100, 약 -100 내지 약 -200, 약 -200 내지 약 -300, 약 -300 내지 약 -400, 또는 약 -400 내지 약 -500 영역 내에 있는 표적화된 부분에 상보적이다.

[0171] 일부 실시형태에서, ASO는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA에 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위(5' 말단)의 다운스트림(3' 방향으로)(예를 들어, 양수에 의해 지정된 방향으로)인 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 영역에 상보적이다. 일부 실시형태에서, ASO는 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위에 대해 약 +1 내지 약 +40,000의 영역 내에 있는 *OPAI* pre-mRNA의 표적화된 부분에 상보적이다. 일부 양태에서, ASO는 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위에 대해 약 +1 내지 약 +40,000, 약 +1 내지 약 +30,000, 약 +1 내지 약 +20,000, 약 +1 내지 약 +15,000, 약 +1 내지 약 +10,000, 약 +1 내지 약 +5,000, 약 +1 내지 약 +4,000, 약 +1 내지 약 +3,000, 약 +1 내지 약 +2,000, 약 +1 내지 약 +1,000, 약 +1 내지 약 +500, 약 +1 내지 약 +490, 약 +1 내지 약 +480, 약 +1 내지 약 +470, 약 +1 내지 약 +460, 약 +1 내지 약 +450, 약 +1 내지 약 +440, 약 +1 내지 약 +430, 약 +1 내지 약 +420, 약 +1 내지 약 +410, 약 +1 내지 약 +400, 약 +1 내지 약 +390, 약 +1 내지 약 +380, 약 +1 내지 약 +370, 약 +1 내지 약 +360, 약 +1 내지 약 +350, 약 +1 내지 약 +340, 약 +1 내지 약 +330, 약 +1 내지 약 +320, 약 +1 내지 약 +310, 약 +1 내지 약 +300, 약 +1 내지 약 +290, 약 +1 내지 약 +280, 약 +1 내지 약 +270, 약 +1 내지 약 +260, 약 +1 내지 약 +250, 약 +1 내지 약 +240, 약 +1 내지 약 +230, 약 +1 내지 약 +220, 약 +1 내지 약 +210, 약 +1 내지 약 +200, 약 +1 내지 약 +190, 약 +1 내지 약 +180, 약 +1 내지 약 +170, 약 +1 내지 약 +160, 약 +1 내지 약 +150, 약 +1 내지 약 +140, 약 +1 내지 약 +130, 약 +1 내지 약 +120, 약 +1 내지 약 +110, 약 +1 내지 약 +100, 약 +1 내지 약 +90, 약 +1 내지 약 +80, 약 +1 내지 약 +70, 약 +1 내지 약 +60, 약 +1 내지 약 +50, 약 +1 내지 약 +40, 약 +1 내지 약 +30, 또는 약 +1 내지 약 +20, 또는 약 +1 내지 약 +10 영역 내에 있는 표적화된 부분에 상보적이다.

[0172] 일부 실시형태에서, *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분은 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위(3' 말단)에 대해 +100 내지 포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위(5' 말단)에 대해 -100 영역 내에 있다. 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 있다. 일부 실시형태에서, *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 표적 부분은 슈도-엑손 및 인트론 경계를 포함한다.

[0173] ASO는 스플라이싱의 특이적 결합 및 효과적인 증강에 적합한 임의의 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 8 내지 50 핵염기로 구성된다. 예를 들어, ASO는 길이에서 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 또는 50 핵염기일 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 50 초과 핵염기로 구성된다. 일부 실시형태에서, ASO는 길이가 8 내지 50 핵염기, 8 내지 40 핵염기, 8 내지 35 핵염기, 8 내지 30 핵염기, 8 내지 25 핵염기, 8 내지 20 핵염기, 8 내지 15 핵염기, 9 내지 50 핵염기, 9 내지 40 핵염기, 9 내지 35 핵염기, 9 내지 30 핵염기, 9 내지 25 핵염기, 9 내지 20 핵염기, 9 내지 15 핵염기, 10 내지 50 핵염기, 10 내지 40 핵염기, 10 내지 35 핵염기, 10 내지 30 핵염기, 10 내지 25 핵염기, 10 내지 20 핵염기, 10 내지 15 핵염기, 11 내지 50 핵염기, 11 내지 40 핵염기, 11 내지 35 핵염기, 11 내지 30 핵염기, 11 내지 25 핵염기, 11 내지 20 핵염기, 11 내지 15 핵염기, 12 내지 50 핵염기, 12 내지 40 핵염기, 12 내지 35 핵염기, 12 내지 30 핵염기, 12 내지 25 핵염기, 12 내지 20 핵염기, 12 내지 15 핵염기, 13 내지 50 핵염기, 13 내지 40 핵염기, 13 내지 35 핵염기, 13 내지 30 핵염기, 13 내지 25 핵염기, 13 내지 20 핵염기, 14 내지 50 핵염기, 14 내지 40 핵염기, 14 내지 35 핵염기, 14 내지 30 핵염기, 14 내지 25 핵염기, 14 내지 20 핵염기, 15 내지 50 핵염기, 15 내지 40 핵염기, 15 내지 35 핵염기, 15 내지 30 핵염기, 15 내지 25 핵염기, 15 내지 20 핵염기, 20 내지 50 핵염기, 20 내지 40 핵염기, 20 내지 35 핵염기, 20 내지 30 핵염기, 20 내지 25 핵염기, 25 내지 50 핵염기, 25 내지 40 핵염기, 25 내지 35 핵염기, 또는 25 내지 30개 핵염기이다. 일부 실시형태에서, ASO는 길이가 18 뉴클레오티드이다. 일부 실시형태에서, ASO는 길이가 15 뉴클레오티드이다. 일부 실시형태에서, ASO는 길이가 25 뉴클레오티드이다.

[0174] 일부 실시형태에서, 상이한 화학을 갖지만 pre-mRNA, 예를 들어, NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 동일한 표적화된 부분에 상보적인 2개 이상의 ASO가 사용된다. 일부 실시형태에서, pre-mRNA, 예를 들어, NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 상이한 표적화된 부분에 상보적인 2개 이상의 ASO가 사용된다.

[0175] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 모이어티 또는 접합, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드의 활성 또는 세포 흡수를 증강시키는 표적화 모이어티 또는 다른 접합에 화학적으로

연결된다. 이러한 모이어티는 지질 모이어티, 예를 들어, 콜레스테롤 모이어티, 콜레스테릴 모이어티, 지방족 사슬, 예를 들어 도데칸디올 또는 운데실 잔기, 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬, 또는 아다만탄 아세트 산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 친유성 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 및 제조 방법은 공개 된 문헌에 기재되어 있다. 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 비염기성 뉴클레오타이드, 폴리에테르, 폴리아민, 폴리아미드, 캡티드, 탄수화물, 예를 들어, N-아세틸갈락토사민(GalNAc), N-Ac-글루코사민(GluNAc) 또는 만노스(예를 들어, 만노스-6-포스페이트), 지질 또는 폴리탄화수소 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 모이어티와 접합된다. 접합은 예를 들어, 링커를 사용하여 당업계에서 이해되고 문헌에 기재된 바와 같이, 당, 염기 또는 포스페이트 기 상의 임의의 여러 위치에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 임의의 뉴클레오타이드 중 하나 이상에 연결될 수 있다. 링커는 2가 또는 3가 분지형 링커를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 접합은 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 올리고뉴클레오타이드 접합을 제조하는 방법은 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된, 미국 특허 번호 8,450,467의 "올리고뉴클레오타이드에 대한 전달 작용제로서 탄수화물 접합"에 기술되어 있다.

[0176] 일부 실시형태에서, ASO에 의해 표적화될 핵산은 진핵 세포와 같은 세포에서 발현되는 *OPAI* pre-mRNA, 예를 들어, NMD 엑손-함유 pre-mRNA이다. 일부 실시형태에서, 용어 "세포"는 세포의 모집단을 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 대상체에 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 대상체로부터 분리된다. 일부 실시형태에서, 세포는 생체외이다. 일부 실시형태에서, 세포는 병태 또는 질환-관련 세포 또는 세포주이다. 일부 실시형태에서, 세포는 시험관내(예를 들어, 세포 배양물 내)이다.

[0177] 약학적 조성물

[0178] 기재된 조성물의 작용제, 예를 들어 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하고 임의의 기재된 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물 또는 제형은 약학적 산업에 널리 공지되고 공개된 문헌에 기재된 통상적인 기술에 따라 제조될 수 있다. 실시형태에서, 대상체를 치료하기 위한 약학적 조성물 또는 제형은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 안티센스 올리고머, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 에스테르를 포함한다. 안티센스 올리고머를 포함하는 약학적 제형은 약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0179] 약학적으로 허용가능한 염은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응한다. (예를 들어, 이 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함된, S. M. Berge, 등, J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) 참조. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제자리에서, 또는 유리 염기 형태를 적절한 유기산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 무독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산으로, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 또는 이온 교환과 같은 다른 문서화된 방법을 사용함에 의해 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설포에이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄페르설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포에이트, 에탄설포네이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설포에이트, 헬타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포에이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설포에이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용가능한 염은 적절한 경우 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할로겐화물, 수산화물, 카르복산염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0180] 일부 실시형태에서, 조성물은 정제, 캡슐, 겔 캡슐, 액체 시럽, 연질 겔, 좌제 및 관장제와 같으나 이에 제한되지 않는 임의의 많은 가능한 복용 형태로 제형화된다. 실시형태에서, 조성물은 수성, 비-수성 또는 혼합된 매질에서 현탁액으로 제형화된다. 수성 현탁액은 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액에는 안정화제가 함유될 수도 있다. 실시형태에서, 본 개시내용의 약학적 제형 또는 조성물은 용액, 에멀전, 마이크로에멀전, 포뮬 또는 리포

좀-함유 제형(예를 들어, 양이온성 또는 비양이온성 리포좀)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0181] 본 명세서에 기술된 약학적 조성물 또는 제형은 하나 이상의 침투 증강제, 담체, 부형제 또는 적절하고 당업자에게 잘 알려져 있거나 공개된 문헌에 기술된 다른 활성 또는 불활성 성분을 포함할 수 있다. 실시형태에서, 리포솜은 또한 입체적으로 안정화된 리포솜, 예를 들어, 하나 이상의 특수화된 지질을 포함하는 리포솜을 포함한다. 이러한 특수화된 지질은 순환 수명이 증강된 리포솜을 생성한다. 실시형태에서, 입체적으로 안정화된 리포솜은 하나 이상의 당지질을 포함하거나 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체로 유도체화된다. 일부 실시형태에서, 계면활성제가 약학적 제형 또는 조성물에 포함된다. 의약품, 제형 및 에멀전에서의 계면활성제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 실시형태에서, 본 개시내용은 침투 증강제를 이용하여 안티센스 올리고뉴클레오티드의 효율적인 전달에 영향을 미치고, 예를 들어 세포막을 통한 확산을 보조하고/하거나 친유성 약물의 투과성을 증강시킨다. 일부 실시형태에서, 침투 증강제는 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제, 또는 비-킬레이트 비계면활성제이다.

[0182] 일부 실시형태에서, 약학적 제형은 다중 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 다른 약물 또는 치료제와 조합하여 투여된다.

[0183] 병용 요법

[0184] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 개시된 ASO는 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 소분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 추가 치료제는, 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된, W02016128343A1, W02017053982A1, W02016196386A1, W0201428459A1, W0201524876A2, W02013119916A2, 및 W02014209841A2에 기술된 소분자를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 인트론 보유를 교정하는데 사용될 수 있는 ASO를 포함한다.

[0185] 대상체의 치료

[0186] 본 명세서에 제공된 임의의 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. "개체"는 "대상체" 또는 "환자"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 개체는 포유동물, 예를 들어 인간 또는 동물 예컨대 비-인간 영장류, 설치류, 토끼, 랫트, 마우스, 말, 당나귀, 염소, 고양이, 개, 소, 돼지 또는 양일 수 있다. 실시형태에서, 개체는 인간이다. 실시형태에서, 개체는 태아, 배아 또는 어린이이다. 다른 실시형태에서, 개체는 식물과 같은 또 다른 진핵 유기체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물은 생체의 세포에 투여된다.

[0187] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물은 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서 개체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 개체는 본 명세서에 기재된 임의의 질환과 같은 유전 질환을 갖는다. 일부 실시형태에서, 개체는 본 명세서에 기재된 임의의 질환과 같은 질환을 가질 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 개체는 단백질의 불충분한 양 또는 단백질의 불충분한 활성에 의해 야기되는 질환 또는 장애를 가질 위험이 증가한다. 개체가 단백질의 불충분한 양 또는 단백질의 불충분한 활성을 유발하는 질환 또는 장애를 가질 "위험이 증가된" 경우, 방법은 예방 또는 예비적 치료를 포함한다. 예를 들어, 개체는 질환의 가족력 때문에 그러한 질환이나 장애를 가질 위험이 증가할 수 있다. 전형적으로, 그러한 질환 또는 장애를 가질 위험이 증가된 개체는 예방적 치료(예를 들어, 질환 또는 장애의 발병 또는 진행을 예방하거나 지연함에 의해)로부터 이익을 얻는다. 실시형태에서, 태아는 예를 들어, ASO 조성물을 태아에게 직접적으로 또는 간접적으로(예를 들어, 어머니를 통해) 투여함에 의해 자궁 내에서 치료된다.

[0188] 일부 경우에, 본 약학적 조성물 및 방법은 OPA1 결핍과 연관된 병태 또는 질환의 치료에 적용가능하다. 일부 경우에, 본 약학적 조성물 및 방법은 안구 질환 또는 병태의 치료에 적용가능하다. 일부 경우에, 본 약학적 조성물 및 방법은 시신경 위축 유형 1, 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA), ADOA-플러스 증후군; 미토콘드리아 장애; 녹내장; 정상안압 녹내장; 샤르코-마리-투스병; 미토콘드리아 기능장애; 당뇨병성 망막병증; 연령-관련된 황반변성; 망막 신경절 세포 사멸; 미토콘드리아 분열-매개된 미토콘드리아 기능장애; 진행성 외안근마비; 난청; 운동실조; 운동 신경병증; 감각 신경병증; 근병증; 배어 증후군; 뇌 기능 장애; 뇌병증; 말초 신경증; 치명적인 유아 미토콘드리아 뇌근육병증; 비대성 심근병증; 경련성 운동실조 증후군; 감각 운동 말초 신경병증; 근육긴장저하; 위장 운동 장애 및 연하곤란; 시신경 위축; 시신경 위축 플러스 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 14; 후기-발병 심근병증; 당뇨병성 심근병증; 알츠하이머병; 국소 분절 사구체 경화증; 신장병; 헌팅턴 병; 긴강한 노화에서 인지 기능 저하; 프리온 질환; 후기 발병 치매 및 파킨슨병; 미토콘드리아 근병증; 리 증후군; 프리드라이히 운동실조; 파킨슨 병; MELAS(미토콘드리아 뇌근육병증, 젖산증 및 뇌졸중-유사 에피소드); 피루브산 탈수소효소 복합체 결핍증; 만성 신장 질환; 레버의 유전성 시신경병증; 비만; 연령-관련 전신성 신경변성; 골

격근 위축; 심장 및 뇌 허혈성 손상; 또는 대규모 간 세포자멸사의 치료에 적용가능하다.

[0189] 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA)은 가장 흔한 유전성 시신경 장애이고 망막 신경절 세포 손실을 특징으로 한다. 일부 경우에, ADOA 사례의 65-90%가 *OPA1* 유전자의 일 대립유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. *OPA1* 유전자는 미토콘드리아 구조와 기능에 중요한 유지 역할을 할 수 있는 미토콘드리아 GTPase인 OPA1 단백질을 인코딩한다. 대부분의 *OPA1* 돌연변이는 반수체불충분으로 이어져 정상 OPA1 단백질 수준의 약 50% 감소를 초래한다. 대략적으로 30,000명 중 1명이 전 세계적으로 영향을 받고 덴마크에서는 10,000명 중 ~1명의 더 높은 발병률이 창시자 효과로 인해 영향을 받는다. ADOA는 생후 1년 이내에 나타날 수 있다. ADOA 환자의 80%는 연령 10세 이전에 증상을 보인다. 질환은 진행성 및 비가역적 시력 상실을 야기할 수 있고 환자의 최대 46%가 법적으로 맹인으로 등록된다.

[0190] 일부 경우에, 치료제는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 경우에, 치료제는 표적 펩티드 서열을 인코딩하는 pre-mRNA의 표적화된 영역에 결합하는 올리고뉴클레오타이드를 발현하는 벡터, 예를 들어, 바이러스 벡터를 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 작용제, 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시켜 작용제가 세포에서 pre-mRNA에 결합하고 pre-mRNA의 프로세싱을 조절하도록 적용될 수 있다. 일부 경우에, 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스(HSV) 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 또는 임의의 적용가능한 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 경우에, 치료제는 비효율적인 번역 영역을 인코딩하는 유전자 영역이 결실되도록 표적 펩티드 서열을 인코딩하는 유전자를 변형하도록 구성된 유전자 편집 도구를 포함한다. 일부 경우에, 유전자 편집 도구는 CRISPR-Cas9, TALEN, 아연 핑거 또는 기타 적용가능한 기술을 기반으로 하는 유전자 편집을 위한 벡터, 예를 들어, 바이러스 벡터를 포함한다.

[0191] 본 개시내용의 ASO의 투여에 적합한 경로는 ASO의 전달이 요구되는 세포 유형에 따라 달라질 수 있다. 다중 조직과 기관이 ADOA의 영향을 받으며 눈이 가장 유의하게 영향을 받는 조직이다. 본 개시내용의 ASO는 환자에게 비경구적으로, 예를 들어 유리체내 주사, 척추강내 주사, 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사 또는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0192] 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 혈뇌 장벽을 가로질러 대상체 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 침투를 촉진할 수 있는 하나 이상의 작용제와 함께 투여된다. 예를 들어, 근육 조직에서 운동 뉴런으로의 아데노바이러스 벡터의 투여에 의한 작용제의 전달은 본 명세서에 참조로 포함된, 미국 특허 번호 6,632,427의 "수질 운동 뉴런 안으로의 아데노바이러스-벡터-매개된 유전자 전달"에 기술되어 있다. 뇌, 예를 들어, 선조체, 시상, 해마 또는 흑색질에 직접적으로 벡터의 전달은 예를 들어, 본 명세서에 참조로 포함된, 미국 특허 번호 6,756,523의 "외래 유전자를 특히 뇌에서 중추 신경계의 세포 안으로 전달하기 위한 아데노바이러스 벡터"에 기술되어 있다.

[0193] 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 바람직한 약학적 또는 약력학적 특성을 제공하는 작용제와 연결되거나 접합된다. 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 침투 또는 수송을 촉진하는 것으로 당업계에 공지된 물질, 예를 들어, 트랜스페린 수용체에 대한 항체에 커플링된다. 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 바이러스 벡터와 연결되어, 예를 들어, 안티센스 화합물이 더 효과적이게 하거나 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 수송을 증가시킨다. 실시형태에서, 삼투성 혈액 뇌 장벽 파괴는 당, 예를 들어, 메조 에리트ρί톨, 자일리톨, D(+) 갈락토스, D(+) 락토스, D(+) 자일로스, 둘시톨, 미오-이노시톨, L(-) 프럭토스, D(-) 만니톨, D(+) 글루코스, D(+) 아라비노스, D(-) 아라비노스, 셀로비오스, D(+) 말토스, D(+) 라피노스, L(+) 람노스, D(+) 멜리비오스, D(-) 리보스, 아도니톨, D(+) 아라비톨, L(-) 아라비톨, D(+) 푸코스, L(-) 푸코스, D(-) 리소스, L(+) 리소스, 및 L(-) 리소오스, 또는 아미노산, 예를 들어, 글루타민, 라이신, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, 발린, 및 타우린의 주입에 의해 지원된다. 혈액 뇌 장벽 침투를 증가시키는 방법 및 물질은 예를 들어, 미국 특허 번호 9,193,969의 "특정 뉴런 유형에 대한 올리고뉴클레오타이드 분자의 선택적 전달을 위한 조성물 및 방법", 미국 특허 번호 4,866,042의 "혈액 뇌 장벽을 가로지르는 유전 물질의 전달을 위한 방법", 미국 특허 번호 6,294,520의 "혈액-뇌 장벽 통과용 물질" 및 미국 특허 번호 6,936,589의 "비경구 전달 시스템"에 기술되어 있으며, 그 각각이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0194] 일부 실시형태에서, 방법 및 조성물을 사용하여 치료된 대상체는 당업계에 공지되고 기재된 임의의 방법을 사용하여 병태에서의 개선에 대해 평가된다.

[0195] **엑손 건너뛰기를 유도하는 추가 ASO를 식별하는 방법**

- [0196] 또한 본 개시내용의 범주 내에 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 엑손 건너뛰기를 유도하는 ASO를 식별하거나 결정하는 방법이 있다. 예를 들어, 방법은 *OPAI* NMD 엑손-함유 pre-mRNA의 유도-엑손 건너뛰기를 유도하는 ASO를 식별하거나 결정하는 것을 포함할 수 있다. pre-mRNA의 표적 영역 내의 상이한 뉴클레오타이드에 특이적으로 혼성화하는 ASO는 표적 인트론의 스플라이싱의 속도 및/또는 정도를 개선하는 ASO를 식별하거나 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 스플라이싱 억제제(들)/사일런서의 결합 부위(들)를 차단하거나 간섭할 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 엑손의 표적 영역에 혼성화될 때 원하는 효과(예를 들어, 유도-엑손 건너뛰기, 단백질 또는 기능성 RNA 생산)를 초래하는 ASO를 식별(결정)할 수 있다. 이들 방법은 또한 포함된 엑손에 축적하는 인트론 또는 비-포함된 엑손에서 표적화된 영역에 결합함에 의해 포함된 엑손의 엑손 건너뛰기를 유도하는 ASO를 식별하는데 사용할 수 있다. 사용될 수 있는 방법의 예는 아래에 제공되어 있다.
- [0197] ASO "워크"로 지칭되는 한 라운드의 스크리닝은 pre-mRNA의 표적 영역에 혼성화하도록 설계된 ASO를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, ASO 워크에 사용된 ASO는 포함된 엑손(예를 들어, 표적/포함된 엑손의 업스트림에 위치한 엑손의 서열의 일부)의 3' 스플라이스 부위의 업스트림에 있는 대략적으로 100 뉴클레오타이드로부터 표적/포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위의 다운스트림인 대략적으로 100 뉴클레오타이드 및/또는 포함된 엑손의 5' 스플라이스 부위의 업스트림인 대략적으로 100 뉴클레오타이드로부터 표적/포함된 엑손(예를 들어, 표적/포함된 엑손의 다운스트림에 위치한 엑손 서열의 일부)의 5' 스플라이스 부위의 다운스트림인 대략적으로 100 뉴클레오타이드까지 5 뉴클레오타이드마다 타일링될 수 있다. 예를 들어, 15 뉴클레오타이드 길이의 제1 ASO는 표적/포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위에 대해 +6 내지 +20 뉴클레오타이드에 특이적으로 혼성화하도록 설계될 수 있다. 제2 ASO는 표적/포함된 엑손의 3' 스플라이스 부위에 대해 +11 내지 +25 뉴클레오타이드에 특이적으로 혼성화하도록 설계될 수 있다. ASO는 이와 같이 pre-mRNA의 표적 영역에 걸쳐서 설계되었다. 실시형태에서, ASO는 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4 뉴클레오타이드마다 더 밀접하게 타일링될 수 있다. 더욱이, ASO는 5' 스플라이스 부위의 다운스트림인 100 뉴클레오타이드로부터 3' 스플라이스 부위의 업스트림인 100 뉴클레오타이드까지 타일링될 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 3' 스플라이스 부위의 업스트림인 약 1,160 뉴클레오타이드로부터 5' 스플라이스 부위의 다운스트림인 약 500 뉴클레오타이드까지 타일링될 수 있다. 일부 실시형태에서, ASO는 3' 스플라이스 부위의 업스트림인 약 500 뉴클레오타이드로부터 3' 스플라이스 부위의 다운스트림인 약 1,920 뉴클레오타이드까지 타일링될 수 있다.
- [0198] 하나 이상의 ASO 또는 대조군 ASO(표적 영역에 혼성화할 것으로 예상되지 않는 서열인, 스크램블된 서열을 갖는 ASO)는 예를 들어 형질감염에 의해 표적 pre-mRNA(예를 들어, 본 명세서에 기재된 NMD 엑손-함유 pre-mRNA)를 발현하는 질환-관련 세포주 안으로 전달된다. 각각의 ASO의 엑손 건너뛰기 효과는 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 **실시예 4**에 기재된 바와 같이 스플라이스 접합에 걸쳐있는 프라이머를 사용하는 역전사효소(RT)-PCR에 의해 평가될 수 있다. 대조군 ASO-처리된 세포와 비교하여 ASO-처리된 세포에서 포함된 엑손(예를 들어 NMD 엑손의 축적하는 엑손을 포함)을 함유하는 영역에 걸쳐있는 프라이머를 사용하여 생성된 더 긴 RT-PCR 생성물의 감소 또는 부재는 표적 NMD 엑손의 스플라이싱이 증가되었다는 것을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 엑손 건너뛰기 효율(또는 NMD 엑손을 함유하는 인트론을 스플라이싱하기 위한 스플라이싱 효율), 스플라이싱된 pre-mRNA 대 비스플라이싱된 pre-mRNA의 비율, 스플라이싱의 속도 또는 스플라이싱의 정도는 본 명세서에 기재된 ASO를 사용하여 개선될 수 있다. 표적 pre-mRNA에 의해 인코딩된 단백질 또는 기능성 RNA의 양은 또한 각각의 ASO가 원하는 효과(예를 들어, 증가된 기능성 단백질 생산)를 달성했는지 여부를 결정하기 위해 평가될 수 있다. 단백질 생산을 평가 및/또는 정량화하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 웨스턴 블롯팅, 유세포분석, 면역형광 현미경 및 ELISA가 사용될 수 있다.
- [0199] ASO "마이크로-워크"로 지칭되는 제2 라운드의 스크리닝은 pre-mRNA의 표적 영역에 혼성화하도록 설계된 ASO를 사용하여 수행될 수 있다. ASO 마이크로-워크에 사용된 ASO는 1 뉴클레오타이드마다 타일링되어 ASO와 혼성화될 때 엑손 건너뛰기(또는 NMD 엑손의 증가된 스플라이싱)를 초래하는 pre-mRNA의 뉴클레오타이드 산 서열을 추가로 정제한다.
- [0200] 표적 인트론의 스플라이싱을 촉진하는 ASO에 의해 한정된 영역은 1-nt 단계로 이격된 ASO 뿐만 아니라 전형적으로 18-25 nt인 더 긴 ASO를 포함하는, ASO "마이크로-워크"의 수단에 의해 더 자세히 조사된다.
- [0201] 상기 ASO 워크에 대해 기술된 바와 같이, ASO 마이크로-워크는 하나 이상의 ASO, 또는 대조군 ASO(표적 영역에 혼성화할 것으로 예상되지 않는 서열인, 스크램블된 서열을 갖는 ASO)를, 예를 들어 형질감염에 의해 표적 pre-mRNA를 발현하는 질환-관련 세포주 안으로 전달함에 의해 수행된다. 각각의 ASO의 스플라이싱-유도 효과는 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같이 NMD 엑손에 걸쳐있는 프라이머를 사용하는

역전사효소(RT)-PCR에 의해 평가될 수 있다(예를 들어, 실시예 4 참조). 대조군 ASO-처리된 세포와 비교하여 ASO-처리된 세포에서 NMD 엑손에 걸쳐있는 프라이머를 사용하여 생성된 더 긴 RT-PCR 생성물의 감소 또는 부재는 엑손 건너뛰기(또는 NMD 엑손을 함유하는 표적 인트론의 스플라이싱)가 증강되었다는 것을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 엑손 건너뛰기 효율(또는 NMD 엑손을 함유하는 인트론을 스플라이싱하기 위한 스플라이싱 효율), 스플라이싱된 pre-mRNA 대 비스플라이싱된 pre-mRNA의 비율, 스플라이싱의 속도 또는 스플라이싱의 정도는 본 명세서에 기재된 ASO를 사용하여 개선될 수 있다. 표적 pre-mRNA에 의해 인코딩된 단백질 또는 기능성 RNA의 양은 또한 각각의 ASO가 원하는 효과(예를 들어, 증강된 기능성 단백질 생산)를 달성했는지 여부를 결정하기 위해 평가될 수 있다. 단백질 생산을 평가 및/또는 정량화하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 웨스턴 블롯팅, 유세포분석, 면역형광 현미경 및 ELISA가 사용될 수 있다.

[0202] pre-mRNA의 영역에 혼성화될 때 엑손 건너뛰기(또는 NMD 엑손을 함유하는 인트론의 증강된 스플라이싱) 및 증가된 단백질 생산을 초래하는 ASO는 동물 모델, 예를 들어, 전장 인간 유전자가 녹-인된 형질전환 마우스 모델 또는 질환의 인간화된 마우스 모델을 사용하여 *생체내에서* 테스트될 수 있다. ASO의 투여에 적합한 경로는 ASO의 전달이 요망되는 질환 및/또는 세포 유형에 따라 달라질 수 있다. ASO는 예를 들어 유리체내 주사, 척추강내 주사, 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사 또는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여에 이어서, 모델 동물의 세포, 조직 및/또는 기관은 예를 들어 당업계에 공지되고 본 명세서에 기술된 방법에 의해 스플라이싱(예를 들어, 효율, 속도, 정도) 및 단백질 생산을 평가함에 의해 ASO 처리의 효과를 결정하기 위해 평가될 수 있다. 동물 모델은 또한 질환 또는 질환 중증도의 임의의 표현형 또는 거동 표시일 수 있다.

[0203] 또한 NMD 억제제, 예를 들어 사이클로헥시미드의 존재에서 NMD-유도 엑손을 식별하거나 검증하는 방법이 본 개시내용의 범주 내에 있다. 예시적인 방법이 실시예 2에 제공된다.

[0204] 특정 실시형태 (A)

[0205] 실시형태 A1. 대상체의 세포에 의한 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시키기에 의해 치료를 필요로 하는 대상체에서 시신경 위축 유형 1을 치료하는 방법으로서, 여기서 세포는 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손을 함유하는 mRNA(NMD 엑손 mRNA)를 가지고, 여기서 NMD 엑손 mRNA는 표적 단백질을 또는 기능성 RNA를 인코딩하며, 상기 방법은 대상체의 세포를 표적 단백질을 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 결합하는 치료제와 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손이 표적 단백질을 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 배제되고 이에 의해 표적 단백질을 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 mRNA의 수준을 증가시키고, 대상체의 세포에 표적 단백질을 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시키는, 방법.

[0206] 실시형태 A2. 실시형태 A1에 있어서, 표적 단백질은 OPA1인, 방법.

[0207] 실시형태 A3. 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손 mRNA)을 함유하고 OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA를 갖는 세포에 의해 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 OPA1 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 결합하는 작용제와 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손이 OPA1 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 배제되고 이에 의해 OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA의 수준을 증가시키고, 세포에 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는, 방법.

[0208] 실시형태 A4. 실시형태 A1 내지 A3 중 어느 한 실시형태에 있어서, 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손은 표적 단백질을 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 스플라이싱되는, 방법.

[0209] 실시형태 A5. 실시형태 A1 내지 A4 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하지 않는, 방법.

[0210] 실시형태 A6. 실시형태 A1 내지 A5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질은 전장 표적 단백질인, 방법.

[0211] 실시형태 A7. 실시형태 A1 내지 A6 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 상보적인 안티센스 올리고머(ASO)인, 방법.

[0212] 실시형태 A8. 실시형태 A1 내지 A7 중 어느 한 실시형태에 있어서, mRNA는 pre-mRNA인, 방법.

[0213] 실시형태 A9. 실시형태 A1 내지 A8 중 어느 한 실시형태에 있어서, 접촉은 치료제를 mRNA에 접촉시키는 것을 포함하고, 여기서 mRNA는 세포의 핵에 있는, 방법.

[0214] 실시형태 A10. 실시형태 A1 내지 A9 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질을 또는 기능성 RNA는 대상체에서 표적 단백질을 또는 기능성 RNA에서 결핍을 교정하는, 방법.

- [0215] 실시형태 A11. 실시형태 A1 내지 A10 중 어느 한 실시형태에 있어서, 세포는 OPA1 단백질의 결핍된 양 또는 활성에 의해 야기된 병태를 갖는 대상체 내에 있거나 이로부터 유래되는, 방법.
- [0216] 실시형태 A12. 실시형태 A1 내지 A11 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질의 결핍량은 표적 단백질의 반수체불충분에 의해 야기되고, 여기서 대상체는 기능성 표적 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자 및 표적 단백질이 생성되지 않는 제2 대립유전자, 또는 비기능성 표적 단백질을 인코딩하는 제2 대립유전자를 가지고, 여기서 안티센스 올리고머는 제1 대립유전자로부터 전사된 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 결합하는, 방법.
- [0217] 실시형태 A13. 실시형태 A1 내지 A11 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 표적 단백질의 양 또는 기능에서 결핍으로 인한 장애에 의해 야기된 병태를 갖고, 여기서 대상체는
- [0218] (a) 다음과 같은 제1 돌연변이 대립유전자
- [0219] (i) 표적 단백질이 야생형 대립유전자로부터의 생산과 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나,
- [0220] (ii) 표적 단백질이 동등한 야생형 단백질에 비해 기능이 감소된 형태로 생산되거나, 또는
- [0221] (iii) 표적 단백질이 생성되지 않음; 및
- [0222] (b) 다음과 같은 제2 돌연변이 대립유전자를 가지고
- [0223] (i) 표적 단백질이 야생형 대립유전자로부터의 생산과 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나,
- [0224] (ii) 표적 단백질이 동등한 야생형 단백질에 비해 기능이 감소된 형태로 생산되거나, 또는
- [0225] (iii) 표적 단백질이 생성되지 않음,
- [0226] 여기서 대상체가 제1 돌연변이체 대립유전자 (a)(iii)을 가질 때, 제2 돌연변이체 대립유전자는 (b)(i) 또는 (b)(ii)이고, 대상체가 제2 돌연변이체 대립유전자 (b)(iii)을 가질 때, 제1 돌연변이체 대립유전자는 (a)(i) 또는 (a)(ii)이고, 여기서 NMD 엑손 mRNA는 (a)(i) 또는 (a)(ii)인 제1 돌연변이체 대립유전자 및/또는 (b)(i) 또는 (b)(ii)인 제2 대립유전자로부터 전사되는, 방법.
- [0227] 실시형태 A14. 실시형태 A13에 있어서, 표적 단백질은 동등한 야생형 단백질과 비교하여 감소된 기능을 갖는 형태로 생산되는, 방법.
- [0228] 실시형태 A15. 실시형태 A13에 있어서, 표적 단백질은 동등한 야생형 단백질과 비교하여 완전하게-기능성인 형태로 생산되는, 방법.
- [0229] 실시형태 A16. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 내에 있는, 방법.
- [0230] 실시형태 A17. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손의 업스트림 또는 다운스트림인, 방법.
- [0231] 실시형태 A18. 실시형태 A1 내지 A17 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA는 서열번호: 2 또는 3에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0232] 실시형태 A19. 실시형태 A1 내지 A17 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA는 서열번호: 1에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 유전자 서열에 의해 인코딩되는, 방법.
- [0233] 실시형태 A20. 실시형태 A1 내지 A17 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0234] 실시형태 A21. 실시형태 A1 내지 A20 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 여기서 ASO는 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 상보적인 서열을 포함하는, 방법.
- [0235] 실시형태 A22. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 OPA1의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 6x, OPA1의 엑손 7x, 또는 OPA1의 엑손 28x 내에 있는, 방법.
- [0236] 실시형태 A23. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 OPA1의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 6x, OPA1의 엑손 7x, 또는 OPA1의 엑손 28x의 업스트림 또는 다운스트림인,

방법.

- [0237] 실시형태 A24. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 *OPA1*의 엑손-인트론 접합 엑손 6x, *OPA1*의 엑손 7x, 또는 *OPA1*의 엑손 28x를 포함하는, 방법.
- [0238] 실시형태 A25. 실시형태 A1 내지 A24 중 어느 한 실시형태에 있어서, 생성된 표적 단백질은 전장 단백질 또는 야생형 단백질인, 방법.
- [0239] 실시형태 A26. 실시형태 A1 내지 A25 중 어느 한 실시형태에 있어서, 안티센스 올리고머와 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생산된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 mRNA의 총량에 비하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0240] 실시형태 A27. 실시형태 A1 내지 A25 중 어느 한 실시형태에 있어서, 안티센스 올리고머와 접촉된 세포에서 생산된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생산된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 mRNA의 총량과 비교하여 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 증가되는, 방법.
- [0241] 실시형태 A28. 실시형태 A1 내지 A25 중 어느 한 실시형태에 있어서, 안티센스 올리고머와 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에서 생산된 표적 단백질의 총량과 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0242] 실시형태 A29. 실시형태 A1 내지 A25 중 어느 한 실시형태에 있어서, 안티센스 올리고머와 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에 의해 생산된 표적 단백질의 총량과 비교하여 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 증가되는, 방법.
- [0243] 실시형태 A30. 실시형태 A1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디아미테이트 연결을 포함하는 백본 변형을 포함하는, 방법.
- [0244] 실시형태 A31. 실시형태 A1 내지 A30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로디아미테이트 모르폴리노, 잠금 핵산, 펩티드 핵산, 2'-O-메틸, 2'-플루오로, 또는 2'-O-메톡시에틸 모이어티를 포함하는, 방법.
- [0245] 실시형태 A32. 실시형태 A1 내지 A31 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 적어도 하나의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 방법.

- [0246] 실시형태 A33. 실시형태 A32에 있어서, 각각의 당 모이어티는 변형된 당 모이어티인, 방법.
- [0247] 실시형태 A34. 실시형태 A1 내지 A33 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 8 내지 50 핵염기, 8 내지 40 핵염기, 8 내지 35 핵염기, 8 내지 30 핵염기, 8 내지 25 핵염기, 8 내지 20 핵염기, 8 내지 15 핵염기, 9 내지 50 핵염기, 9 내지 40 핵염기, 9 내지 35 핵염기, 9 내지 30 핵염기, 9 내지 25 핵염기, 9 내지 20 핵염기, 9 내지 15 핵염기, 10 내지 50 핵염기, 10 내지 40 핵염기, 10 내지 35 핵염기, 10 내지 30 핵염기, 10 내지 25 핵염기, 10 내지 20 핵염기, 10 내지 15 핵염기, 11 내지 50 핵염기, 11 내지 40 핵염기, 11 내지 35 핵염기, 11 내지 30 핵염기, 11 내지 25 핵염기, 11 내지 20 핵염기, 11 내지 15 핵염기, 12 내지 50 핵염기, 12 내지 40 핵염기, 12 내지 35 핵염기, 12 내지 30 핵염기, 12 내지 25 핵염기, 12 내지 20 핵염기, 또는 12 내지 15 핵염기로 구성되는, 방법.
- [0248] 실시형태 A35. 실시형태 A1 내지 A34 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 상보적인, 방법.
- [0249] 실시형태 A36. 실시형태 A1 내지 A35 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 *OPAI* mRNA 또는 단백질 발현을 평가하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0250] 실시형태 A37. 실시형태 A1 내지 A36 중 어느 한 실시형태에 있어서, 시신경 위축 유형 1이 치료되고 안티센스 올리고머는 *OPAI* NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 결합하고, 여기서 표적화된 부분은 서열번호: 2 또는 3 내에 있는, 방법.
- [0251] 실시형태 A38. 실시형태 A1 내지 A37 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.
- [0252] 실시형태 A39. 실시형태 A1 내지 A38 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 비-인간 동물인, 방법.
- [0253] 실시형태 A40. 실시형태 A1 내지 A39 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 태아, 배아 또는 어린이인, 방법.
- [0254] 실시형태 A41. 실시형태 A1 내지 A40 중 어느 한 실시형태에 있어서, 세포는 생체외에 있는, 방법.
- [0255] 실시형태 A42. 실시형태 A1 내지 A41 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 대상체의 척수강내 주사, 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사 또는 정맥내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0256] 실시형태 A43. 실시형태 A1 내지 A42 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0257] 실시형태 A44. 실시형태 A43에 있어서, 제2 치료제는 소분자인, 방법.
- [0258] 실시형태 A45. 실시형태 A43에 있어서, 제2 치료제는 ASO인, 방법.
- [0259] 실시형태 A46. 실시형태 A43 내지 A45 중 어느 한 실시형태에 있어서, 제2 치료제는 인트론 보유를 교정하는, 방법.
- [0260] 실시형태 A47. 실시형태 A1 내지 A46 중 어느 한 실시형태의 방법에 사용되는 안티센스 올리고머.
- [0261] 실시형태 A48. 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 안티센스 올리고머.
- [0262] 실시형태 A49. 실시형태 A47 또는 A48의 안티센스 올리고머 및 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0263] 실시형태 A50. 실시형태 A49의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 여기서 투여는 유리체내 주사, 척추강내 주사, 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사, 또는 정맥내 주사에 의한 것인, 방법.
- [0264] 실시형태 A51. 결핍 단백질 또는 결핍 기능성 RNA와 연관된, 치료를 필요로 하는 대상체에서 시신경 위축 유형 1을 치료하기 위해 세포에 의한 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시키는 방법에 사용하기 위한 치료제를 포함하는 조성물로서, 여기서 결핍 단백질 또는 결핍 기능성 RNA는 대상체에서 양 또는 활성에서 결핍되고, 여기서 표적 단백질은:
- [0265] (a) 결핍 단백질; 또는

- [0266] (b) 대상체에서 또는 결핍 단백질을 기능적으로 증강시키거나 대체하는 보상 단백질이고;
- [0267] 여기서 기능성 RNA는:
- [0268] (c) 결핍 RNA; 또는
- [0269] (d) 대상체에서 결핍 기능성 RNA를 기능적으로 증강시키거나 대체하는 보상 기능성 RNA이고;
- [0270] 여기서 치료제는 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손의 배제를 증강시켜, 이에 의해 대상체에서 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 생산 또는 활성을 증가시키는, 조성물.
- [0271] 실시형태 A52. 치료를 필요로 하는 대상체에서 OPA1 단백질과 연관된 병태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 치료제를 포함하는 조성물로서, 방법은 대상체의 세포에 의한 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는 단계를 포함하고, 여기서 세포는 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손 mRNA)을 함유하고 OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA를 가지고, 방법은 세포를 치료제와 접촉시키는 것을 포함하여, 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손이 OPA1 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 배제되고, 이에 의해 OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA의 수준을 증가시키고, 대상체의 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는, 조성물.
- [0272] 실시형태 A53. 실시형태 A52에 있어서, 병태는 질환 또는 장애인, 조성물.
- [0273] 실시형태 A54. 실시형태 A53에 있어서, 질환 또는 장애는 시신경 위축 유형 1인, 조성물.
- [0274] 실시형태 A55. 실시형태 A52 내지 54 중 어느 한 실시형태에 있어서, OPA1 단백질 및 NMD 엑손 mRNA는 *OPA1* 유전자에 의해 인코딩되는, 조성물.
- [0275] 실시형태 A56. 실시형태 A51 내지 A55 중 어느 한 실시형태에 있어서, 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손은 OPA1 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 스플라이싱되는, 조성물.
- [0276] 실시형태 A57. 실시형태 A51 내지 A56 중 어느 한 실시형태에 있어서, OPA1 단백질은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하지 않는, 조성물.
- [0277] 실시형태 A58. 실시형태 A51 내지 A57 중 어느 한 실시형태에 있어서, OPA1 단백질은 전장 OPA1 단백질인, 조성물.
- [0278] 실시형태 A59. 실시형태 A51 내지 A58 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 상보적인 안티센스 올리고머(ASO)인, 조성물.
- [0279] 실시형태 A60. 실시형태 A51 내지 A59 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 내에 있는 NMD 엑손 mRNA의 일부를 표적화하는, 조성물.
- [0280] 실시형태 A61. 실시형태 A51 내지 A59 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손의 업스트림 또는 다운스트림인 NMD 엑손 mRNA의 일부를 표적화하는, 조성물.
- [0281] 실시형태 A62. 실시형태 A51 내지 A61 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질은 OPA1인, 조성물.
- [0282] 실시형태 A63. 실시형태 A62에 있어서, NMD 엑손 mRNA는 서열번호: 2 또는 3과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 조성물.
- [0283] 실시형태 A64. 실시형태 A62에 있어서, NMD 엑손 mRNA는 서열번호: 1에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 유전자 서열에 의해 인코딩되는, 조성물.
- [0284] 실시형태 A65. 실시형태 A62에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 조성물.
- [0285] 실시형태 A66. 실시형태 A62 내지 A65 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 *OPA1*의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 6x, *OPA1*의 엑손 7x, 또는 *OPA1*의 엑손 28x 내에 있는, 조성물.
- [0286] 실시형태 A67. 실시형태 A62 내지 A65 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 *OPA1*의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 6x, *OPA1*의 엑손 7x, 또는 *OPA1*의 엑손 28x의 업스트림 또는 다운스트림인,

조성물.

- [0287] 실시형태 A68. 실시형태 A62 내지 A65 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 *OPA1*의 엑손 6x, *OPA1*의 엑손 7x, 또는 *OPA1*의 엑손 28x의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 조성물.
- [0288] 실시형태 A69. 실시형태 A62 내지 A68 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 ASO는 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 상보적인 서열을 포함하는, 조성물.
- [0289] 실시형태 A70. 실시형태 A51 내지 A69 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 mRNA는 전장 성숙 mRNA, 또는 야생형 성숙 mRNA인, 조성물.
- [0290] 실시형태 A71. 실시형태 A51 내지 A70 중 어느 한 실시형태에 있어서, 생성된 표적 단백질은 전장 단백질 또는 야생형 단백질인, 조성물.
- [0291] 실시형태 A72. 실시형태 A51 내지 A71 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디아미테이트 연결을 포함하는 백본 변형을 포함하는, 조성물.
- [0292] 실시형태 A73. 실시형태 A51 내지 A72 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고, 상기 안티센스 올리고머는 안티센스 올리고뉴클레오타이드인, 조성물.
- [0293] 실시형태 A74. 실시형태 A51 내지 A73 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로디아미테이트 모르폴리노, 잠금 핵산, 펩티드 핵산, 2'-O-메틸, 2'-플루오로, 또는 2'-O-메톡시에틸 모이어티를 포함하는, 조성물.
- [0294] 실시형태 A75. 실시형태 A51 내지 A74 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 적어도 하나의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 조성물.
- [0295] 실시형태 A76. 실시형태 A75에 있어서, 각각의 당 모이어티는 변형된 당 모이어티인, 조성물.
- [0296] 실시형태 A77. 실시형태 A51 내지 A76 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 8 내지 50 핵염기, 8 내지 40 핵염기, 8 내지 35 핵염기, 8 내지 30 핵염기, 8 내지 25 핵염기, 8 내지 20 핵염기, 8 내지 15 핵염기, 9 내지 50 핵염기, 9 내지 40 핵염기, 9 내지 35 핵염기, 9 내지 30 핵염기, 9 내지 25 핵염기, 9 내지 20 핵염기, 9 내지 15 핵염기, 10 내지 50 핵염기, 10 내지 40 핵염기, 10 내지 35 핵염기, 10 내지 30 핵염기, 10 내지 25 핵염기, 10 내지 20 핵염기, 10 내지 15 핵염기, 11 내지 50 핵염기, 11 내지 40 핵염기, 11 내지 35 핵염기, 11 내지 30 핵염기, 11 내지 25 핵염기, 11 내지 20 핵염기, 11 내지 15 핵염기, 12 내지 50 핵염기, 12 내지 40 핵염기, 12 내지 35 핵염기, 12 내지 30 핵염기, 12 내지 25 핵염기, 12 내지 20 핵염기, 또는 12 내지 15 핵염기로 구성되는, 조성물.
- [0297] 실시형태 A78. 실시형태 A51 내지 A77 중 어느 하나의 조성물의 치료제, 및 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0298] 실시형태 A79. 실시형태 A78의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 여기서 투여는 유리체내 주사, 척추강내 주사, 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사, 또는 정맥내 주사에 의한 것인, 방법.
- [0299] 실시형태 A80. 실시형태 A51 내지 A79 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0300] 실시형태 A81. 실시형태 A80에 있어서, 제2 치료제는 소분자인, 방법.
- [0301] 실시형태 A82. 실시형태 A80에 있어서, 제2 치료제는 ASO인, 방법.
- [0302] 실시형태 A83. 실시형태 A80 내지 A82 중 어느 한 실시형태에 있어서, 제2 치료제는 인트론 보유를 교정하는, 방법.
- [0303] 실시형태 A84. *OPA1* mRNA 전사체의 표적 서열에 혼성화하는 안티센스 올리고머로서, 여기서 *OPA1* mRNA 전사체는 넨센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손을 포함하고, 안티센스 올리고머는 *OPA1* mRNA 전사체로부터 넨센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손의 배제를 유도하는, 안티센스 올리고머; 및 약학적 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

- [0304] 실시형태 A85. 실시형태 A84에 있어서, *OPAI* mRNA 전사체는 *OPAI* NMD 엑손 mRNA 전사체인, 약학적 조성물.
- [0305] 실시형태 A86. 실시형태 A84 또는 A85에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 *OPAI*의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x, 또는 *OPAI*의 엑손 28x 내에 있는, 약학적 조성물.
- [0306] 실시형태 A87. 실시형태 A84 또는 A85에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 *OPAI*의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x, 또는 *OPAI*의 엑손 28x의 업스트림 또는 다운스트림인, 약학적 조성물.
- [0307] 실시형태 A88. 실시형태 A84 또는 A85에 있어서, NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분은 *OPAI*의 엑손-인트론 접합 엑손 6x, *OPAI*의 엑손 7x, 또는 *OPAI*의 엑손 28x를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0308] 실시형태 A89. 실시형태 A84 내지 A88 중 어느 한 실시형태에 있어서, *OPAI* NMD 엑손 mRNA 전사체는 서열번호: 1에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 유전자 서열에 의해 인코딩되는, 약학적 조성물.
- [0309] 실시형태 A90. 실시형태 A84 또는 A88에 있어서, *OPAI* NMD 엑손 mRNA 전사체는 서열번호: 2 또는 3에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0310] 실시형태 A91. 실시형태 A84에 있어서, 안티센스 올리고머는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디아미테이트 연결을 포함하는 백본 변형을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0311] 실시형태 A92. 실시형태 A84에 있어서, 안티센스 올리고머는 안티센스 올리고뉴클레오타이드인, 약학적 조성물.
- [0312] 실시형태 A93. 실시형태 A84에 있어서, 안티센스 올리고머는 포스포로디아미테이트 모르폴리노, 잠금 핵산, 펩티드 핵산, 2'-O-메틸, 2'-플루오로, 또는 2'-O-메톡시에틸 모이어티를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0313] 실시형태 A94. 실시형태 A84에 있어서, 안티센스 올리고머는 적어도 하나의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0314] 실시형태 A95. 실시형태 A84에 있어서, 안티센스 올리고머는 8 내지 50 핵염기, 8 내지 40 핵염기, 8 내지 35 핵염기, 8 내지 30 핵염기, 8 내지 25 핵염기, 8 내지 20 핵염기, 8 내지 15 핵염기, 9 내지 50 핵염기, 9 내지 40 핵염기, 9 내지 35 핵염기, 9 내지 30 핵염기, 9 내지 25 핵염기, 9 내지 20 핵염기, 9 내지 15 핵염기, 10 내지 50 핵염기, 10 내지 40 핵염기, 10 내지 35 핵염기, 10 내지 30 핵염기, 10 내지 25 핵염기, 10 내지 20 핵염기, 10 내지 15 핵염기, 11 내지 50 핵염기, 11 내지 40 핵염기, 11 내지 35 핵염기, 11 내지 30 핵염기, 11 내지 25 핵염기, 11 내지 20 핵염기, 11 내지 15 핵염기, 12 내지 50 핵염기, 12 내지 40 핵염기, 12 내지 35 핵염기, 12 내지 30 핵염기, 12 내지 25 핵염기, 12 내지 20 핵염기, 또는 12 내지 15 핵염기를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0315] 실시형태 A96. 실시형태 A84 또는 A85에 있어서, 안티센스 올리고머는 *OPAI* NMD 엑손 mRNA 전사체의 표적화된 부분에 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 상보적인, 약학적 조성물.
- [0316] 실시형태 A97. 실시형태 A84 또는 A85에 있어서, *OPAI* NMD 엑손 mRNA 전사체의 표적화된 부분은 서열번호: 2 또는 3 내에 있는, 약학적 조성물.
- [0317] 실시형태 A98. 실시형태 A84에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성인 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0318] 실시형태 A99. 실시형태 A84에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 2 또는 3인 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역과 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0319] 실시형태 A100. 실시형태 A84 내지 A99 중 어느 한 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 유리체내 주사, 척수강내 주사, 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사, 또는 정맥내 주사를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.
- [0320] 실시형태 A101. 실시형태 A84 내지 A100 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

- [0321] 실시형태 A102. 실시형태 A101에 있어서, 제2 치료제는 소분자인, 방법.
- [0322] 실시형태 A103. 실시형태 A101에 있어서, 제2 치료제는 ASO인, 방법.
- [0323] 실시형태 A104. 실시형태 A101 내지 A103 중 어느 한 실시형태에 있어서, 제2 치료제는 인트론 보유를 교정하는, 방법.
- [0324] 실시형태 A105. OPA1 단백질의 기능성 형태를 인코딩하는 완전히 처리된 *OPA1* mRNA 전사체를 생성하기 위해 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손의 제거를 촉진하기 위한 결핍 *OPA1* mRNA 전사체의 처리를 유도하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0325] (a) 안티센스 올리고머를 대상체의 표적 세포에 접촉시키는 단계;
- [0326] (b) 안티센스 올리고머를 결핍 *OPA1* mRNA 전사체에 혼성화시키는 단계로서, 여기서 결핍 *OPA1* mRNA 전사체는 OPA1 단백질의 기능성 형태를 인코딩할 수 있고 적어도 하나의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손을 포함하는, 단계;
- [0327] (c) OPA1 단백질의 기능성 형태를 인코딩하는 완전히 처리된 *OPA1* mRNA 전사체를 생성하기 위해 결핍 *OPA1* mRNA 전사체로부터 적어도 하나의 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손을 제거하는 단계; 및
- [0328] (d) 완전히 처리된 *OPA1* mRNA 전사체로부터 OPA1 단백질의 기능성 형태를 번역하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0329] 실시형태 A106. 서열번호: 2 또는 3의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 올리고머를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, OPA1 단백질의 결핍 양 또는 활성에 의해 야기된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법.
- [0330] 실시형태 A107. 대상체의 세포에 의한 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시킴에 의해 치료를 필요로 하는 대상체에서 시신경 위축 유형 1을 치료하는 방법으로서, 여기서 세포는 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손 mRNA)을 함유하는 mRNA를 가지고, NMD 엑손 mRNA는 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하고, 상기 방법은 대상체의 세포를 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA의 스플라이싱을 조절하는 치료제와 접촉시키는 것을 포함하고, 이에 의해 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손이 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 배제되어, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 mRNA의 수준을 증가시키고, 대상체의 세포에서 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시키는, 방법.
- [0331] 실시형태 A108. 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손 mRNA)을 함유하고 OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA를 갖는 세포에 의한 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 OPA1 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA의 스플라이싱을 조절하는 작용제와 접촉시키는 것을 포함하고, 이에 의해 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손이 OPA1 단백질을 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA로부터 배제되어, OPA1 단백질을 인코딩하는 mRNA의 수준을 증가시키고, 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 증가시키는, 방법.
- [0332] 실시형태 A109. 실시형태 A107 또는 A108에 있어서, 작용제는
- [0333] (a) 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 인코딩하는 NMD 엑손 mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- [0334] (b) 스플라이세오솜의 하나 이상의 성분에 결합하거나; 또는
- [0335] (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.
- [0336] 실시형태 B1. 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)을 포함하고 표적 단백질을 인코딩하는 mRNA를 갖는 세포에 의한 표적 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 치료제를 세포에 접촉시키는 것을 포함하고, 이에 의해 치료제가 mRNA로부터 NMD 엑손의 스플라이싱을 조절하여, 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준을 조절하고 세포에서 표적 단백질의 발현을 조절하며, 여기서 표적 단백질은 OPA1 단백질로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0337] 실시형태 B2. 대상체의 세포를 세포에서 mRNA로부터 넌센스 매개된 mRNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)의 스플라이싱을 조절하는 치료제와 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 세포에서 표적 단백질의 발현을 조절함에 의해 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 여기서 mRNA는 NMD 엑손을 포함하고 표적 단백질을 인코딩하여, 이에 의해 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준을 조절하고, 대상체의 세포에서 표적 단백질의 발현을 조절하며, 여기서 표적 단백질은: OPA1 단백질로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0338] 실시형태 B3. 실시형태 B1 또는 B2에 있어서, 치료제는
- [0339] (a) 표적 단백질을 인코딩하는 mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- [0340] (b) NMD 엑손의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 조절하거나; 또는
- [0341] (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.
- [0342] 실시형태 B4. 실시형태 B3에 있어서, 치료제는 표적화된 부분의 영역에 NMD 엑손의 스플라이싱에 관여하는 인자의 결합을 방해하는, 방법.
- [0343] 실시형태 B5. 실시형태 B3 또는 B4에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손에 근접한, 방법.
- [0344] 실시형태 B6. 실시형태 B3 내지 B5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 업스트림인, 방법.
- [0345] 실시형태 B7. 실시형태 B3 내지 B6 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드, 약 40 뉴클레오타이드, 약 30 뉴클레오타이드, 약 20 뉴클레오타이드, 약 10 뉴클레오타이드, 약 5 뉴클레오타이드, 약 4 뉴클레오타이드, 약 2 뉴클레오타이드, 약 1 뉴클레오타이드 업스트림인, 방법.
- [0346] 실시형태 B8. 실시형태 B3 내지 B5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 다운스트림인, 방법.
- [0347] 실시형태 B9. 실시형태 B3 내지 B5 또는 B8 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드, 약 40 뉴클레오타이드, 약 30 뉴클레오타이드, 약 20 뉴클레오타이드, 약 10 뉴클레오타이드, 약 5 뉴클레오타이드, 약 4 뉴클레오타이드, 약 2 뉴클레오타이드, 약 1 뉴클레오타이드 다운스트림인, 방법.
- [0348] 실시형태 B10. 실시형태 B3 내지 B5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193628509; 및 GRCh38/hg38: chr3 193603500으로 구성된 군으로부터 선택된 게놈 부위의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 다운스트림인, 방법.
- [0349] 실시형태 B11. 실시형태 B3 내지 B5 또는 B10 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193628509; 및 GRCh38/hg38: chr3 193603500으로 구성된 군으로부터 선택된 게놈 부위의 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 업스트림인, 방법.
- [0350] 실시형태 B12. 실시형태 B3 내지 B5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193628616; 및 GRCh38/hg38: chr3 193603557로 구성된 군으로부터 선택된 게놈 부위의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 다운스트림인, 방법.
- [0351] 실시형태 B13. 실시형태 B3 내지 B5 또는 B12 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193628616; 및 GRCh38/hg38: chr3 193603557로 구성된 군으로부터 선택된 게놈 부위의 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레

오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

- [0352] 실시형태 B14. 실시형태 B3 내지 B13 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 표적 단백질을 인코딩하는 mRNA의 2개의 규범적 엑손 영역 사이의 인트론 영역에 위치되고, 여기서 인트론 영역은 NMD 엑손을 함유하는, 방법.
- [0353] 실시형태 B15. 실시형태 B3 내지 B14 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.
- [0354] 실시형태 B16. 실시형태 B3 내지 B15 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 업스트림 또는 다운스트림 인트론과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.
- [0355] 실시형태 B17. 실시형태 B3 내지 B16 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 5' NMD 엑손-인트론 접합 또는 3' NMD 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.
- [0356] 실시형태 B18. 실시형태 B3 내지 B16 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 있는, 방법.
- [0357] 실시형태 B19. 실시형태 B1 내지 B18 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과연속 뉴클레오티드를 포함하는, 방법.
- [0358] 실시형태 B20. 실시형태 B1 내지 B19 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질을 인코딩하는 mRNA는 서열번호: 4 또는 5에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0359] 실시형태 B21. 실시형태 B1 내지 B20 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질을 인코딩하는 mRNA는 서열번호: 1에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 유전자 서열에 의해 인코딩되는, 방법.
- [0360] 실시형태 B22. 실시형태 B3 내지 B21 중 어느 한 실시형태에 있어서, mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 4 또는 5의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0361] 실시형태 B23. 실시형태 B1 내지 B22 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 ASO는 서열번호: 4 또는 5의 적어도 8개 인접 핵산에 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 상보적인 서열을 포함하는, 방법.
- [0362] 실시형태 B24. 실시형태 B3 내지 B23 중 어느 한 실시형태에 있어서, mRNA의 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616; 및 GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557로 구성되는 군으로 선택된 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 내에 있는, 방법.
- [0363] 실시형태 B25. 실시형태 B3 내지 B23 중 어느 한 실시형태에 있어서, mRNA의 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616; 및 GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557로 구성되는 군으로 선택된 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손의 업스트림 또는 다운스트림인, 방법.
- [0364] 실시형태 B26. 실시형태 B3 내지 B23 중 어느 한 실시형태에 있어서, mRNA의 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616; 및 GRCh38/hg38: chr3 193603500 193603557로 구성되는 군으로 선택된 엑손의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.
- [0365] 실시형태 B27. 실시형태 B1 내지 B26 중 어느 한 실시형태에 있어서, 생성된 표적 단백질은 전장 단백질 또는 야생형 단백질인, 방법.
- [0366] 실시형태 B28. 실시형태 B1 내지 B27 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제를 촉진하는, 방법.
- [0367] 실시형태 B29. 실시형태 B28에 있어서, 치료제와 접촉된 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 대조군 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약

10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

[0368] 실시형태 B30. 실시형태 B28 또는 B29에 있어서, 치료제는 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 방법.

[0369] 실시형태 B31. 실시형태 B28 내지 B30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제와 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준은 대조군 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준과 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 약 1.1-배수, 약 1.5-배수, 약 2-배수, 약 2.5-배수, 약 3-배수, 약 3.5-배수, 약 4-배수, 약 5-배수, 또는 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

[0370] 실시형태 B32. 실시형태 B28 내지 B31 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 세포에서 표적 단백질의 발현을 증가시키는, 방법.

[0371] 실시형태 B33. 실시형태 B28 내지 B32 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제와 접촉된 세포에서 생산된 표적 단백질의 수준은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질의 수준과 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

[0372] 실시형태 B34. 실시형태 B2 내지 B33 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 표적 단백질에서 기능-상실 돌연변이에 의해 유도되는, 방법.

[0373] 실시형태 B35. 실시형태 B34에 있어서, 질환 또는 병태는 표적 단백질을 인코딩하는 유전자의 반수체불충분과 연관되고, 대상체는 기능성 표적 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자 및 이로부터 표적 단백질이 생성되지 않거나 또는 감소된 수준으로 생산되는 제2 대립유전자, 또는 비기능성 표적 단백질 또는 부분적으로 기능성 표적 단백질을 인코딩하는 제2 대립유전자를 갖는, 방법.

[0374] 실시형태 B36. 실시형태 B2 내지 B35 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 시신경 위축 유형 1로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

[0375] 실시형태 B37. 실시형태 B34 내지 B36 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제를 촉진하고 세포에서 표적 단백질의 발현을 증가시키는, 방법.

[0376] 실시형태 B38. 실시형태 B1 내지 B27 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제를 억제하는, 방법.

[0377] 실시형태 B39. 실시형태 B38에 있어서, 치료제와 접촉된 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 대조군 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 감소되는, 방법.

- [0378] 실시형태 B40. 실시형태 B38 또는 B39에 있어서, 치료제는 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0379] 실시형태 B41. 실시형태 B38 내지 B40 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제와 접촉된 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준은 대조군 세포에서 표적 단백질을 인코딩하는 처리된 mRNA의 수준과 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 약 10-배수까지 감소되는, 방법.
- [0380] 실시형태 B42. 실시형태 B38 내지 B41 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 세포에서 표적 단백질의 발현을 감소시키는, 방법.
- [0381] 실시형태 B43. 실시형태 B38 내지 B42 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제와 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질의 수준은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질의 수준과 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 감소되는, 방법.
- [0382] 실시형태 B44. 실시형태 B2 내지 B27 또는 B38 내지 B43 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 표적 단백질에서 기능-획득 돌연변이에 의해 유도되는, 방법.
- [0383] 실시형태 B45. 실시형태 B44에 있어서, 대상체는 증가된 수준으로 표적 단백질이 생성되는 대립유전자, 또는 세포에서 증가된 활성을 나타내는 돌연변이체 표적 단백질을 인코딩하는 대립유전자를 갖는, 방법.
- [0384] 실시형태 B46. 실시형태 B44 또는 B45에 있어서, 치료제는 표적 단백질을 인코딩하는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제를 억제하고 세포에서 표적 단백질의 발현을 감소시키는, 방법.
- [0385] 실시형태 B47. 실시형태 B1 내지 B46 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디아미테이트 연결을 포함하는 백본 변형을 포함하는, 방법.
- [0386] 실시형태 B48. 실시형태 B1 내지 B47 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로디아미테이트 모르폴리노, 잠금 핵산, 펩티드 핵산, 2'-O-메틸, 2'-플루오로, 또는 2'-O-메톡시에틸 모이어티를 포함하는, 방법.
- [0387] 실시형태 B49. 실시형태 B1 내지 B48 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 적어도 하나의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 방법.
- [0388] 실시형태 B50. 실시형태 B49에 있어서, 각각의 당 모이어티는 변형된 당 모이어티인, 방법.
- [0389] 실시형태 B51. 실시형태 B1 내지 B50 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 8 내지 50 핵염기, 8 내지 40 핵염기, 8 내지 35 핵염기, 8 내지 30 핵염기, 8 내지 25 핵염기, 8 내지 20 핵염기, 8 내지 15 핵염기, 9 내지 50 핵염기, 9 내지 40 핵염기, 9 내지 35 핵염기, 9 내지 30 핵염기, 9 내지 25 핵염기, 9 내지 20 핵염기, 9 내지 15 핵염기, 10 내지 50 핵염기, 10 내지 40 핵염기, 10 내지 35 핵염기, 10 내지 30 핵염기, 10 내지 25 핵염기, 10 내지 20 핵염기, 10 내지 15 핵염기, 11 내지 50 핵염기, 11 내지 40 핵염기, 11 내지 35 핵염기, 11 내지 30 핵염기, 11 내지 25 핵염기, 11 내지 20 핵염기, 11 내지 15 핵염기, 12 내지 50 핵염기, 12 내지 40 핵염기, 12 내지 35 핵염기, 12 내지 30 핵염기, 12 내지

25 핵염기, 12 내지 20 핵염기, 또는 12 내지 15 핵염기로 구성되는, 방법.

- [0390] 실시형태 B52. 실시형태 B3 내지 B51 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 mRNA의 표적화된 부분에 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 상보적인, 방법.
- [0391] 실시형태 B53. 실시형태 B1 내지 B52 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 표적 단백질의 mRNA 수준 또는 발현 수준을 평가하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0392] 실시형태 B54. 실시형태 B1 내지 B53 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.
- [0393] 실시형태 B55. 실시형태 B1 내지 B53 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 비-인간 동물인, 방법.
- [0394] 실시형태 B56. 실시형태 B2 내지 B54 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 태아, 배아 또는 어린이인, 방법.
- [0395] 실시형태 B57. 실시형태 B1 내지 B56 중 어느 한 실시형태에 있어서, 세포는 생체외에 있는, 방법.
- [0396] 실시형태 B58. 실시형태 B2 내지 B56 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 대상체의 유리체내 주사, 척추강내 주사, 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사, 유리체내, 또는 정맥내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0397] 실시형태 B59. 실시형태 B2 내지 B56 또는 B58 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0398] 실시형태 B60. 실시형태 B1 내지 B59 중 어느 한 실시형태에 있어서, 제2 치료제는 소분자인 방법.
- [0399] 실시형태 B61. 실시형태 B1 내지 B59 중 어느 한 실시형태에 있어서, 제2 치료제는 안티센스 올리고머인, 방법.
- [0400] 실시형태 B62. 실시형태 B1 내지 B61 중 어느 한 실시형태에 있어서, 제2 치료제는 인트론 보유를 교정하는, 방법.
- [0401] 실시형태 B63. 실시형태 B2 내지 B62 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 시신경 위축 유형 1인, 방법.
- [0402] **추가 구체적인 실시형태**
- [0403] 실시형태 1. OPA1 유전자로부터 전사되고 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)을 포함하는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 작용제는 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 스플라이싱을 조절하여 pre-mRNA로부터 처리되는 처리된 mRNA의 수준을 조절하고, 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하며, 여기서 작용제는 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.
- [0404] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 작용제는:
- [0405] (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- [0406] (b) NMD 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 조절하거나; 또는
- [0407] (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.
- [0408] 실시형태 3. 실시형태 2에 있어서, 작용제는 표적화된 부분의 영역에 NMD 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 방해하는, 방법
- [0409] 실시형태 4. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손에 근접한, 방법.
- [0410] 실시형태 5. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레오타이드, 약 400 뉴클레오타이드, 약 300 뉴클레오타이드, 약 200 뉴클레오타이드, 약 100 뉴클레오타이드, 약 80 뉴클레오타이드, 약 70 뉴클레오타이드, 약 60 뉴클레오타이드, 약 50 뉴클레오타이드 업스트림인, 방법.
- [0411] 실시형태 6. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 5' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오타이드, 약 1000 뉴클레오타이드, 약 800 뉴클레오타이드, 약 700 뉴클레오타이드, 약 600 뉴클레오타이드, 약 500 뉴클레

오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드, 약 40 뉴클레오티드, 약 30 뉴클레오티드, 약 20 뉴클레오티드, 약 10 뉴클레오티드, 약 5 뉴클레오티드, 약 4 뉴클레오티드, 약 2 뉴클레오티드, 약 1 뉴클레오티드 업스트림인, 방법.

[0412] 실시형태 7. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 최대 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

[0413] 실시형태 8. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 3' 말단의 적어도 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드, 약 40 뉴클레오티드, 약 30 뉴클레오티드, 약 20 뉴클레오티드, 약 10 뉴클레오티드, 약 5 뉴클레오티드, 약 4 뉴클레오티드, 약 2 뉴클레오티드, 약 1 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

[0414] 실시형태 9. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628509의 최대 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 업스트림인, 방법.

[0415] 실시형태 10. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628509의 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 업스트림인, 방법.

[0416] 실시형태 11. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628616의 최대 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

[0417] 실시형태 12. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628616의 약 1500 뉴클레오티드, 약 1000 뉴클레오티드, 약 800 뉴클레오티드, 약 700 뉴클레오티드, 약 600 뉴클레오티드, 약 500 뉴클레오티드, 약 400 뉴클레오티드, 약 300 뉴클레오티드, 약 200 뉴클레오티드, 약 100 뉴클레오티드, 약 80 뉴클레오티드, 약 70 뉴클레오티드, 약 60 뉴클레오티드, 약 50 뉴클레오티드 다운스트림인, 방법.

[0418] 실시형태 13. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 pre-mRNA의 2개 규범적 엑손 영역 사이의 인트론 영역에 위치되고, 여기서 인트론 영역은 NMD 엑손을 함유하는, 방법.

[0419] 실시형태 14. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.

[0420] 실시형태 15. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 업스트림 또는 다운스트림 인트론과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.

[0421] 실시형태 16. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 5' NMD 엑손-인트론 접합 또는 3' NMD 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.

[0422] 실시형태 17. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 있는, 방법.

[0423] 실시형태 18. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과 연속 뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[0424] 실시형태 19. 실시형태 1 내지 18 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

- [0425] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 18 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279의 서열을 포함하는, 방법.
- [0426] 실시형태 21. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616 내에 있는, 방법.
- [0427] 실시형태 22. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 업스트림 또는 다운스트림인, 방법.
- [0428] 실시형태 23. 실시형태 2에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.
- [0429] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 OPA1 단백질 또는 야생형 OPA1 단백질인, 방법.
- [0430] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질인, 방법.
- [0431] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.
- [0432] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.
- [0433] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 23, 또는 25 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 적어도 서열번호: 277에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 결하는 OPA1 단백질인, 방법.
- [0434] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제를 촉진하는, 방법.
- [0435] 실시형태 30. 실시형태 29에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0436] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 세포에서 처리된 mRNA의 수준에서 증가를 초래하는, 방법.
- [0437] 실시형태 32. 실시형태 31에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0438] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 32 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 초래하는, 방법.
- [0439] 실시형태 34. 실시형태 33에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현되는 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2

내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

- [0440] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 34 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 서열번호: 36, 236, 242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.
- [0441] 실시형태 36. 실시형태 1 내지 34 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 유전자 편집 분자를 추가로 포함하는, 방법.
- [0442] 실시형태 37. 실시형태 36에 있어서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함하는, 방법.
- [0443] 실시형태 38. OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, pre-mRNA는 코딩 엑손을 포함하고, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 작용제가 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제를 촉진하여, pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 방법.
- [0444] 실시형태 39. 실시형태 38에 있어서, 작용제는:
- [0445] (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- [0446] (b) 코딩 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 조절하거나; 또는
- [0447] (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.
- [0448] 실시형태 40. 실시형태 39에 있어서, 작용제는 표적화된 부분의 영역에 대한 코딩 엑손의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 방해하는, 방법.
- [0449] 실시형태 41. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손에 근접한, 방법.
- [0450] 실시형태 42. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.
- [0451] 실시형태 43. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 100 내지 50, 90 내지 50, 80 내지 50, 70 내지 50, 60 내지 50, 60 내지 40, 60 내지 30, 60 내지 20, 60 내지 10, 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0452] 실시형태 44. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0453] 실시형태 45. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.
- [0454] 실시형태 46. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 1 내지 19, 10 내지 60, 20 내지 60, 30 내지 60, 40 내지 60, 50 내지 60, 50 내지 70, 50 내지 80, 50 내지 90, 또는 50 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0455] 실시형태 47. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 또는 1 내지 19 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0456] 실시형태 48. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.
- [0457] 실시형태 49. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림 또는 바로 다운스트림인 인트론과 적어도 부분적으로 중첩하는, 방법.
- [0458] 실시형태 50. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 5' 코딩 엑손-인트론 접합 또는 3' 코딩 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.
- [0459] 실시형태 51. 실시형태 39에 있어서, 표적화된 부분은 pre-mRNA의 코딩 엑손 내에 있는, 방법.

- [0460] 실시형태 52. 실시형태 39 내지 51 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손인, 방법.
- [0461] 실시형태 53. 실시형태 39 내지 52 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0462] 실시형태 54. 실시형태 39 내지 52 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함하는 방법.
- [0463] 실시형태 55. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 업스트림인, 방법.
- [0464] 실시형태 56. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0465] 실시형태 57. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 다운스트림인, 방법.
- [0466] 실시형태 58. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626202의 1 내지 49, 1 내지 39, 1 내지 29, 또는 1 내지 19 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0467] 실시형태 59. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202 내에 있는, 방법.
- [0468] 실시형태 60. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 엑손-인트론 집합을 포함하는, 방법.
- [0469] 실시형태 61. 실시형태 39에 있어서, 표적화된 부분은 코딩 엑손의 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과인 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.
- [0470] 실시형태 62. 실시형태 39에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 서열번호: 277의 적어도 8개 인접 핵산을 포함하는 영역에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0471] 실시형태 63. 실시형태 38 내지 62 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0472] 실시형태 64. 실시형태 38 내지 63 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 세포에서 OPA1 단백질의 발현에서 증가를 초래하는, 방법.
- [0473] 실시형태 65. 실시형태 64에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현되는 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0474] 실시형태 66. 실시형태 64에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 적어도 약 1.5-배수까지 증가되는, 방법.

- [0475] 실시형태 67. 실시형태 64 내지 66 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질인, 방법.
- [0476] 실시형태 68. 실시형태 64 내지 66 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.
- [0477] 실시형태 69. 실시형태 64 내지 66 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.
- [0478] 실시형태 70. 실시형태 64 내지 69 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 코딩 엑손을 함유하는 상응하는 mRNA에 의해 인코딩된 OPA1 단백질보다 더 적은 수의 단백질분해 절단 부위를 포함하는, 방법.
- [0479] 실시형태 71. 실시형태 38 내지 70 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 pre-mRNA로부터 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)의 배제를 촉진하는, 방법.
- [0480] 실시형태 72. 실시형태 71에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0481] 실시형태 73. 실시형태 71에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279의 서열을 포함하는, 방법.
- [0482] 실시형태 74. 실시형태 64 내지 73 중 어느 한 실시형태에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 코딩 엑손을 함유하는 상응하는 mRNA에 의해 인코딩된 OPA1 단백질보다 더 적은 수의 단백질분해 절단 부위를 포함하는, 방법.
- [0483] 실시형태 75. 실시형태 38 내지 74 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 서열번호: 227-242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.
- [0484] 실시형태 76. 실시형태 38 내지 74 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 유전자 편집 분자를 포함하는, 방법.
- [0485] 실시형태 77. 실시형태 76에 있어서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함하는, 방법.
- [0486] 실시형태 78. OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA를 갖는 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, 여기서 pre-mRNA는 코딩 엑손을 포함하고, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하고,
- [0487] 여기서 작용제는:
- [0488] (a) pre-mRNA의 코딩 엑손의 5' 말단의 바로 업스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분; 또는
- [0489] (b) pre-mRNA의 코딩 엑손의 3' 말단의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하는 안티센스 올리고머를 포함하며;
- [0490] 이에 의해 작용제는 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에 코딩 엑손을 함유하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 방법.
- [0491] 실시형태 79. 실시형태 78에 있어서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손인, 방법.
- [0492] 실시형태 80. 실시형태 78 또는 79에 있어서, 방법은 세포에서 pre-mRNA의 스플라이싱 동안 처리된 mRNA에 코딩 엑손의 합입을 촉진하는, 방법.
- [0493] 실시형태 81. 실시형태 78 내지 80 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐 있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0494] 실시형태 82. 실시형태 78 내지 80 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적 부분은 코딩 엑손의 3' 말단의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0495] 실시형태 83. 실시형태 78 내지 80 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도

80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.

- [0496] 실시형태 84. 실시형태 78 내지 80 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함하는, 방법.
- [0497] 실시형태 85. 실시형태 78 내지 80 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 100 내지 50, 100 내지 60, 100 내지 70, 100 내지 80, 또는 100 내지 90 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0498] 실시형태 86. 실시형태 78 내지 80 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626202의 40 내지 100, 50 내지 100, 60 내지 100, 70 내지 100, 80 내지 100, 또는 90 내지 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0499] 실시형태 87. 실시형태 78 내지 86 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA에 코딩 엑손의 함입은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0500] 실시형태 88. 실시형태 78 내지 87 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.
- [0501] 실시형태 89. 표적 단백질을 인코딩하는 유전자로부터 전사된 pre-mRNA를 갖는 세포에서 표적 단백질의 발현을 조절하는 방법으로서, 여기서 pre-mRNA는 코딩 엑손 및 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손)을 포함하며, 상기 방법은 작용제 또는 작용제를 인코딩하는 벡터를 세포에 접촉시키는 것을 포함하며,
- [0502] 여기서 작용제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 NMD 엑손 둘 모두의 배제를 촉진하며, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에 NMD 엑손 및 코딩 엑손 둘 모두를 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 방법.
- [0503] 실시형태 90. 실시형태 89에 있어서, 작용제는:
- [0504] (a) pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하거나;
- [0505] (b) 코딩 엑손, NMD 엑손, 또는 둘 모두의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 조절하거나; 또는
- [0506] (c) (a) 및 (b)의 조합인, 방법.
- [0507] 실시형태 91. 실시형태 90에 있어서, 작용제는 표적화된 부분의 영역에 대한 코딩 엑손, NMD 엑손, 또는 둘 모두의 스플라이싱에 관여된 인자의 결합을 방해하는, 방법.
- [0508] 실시형태 92. 실시형태 89 내지 91 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손은 코딩 엑손에 인접한 인트론 영역 내에 있는, 방법.
- [0509] 실시형태 93. 실시형태 92에 있어서, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역 내에 있는, 방법.
- [0510] 실시형태 94. 실시형태 92에 있어서, NMD 엑손은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내에 있는, 방법.
- [0511] 실시형태 95. 실시형태 90 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손에 근접한, 방법.
- [0512] 실시형태 96. 실시형태 90 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.
- [0513] 실시형태 97. 실시형태 90 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.
- [0514] 실시형태 98. 실시형태 90 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 내에 위치되는, 방법.

- [0515] 실시형태 99. 실시형태 90 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 5' 말단의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0516] 실시형태 100. 실시형태 90 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 코딩 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0517] 실시형태 101. 실시형태 89 내지 100 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 대안적으로 스플라이싱된 엑손인, 방법.
- [0518] 실시형태 102. 실시형태 89 내지 101 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0519] 실시형태 103. 실시형태 89 내지 101 중 어느 한 실시형태에 있어서, 코딩 엑손은 서열번호: 277을 포함하는, 방법.
- [0520] 실시형태 104. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 업스트림인, 방법.
- [0521] 실시형태 105. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 바로 다운스트림인, 방법.
- [0522] 실시형태 106. 실시형태 90 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 49 내지 1, 39 내지 1, 29 내지 1, 또는 19 내지 1 뉴클레오타이드 업스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0523] 실시형태 107. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193626092의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193626202의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0524] 실시형태 108. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202 내에 있는, 방법.
- [0525] 실시형태 109. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 코딩 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193626092 내지 193626202의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.
- [0526] 실시형태 110. 실시형태 90에 있어서, 표적화된 부분은 코딩 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.
- [0527] 실시형태 111. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손에 근접한, 방법.
- [0528] 실시형태 112. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 바로 업스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.
- [0529] 실시형태 113. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 바로 다운스트림인 인트론 영역에 위치되는, 방법.
- [0530] 실시형태 114. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 내에 위치되는, 방법.
- [0531] 실시형태 115. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 NMD 엑손의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0532] 실시형태 116. 실시형태 89 내지 115 중 어느 한 실시형태에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 방법.
- [0533] 실시형태 117. 실시형태 89에 있어서, NMD 엑손은 서열번호: 279를 포함하는, 방법.
- [0534] 실시형태 118. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 업스트림인, 방법.

- [0535] 실시형태 119. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 바로 다운스트림인, 방법.
- [0536] 실시형태 120. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 게놈 부위 GRCh38/hg38: chr3 193628509의 100 뉴클레오타이드 업스트림으로부터 게놈 부위 GRCh38/ hg38: chr3 193628616의 100 뉴클레오타이드 다운스트림에 걸쳐있는 영역 내에 있는, 방법.
- [0537] 실시형태 121. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616 내에 있는, 방법.
- [0538] 실시형태 122. 실시형태 90에 있어서, pre-mRNA의 표적화된 부분은 NMD 엑손 GRCh38/hg38: chr3 193628509 내지 193628616의 엑손-인트론 접합을 포함하는, 방법.
- [0539] 실시형태 123. 실시형태 90에 있어서, 표적화된 부분은 NMD 엑손의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 초과연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.
- [0540] 실시형태 124. 실시형태 89 내지 123 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0541] 실시형태 125. 실시형태 89 내지 124 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 pre-mRNA로부터 NMD 엑손의 배제는 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0542] 실시형태 126. 실시형태 89 내지 125 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 세포에서 처리된 mRNA의 수준에서 증가를 초래하는, 방법.
- [0543] 실시형태 127. 실시형태 126에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3 내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.
- [0544] 실시형태 128. 실시형태 89 내지 127 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 세포에서 표적 단백질의 발현에서 증가를 초래하는, 방법.
- [0545] 실시형태 129. 실시형태 128에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 표적 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 약 1.1 내지 약 10-배수, 약 1.5 내지 약 10-배수, 약 2 내지 약 10-배수, 약 3 내지 약 10-배수, 약 4 내지 약 10-배수, 약 1.1 내지 약 5-배수, 약 1.1 내지 약 6-배수, 약 1.1 내지 약 7-배수, 약 1.1 내지 약 8-배수, 약 1.1 내지 약 9-배수, 약 2 내지 약 5-배수, 약 2 내지 약 6-배수, 약 2 내지 약 7-배수, 약 2 내지 약 8-배수, 약 2 내지 약 9-배수, 약 3 내지 약 6-배수, 약 3 내지 약 7-배수, 약 3

내지 약 8-배수, 약 3 내지 약 9-배수, 약 4 내지 약 7-배수, 약 4 내지 약 8-배수, 약 4 내지 약 9-배수, 적어도 약 1.1-배수, 적어도 약 1.5-배수, 적어도 약 2-배수, 적어도 약 2.5-배수, 적어도 약 3-배수, 적어도 약 3.5-배수, 적어도 약 4-배수, 적어도 약 5-배수, 또는 적어도 약 10-배수까지 증가되는, 방법.

- [0546] 실시형태 130. 실시형태 89 내지 128 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표적 단백질은 OPA1 단백질인, 방법.
- [0547] 실시형태 131. 실시형태 130에 있어서, 작용제와 접촉된 세포에서 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질의 수준은 작용제의 부재에서와 비교하여 적어도 약 1.5-배수 증가되는, 방법.
- [0548] 실시형태 132. 실시형태 130에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 기능성 OPA1 단백질인, 방법.
- [0549] 실시형태 133. 실시형태 130에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.
- [0550] 실시형태 134. 실시형태 130에 있어서, 처리된 mRNA로부터 발현된 OPA1 단백질은 전장 야생형 OPA1 단백질과 비교하여 적어도 부분적으로 기능성인, 방법.
- [0551] 실시형태 135. 실시형태 89 내지 127 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 서열번호: 236, 242, 250, 280-283, 288 및 290-292로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 방법.
- [0552] 실시형태 136. 실시형태 78 내지 135 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 유전자 편집 분자를 포함하는, 방법.
- [0553] 실시형태 137. 실시형태 136에 있어서, 유전자 편집 분자는 CRISPR-Cas9를 포함하는, 방법.
- [0554] 실시형태 138. 실시형태 1 내지 75 또는 78 내지 135 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디아미테이트 연결을 포함하는 백본 변형을 포함하는, 방법.
- [0555] 실시형태 139. 실시형태 1 내지 75 또는 78 내지 138 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 포스포로디아미테이트 모르폴리노, 잠금 핵산, 펩티드 핵산, 2'-O-메틸 모이어티, 2'-플루오로 모이어티, 또는 2'-O-메톡시에틸 모이어티를 포함하는, 방법.
- [0556] 실시형태 140. 실시형태 1 내지 75 또는 78 내지 139 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 적어도 하나의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 방법.
- [0557] 실시형태 141. 실시형태 140에 있어서, 각각의 당 모이어티는 변형된 당 모이어티인, 방법.
- [0558] 실시형태 142. 실시형태 1 내지 75 또는 78 내지 141 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 안티센스 올리고머(ASO)이고 안티센스 올리고머는 8 내지 50 핵염기, 8 내지 40 핵염기, 8 내지 35 핵염기, 8 내지 30 핵염기, 8 내지 25 핵염기, 8 내지 20 핵염기, 8 내지 15 핵염기, 9 내지 50 핵염기, 9 내지 40 핵염기, 9 내지 35 핵염기, 9 내지 30 핵염기, 9 내지 25 핵염기, 9 내지 20 핵염기, 9 내지 15 핵염기, 10 내지 50 핵염기, 10 내지 40 핵염기, 10 내지 35 핵염기, 10 내지 30 핵염기, 10 내지 25 핵염기, 10 내지 20 핵염기, 10 내지 15 핵염기, 11 내지 50 핵염기, 11 내지 40 핵염기, 11 내지 35 핵염기, 11 내지 30 핵염기, 11 내지 25 핵염기, 11 내지 20 핵염기, 11 내지 15 핵염기, 12 내지 50 핵염기, 12 내지 40 핵염기, 12 내지 35 핵염기, 12 내지 30 핵염기, 12 내지 25 핵염기, 12 내지 20 핵염기, 또는 12 내지 15 핵염기로 구성되는, 방법.
- [0559] 실시형태 143. 실시형태 1 내지 142 중 어느 한 실시형태에 있어서, 벡터는 작용제를 인코딩하는 바이러스 벡터를 포함하는, 방법.
- [0560] 실시형태 144. 실시형태 143에 있어서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스(AAV) 벡터, 렌티바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스(HSV) 바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터를 포함하는, 방법.
- [0561] 실시형태 145. 실시형태 1 내지 144 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 OPA1 단백질의 mRNA 수준 또는 발현 수준을 평가하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0562] 실시형태 146. 실시형태 1 내지 145 중 어느 한 실시형태에 있어서, 작용제는 치료제인, 방법.
- [0563] 실시형태 147. 실시형태 146의 치료제 또는 실시형태 146의 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

- [0564] 실시형태 148. 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0565] 실시형태 149. 실시형태 148에 있어서, 치료제는 서열번호: 227-242 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0566] 실시형태 150. 실시형태 148에 있어서, 치료제는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0567] 실시형태 151. 실시형태 148에 있어서, 치료제는 서열번호: 36, 236, 242, 250, 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0568] 실시형태 152. 서열번호: 6-275 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 안티센스 올리고머를 포함하는 조성물로서, 여기서 안티센스 올리고머는 백본 변형, 당 모이어티 변형, 또는 이의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0569] 실시형태 153. 실시형태 152에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 227-242 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 조성물.
- [0570] 실시형태 154. 실시형태 152에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 267에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 조성물.
- [0571] 실시형태 155. 실시형태 152에 있어서, 안티센스 올리고머는 서열번호: 36, 236, 242, 250 및 280-299로 구성된 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 조성물.
- [0572] 실시형태 156. 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손의 배제를 촉진하며, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키고, 여기서 pre-mRNA는 OPA1 유전자로부터 전사되고 코딩 엑손을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0573] 실시형태 157. 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 세포에서 OPA1 유전자로부터 전사되는 pre-mRNA에 결합하는 안티센스 올리고머를 포함하며, 여기서 안티센스 올리고머는:
- [0574] (a) pre-mRNA의 코딩 엑손의 5' 말단의 바로 업스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분; 또는
- [0575] (b) pre-mRNA의 코딩 엑손의 3' 말단의 바로 다운스트림인 인트론 영역 내의 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합하며;
- [0576] 이에 의해 치료제는 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손을 함유하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키는, 약학적 조성물.
- [0577] 실시형태 158. 치료제 또는 치료제를 인코딩하는 벡터, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 치료제는 pre-mRNA로부터 코딩 엑손 및 넌센스 매개된 RNA 붕괴-유도 엑손(NMD 엑손) 둘 모두의 배제를 촉진하며, 이에 의해 pre-mRNA로부터 처리되고 세포에서 코딩 엑손 및 NMD 엑손을 결하는 처리된 mRNA의 수준을 증가시키고, 여기서 pre-mRNA는 세포에서 OPA1 유전자로부터 전사되고 코딩 엑손과 NMD 엑손을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0578] 실시형태 159. 실시형태 147 내지 158 중 어느 한 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 척추강내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 활액 주사, 유리체내 투여, 망막하 주사, 국소 적용, 이식 또는 정맥내 주사를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.
- [0579] 실시형태 160. 실시형태 147 내지 158 중 어느 한 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 유리체내 주사를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.
- [0580] 실시형태 161. 실시형태 147 내지 160 중 어느 한 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

- [0581] 실시형태 162. 실시형태 161에 있어서, 제2 치료제는 소분자를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0582] 실시형태 163. 실시형태 161에 있어서, 제2 치료제는 안티센스 올리고머를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0583] 실시형태 164. 실시형태 161에 있어서, 제2 치료제는 인트론 보유를 교정하는, 약학적 조성물.
- [0584] 실시형태 165. 실시형태 147 내지 160 중 어느 한 실시형태에 있어서, 안티센스 올리고머는 화합물 식별 번호: 1-303으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물 또는 조성물.
- [0585] 실시형태 166. 실시형태 147 내지 165 중 어느 하나의 치료제를 대상체의 세포에 치료제를 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체의 세포에서 OPA1 단백질의 발현을 조절함에 의해 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하거나 발병 가능성을 감소시키는 방법.
- [0586] 실시형태 167. 실시형태 166에 있어서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자에서 기능-상실 돌연변이와 연관되는, 방법.
- [0587] 실시형태 168. 실시형태 166 또는 167에 있어서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자의 반수체불충분과 연관되고, 대상체는 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제1 대립유전자, 및 이로부터 OPA1 단백질이 생성되지 않거나 또는 감소된 수준으로 생산되는 제2 대립유전자, 또는 비기능성 OPA1 단백질 또는 부분적으로 기능성 OPA1 단백질을 인코딩하는 제2 대립유전자를 갖는, 방법.
- [0588] 실시형태 169. 실시형태 166 내지 168 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 안과 질환 또는 병태를 포함하는 방법.
- [0589] 실시형태 170. 실시형태 166 내지 168 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 ADOA-플러스 증후군; 미토콘드리아 장애; 녹내장; 정상안압 녹내장; 샤르코-마리-투스병; 미토콘드리아 기능장애; 당뇨병성 망막병증; 연령-관련 황반변성; 망막 신경절 세포 사멸; 미토콘드리아 분열-매개된 미토콘드리아 기능장애; 진행성 외안근마비; 난청; 운동실조; 운동 신경병증; 감각 신경병증; 근병증; 배어 증후군; 뇌 기능 장애; 뇌병증; 말초 신경증; 치명적인 유아 미토콘드리아 뇌근육병증; 비대성 심근병증; 경련성 운동실조 증후군; 감각 운동 말초 신경병증; 근육긴장저하; 위장 운동 장애 및 연하곤란; 시신경 위축; 시신경 위축 플러스 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군 14; 후기-발병 심근병증; 당뇨병성 심근병증; 알츠하이머병; 국소 분절 사구체 경화증; 신장병; 헌팅턴 병; 건강한 노화에서 인지 기능 저하; 프리온 질환; 후기 발병 치매 및 파킨슨병; 미토콘드리아 근병증; 리 증후군; 프리드라이히 운동실조; 파킨슨 병; MELAS(미토콘드리아 뇌근병증, 젖산증 및 뇌졸중-유사 에피소드); 피루브산 탈수소효소 복합체 결핍증; 만성 신장 질환; 레버의 유전성 시신경병증; 비만; 연령-관련 전신성 신경변성; 골격근 위축; 심장 및 뇌 허혈성 손상; 또는 대규모 간 세포자멸사를 포함하는, 방법.
- [0590] 실시형태 171. 실시형태 166 내지 168 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 시신경 위축 유형 1을 포함하는, 방법.
- [0591] 실시형태 172. 실시형태 166 내지 168 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질환 또는 병태는 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA)을 포함하는, 방법.
- [0592] 실시형태 173. 실시형태 166 또는 167에 있어서, 질환 또는 병태는 OPA1 유전자의 상염색체 열성 돌연변이와 연관되고, 여기서 대상체는:
- [0593] (i) OPA1 단백질은 생산되지 않거나 야생형 대립유전자와 비교하여 감소된 수준으로 생산되거나; 또는
- [0594] (ii) 생산된 OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 비기능성이거나 부분적으로 기능성인 제1 대립유전자, 및
- [0595] (iii) OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 감소된 수준으로 생산되고 생산된 OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 적어도 부분적으로 기능성이거나; 또는
- [0596] (iv) 생산된 OPA1 단백질은 야생형 대립유전자와 비교하여 부분적으로 기능성인 제1 대립유전자를 갖는, 방법.
- [0597] 실시형태 174. 실시형태 166 내지 173 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.
- [0598] 실시형태 175. 실시형태 166 내지 173 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 비-인간 동물인, 방법.
- [0599] 실시형태 176. 실시형태 166 내지 173 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체는 태아, 배아 또는 어린이인, 방

법.

- [0600] 실시형태 177. 실시형태 166 내지 173 중 어느 한 실시형태에 있어서, 세포는 생체외에 있는, 방법.
- [0601] 실시형태 178. 실시형태 166 내지 173 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 뇌실내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 척추강내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 활액 주사, 유리체내 투여, 망막하 주사, 국소 적용, 이식 또는 정맥내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0602] 실시형태 179. 실시형태 166 내지 173 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료제는 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0603] 실시형태 180. 실시형태 166 내지 179 중 어느 한 실시형태에 있어서, 방법은 질환 또는 병태를 치료하는, 방법.
- [0604] **실시예**
- [0605] 본 개시내용은 다음 실시예에 의해 보다 구체적으로 예시될 것이다. 그러나, 본 개시내용은 어떠한 방식으로든 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.
- [0606] **실시예 1: 차세대 시퀀싱을 사용한 RNAseq에 의한 전사체에서 NMD-유도 엑손 함입 이벤트의 식별.**
- [0607] NMD 엑손 함입 이벤트를 식별하기 위해 본 명세서에 기재된 유전자에 의해 생성된 전사체의 스냅샷을 밝히기 위해 차세대 시퀀싱을 사용하여 전반적인 전사체 샷건 시퀀싱을 수행한다. 이 목적을 위해, 인간 세포의 핵 및 세포질 분획에서 폴리A+ RNA를 단리하고 Illumina의 TruSeq Stranded mRNA 라이브러리 프랩 키트를 사용하여 cDNA 라이브러리를 구축한다. 라이브러리는 페어-엔드 시퀀싱되어 인간 게놈에 매핑되는 100-뉴클레오타이드 관독을 초래한다(2009년 2월, GRCh37/hg19 어셈블리). 도 2 및 3은 다양한 유전자에서 상이한 예시적인 넌센스-매개된 mRNA 붕괴(NMD)-유도 엑손의 식별을 도시한다.
- [0608] 예시적인 유전자 및 인트론 서열은 표 1 및 표 2에 요약되어 있다(서열번호는 유전자 식별 번호로 표시되는 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 나타낸다). 각 인트론에 대한 서열은 표 3 및 표 4에 요약되어 있다. 표 5는 본 개시내용의 OPA1 안티센스 올리고머의 서열을 나열한다.
- [0609] **표 1. 예시적인 표적 유전자 서열의 목록.**

유전자 기호	유전자 식별 번호	서열번호	질환	OMIM	유전학	인트론
OPA1	4976	1	시신경 위축 유형 1; 상염색체 우성 시신경 위축 (ADOA)	165500	반수체불충분	ENST00000361908.7:6 ENST00000361908.7:28

[0611] 표 2. 예시적인 표적 유전자 서열의 목록.

유전자 기호	유전자 식별 번호	서열번호	질환	OMIM	유전학	인트론
<i>OPA1</i>	4976	1	시신경 위축 유형 1: 상염색체 우성 시신경 위축 (ADOA)	165500	반수체불충분	GRCh38/ hg38: chr3 193626203 193631611 GRCh38/ hg38: chr3 193593374 193614710

[0612]

[0613] 표 3. pre-mRNA 전사체에서 예시적인 표적 인트론의 서열.

유 전 자 번 호	서 열 번 호	인트론
<i>O</i>	2	인트론 6:
<i>P</i>		gtgatggatgggttaagggggctacogatacattcacactaatcagccatttctgccaagatcatgtcacctcaatctgttcagtgactccaaatacaagaaa
<i>A</i>		ttaatgtgacaaagtgaataataaaagatgcatcatataaatatgtaaccttctggagtgaggtagtataggtaaagccaaagaaacaaattcaagcagag
<i>I</i>		gaatttgggttctgaaaattaggtgtctgtagggtcoctgtattatacttagaacaacaaattaggaatttctgttatgtggccagttattgagtcacocctaagt
		ttgtaggcatcttacctacctgtctcccccaagttttattctaaaatgaaaagcattgctgtagatgaccagtttacactaagaataacattttattttgt
		tttagctaaagtatatggacagggaacattcatattctgtagaagaaaattatttgactttgggcaaaagcatgtagttctatacaatttgacaaactcatt
		gcgtacattttcacattaatcaaaagtcagcacaaataaatttcaocttggaocaggaggggttgaaactggaaattgatataattctgttgctaaaga
		acaagtctcaataaaaagcttaagtgtataccaatatgtggctgttggtgcaatcagcaggtccgtaaaaatgatgtttaatggtaggtaatoccacaacgg
		agatcccaaggtcatgtttggaagagactttgggtcaaaagtgaaatcagtgtaatgaattaaaattatactctgagatctgaaatcagdaattatgttac
		atcttattagctcagaaaaagtttgaagttatatcaaatgtagtcagaaaaagattcagtcagttaattctgtacattctactattaaatcaaccaatatt
		atagattatgatttagtcagtaattctgtctgctaaodtatctcatttggtggtggttagtactcagagtaactccatagttcattatgttttcagcatcac
		ttcctggtttttcgaattccatggctgtggaatcaattcatatgtatatttagcttcggtgagcaaaaacatagctagaaaaagaaagaaagtaggttctac
		ctgggttaattaaagtcgatgtgttaagccaaggaggactctttgaaatgtactttacaatccctgttctgtatactgtgaatataatcatttfaatagocataat
		aaattggatgcttaggctgagocacctatactttgtttgttaggaagaaggagaggagcaagtatgttcttatgttactagaaataagaatgtagc
		tgtagtacacattgttttaagttttttcgtgaagcaactgaaatgagtcoccataggcctgctatttaacattctaagatatgacttaaggttaatgatgagct
		tttgaaatcgacaattcaagagatatccataatgaatactgattcattttctacattgctgaaagctaatgttcatttaagctacttttagtcctttatgggc
		tttagagatgttattcctctctgataattattgggttatctgtttaaccttttatatctcccttcccgattgtaaattagagactggcaagacttttaccctgag
		tagagacccaaacatgcttggttctgccacactgtagtaccttgaggggaagtaaatgggaactttaaagcaattatgctctttatagtgaaattatccc
		tcttactatcccgaaagactgttaccttacaatatctccactcttccocctgtagttactatagagatgactttcggttcttcactgccataatgatcaaat
		octaattcatgagatttttcatccaggcatgtgaggttactgtatgcataaaaaccgaagtaactttgtttgttttaattgtttttctcttatctcttgaa
		agctcaagtagatcatcattttgatgtcttatttagcaactaataaatttccctgtatctctcagcaaaagaaactcaagcagagacagaagattagaact
		accattggtagttttgtctctatggatagttcacatacatagaaattttacaatgaccttttatatatgtattcagaattcagaatggcctcaatgcctaat

[0614]

유 전 자 번 호	인 트 론
	aggaagaatcttgaatttttaaataggcgctgtgttgtagggagctagt aaaggttttctcttcagctttagctgtttctgcggaggattccgctctt ctccatcagttcatagocctggaatttgagaaaagctctgtgttcaagacattgatatocatttctgtcagggtagtttaaaattatttcatgatgcaaac atatattgaacaacaggacatgaadtgttctgtgtgaagtgcctgaattttatcagtaaagcacatcaaaataaaaatacccccaattgctagttaagaoc gagtgacagattgaaaatagctgtgttattctctaaagaaaataataaaaattatcatctcatcaatctttaatgtttgtttataaatctaaatgttttattgt ttctaggaaaattagggtctaattttttactttaccaocagctgtctttatttactcttttttgagacggagtttgcctgttgtaggctagagtgtagtg gcactatctcagctcactgcgacctctgcctccgggttcaagcagattctctgcctcagtdcccgagtagctgggattacaggcacatgccaatacc aggctaatttgtatttttagtagagacgggggttctcatgttggtcaggctgtgtctcgaaactccgcacctcaggtgatccgctgcctcggctcccgag gctggaggattacaggcatgagccaacggcaoctggccagctgtctttaataaacattatgattaatgtgtagttccattaaaactaagcggagagggaacatg ctggtaaacatgtgtgagtattcattgtaccagaaaggcaaatgatacattttatcctaaaattcaaaattataaacatcttaacactgtgatcattaaatc tactaatctagcatataaattatattgttagcgggggcagctggctcagcctgttaatccagcadtgtgggagcgtgaggtgggcagatcacgaggtca ggagatcgagacattctggctaactgggtgaaooccatctctatcaaaaatacaaaaaaattagctgggtgtgctggcgggcactgtgtatccagc tacttgggaggctgaggcaggagaaaggcgtgaccocaggaggcagagcttcagcctggcgactcgtctcaaaaaaaaagaaaaagaattata ttgtaatattctcaactaatatattcattttaactttttatataadttttattttacaaatttaagtttaacctttatagcccttggcttatacaaacatcctaacttt ttgtttaattgtattagtttttaagttattgcccagatgtcaagtaattgtgattttctataataaatttaggatatattgcatgaagtcagttatgtatttcaattaa aactaaaacaattttatactaatacagttttatcatttcatactaatttagctacagttggataaatttaattgaacaaagtaaatcaaaagacctttcaaatg aattgaaattaaatccacataacaattttttatgacacactattacagtgtagtgcatgccaatgatcataatgggaattatgtattctcattgtgcttc aagattctgttcttagtttgggtgtcctctccaaactgctgtctcctcacagtttagcgactgtttataattctgtccactcgtcataaaacacacagtc aaatgaaaaaaagctctatcagcagatdgtgctgtgtacagaaatgggaaacaattgaagttgcattatctttttctaattaccagatcgttttggag ctatttaggcatacgcttttaaggaaaaaagaaaaaagagtgtaacctttgtttctaacaagggtgttatctatatattgaaataaaaaattgggtagtta tgacaaagtatttagaaatagggaattaaaatttaaaaataactttcatagcatggacaagacttattaatgtctacctcaataagcaaatcatttaaaaatttt catgtattttgctgoccatgtagttgtgtgattgtataaataaaccaatgaatgaagtaacaaggaatttaaatgaagaagaatattgatttaactattttct gtgaaataagttcatatttacaagtttgattttcagaaattagacaatttttttaaaaggdgggatgacaaactctgcctcttaaccaagaggtcaaaagcacag ttatgtgaattcatataaatcacatcattttattatattttgtatttataattgtattgtactcttttaaaactgttataaaataaaattgtttttaatttttttt

[0615]

유 전 자 번 호	인트론
	ag aatatttagcattaataacaatttgaagt agtttacacaataacctgt agttttattttgttttatattgaaatt aatttt agttgctttacttgcttcattgctat ggatgcattctctgtgtacgaggttagcagatcttctctgggaactgaatttaaagcaagcatttggctccaattaaatctctgaaaatgcaactgttt dttgc atttattacataattcgctactatggtagaagaatggatacaatacaaaaaatatttctataagatacactgtgaccaatgagctttt aaat agctgaatca gtaacatgtatttgactttcaaacacatttctggaggatagcagtgctttatcccccaaatatctgaatccctatgcttt agtcaaaaaaaatctctgaaga atttagtaaccatattgttggatctctgttttt d aactagtctttcataagaaatgactagaatagcaacagggaattgattgccttttaaggtttttgtttctca atataaaatttggtagaacatttttattgataaatacaggtattttacttt dtaaatcactgattt aaattactttgattaaatagcatataaagt cagttgttt tt aactctcaatctatcaaaaaaattt aacttgctgtacattctgtataaaactaattctattcaactaaaattattttaacatttag
3	인트론 28: gtgagtagttctactgcctctaccttactaacttccaccttccacatttccatttgtttgttgatccatttaactctcaaaactacagaaaagttacaaggaaat gggctgagcacgggtggctcaagcttgaatccagcactttgggaggccaagatgggtggaaaaaagggtcagaagatcaagaccatctctgctaaaca cagtgaaaacccctctctactaaaaatacaaaaaatdtagccaggtgtgggtgtgggtgcctatagtcocagctactgggaggctgaggcaggagaatg gtgtgaacccgggaggcggagcttgcggtgagccaagatctgccaactgactccagcctgagcgaaggggcagattctgtctcaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaagttacaaggaaattttttctctctgaagattttgagagtaagttgctgaacctaaagtcctatcactccaagtaggttcattgtagtagaa cagattttctcatagcaaocgaacattgataaatacaatatactaattctcagaccccttcaagtttcaacccctgttccagtagttatccctccatataacaag atgttcaggctcaatacctgacocagcttctttttttgaagaaatgggttttagaaatggagaactagaaatatatagctgtatttggaatatcactgttcc tggtttctcagtgaaaaggctaggaaactaagttgttgtaattgtttgtgtgtgtgagggtgaatatcacacacatgacatctgtatttctaataatcatgtat ttatttattaaaaactgtgagttgatgctgatacttccattttaatccagcattacaagggtttgtctagtggtctcccttccatattgtcactgtcttctgata gaaaaagggtctctagtatccctaatatttttcatattttgtcagtcctctatagctaaoccaaactgaatgaagatatgtctttccattgcagaaatgttct ttttccccagctcggactcaacatacacacaggccaccacatggcgcgcacccagcattgacactttttactgtctgggctctgacatccgtgc caggtgtctctgtcatgaggtccctttactgagctctgctgaagcttggccagggtgcctctccatctcatcttccaccccgtagcctctgcccga ccccagacagattcttctcactggaagccagaccatgctttgttgagataccctcttttaacctgtccttgcgcagcctgcaocaggccaacctc ctgacagatactctcctgactggaocaggctcaaccaagccccatgtgaacccattgtaacccaggtcaggcattaaacactgcagtaggtcactcca tggcttcccttccacccccctagctgtggccctactaataatcacttgcactgtttgggtgatatttgggtttctctgtaggttcctagctttaagatag

[0616]

[illegible]

[0617]

유 전 열 자 번 호	인트론
	caaaaocatatgcaagaagactctaaaatgcaagaagactcctgaagtacttcttaccaaagatgtagaacttaattcagtcataacaatacatgagaca aaoccaaagttagagcacagctgtcaaaataactggcctgttaactctcaaatgcatcaagatcatgaaagacaaggaaagagtgaaagctgctccagttg gaagagacttaaaactaaatgcaatgtatgatcctagatttgatcttttgcctdaaggacattaatgggcccagttagtgatattgaagggtatccgagggtt ocattgtagtataatcagtggttaatttttaattttttaggttgggattatttggaaaaataccattattcatagcgaatacaaaagtagaattttgggtga taatgcatgattacaacaaatgttcaggagaaatatgactttgtagtggtcttgcaactttctgtaaagctgaaattgtttatgcataaaaggttaaaaaag gttaattttgttttataactaataatggattagggtcatgtgaaagactttagaggaaatgagactttgagaacatcatccctgaagacgttgaaacactg agttacctcatggataaattaataggatagcagctgattttctacttaatttctgtttgcagtatdaacctacttagaattgtctgtgtttaaataatgccc actgggaactcatgaaattctttgattttctagaaaattcagtttcaaaggatttttaaatagatatatttaagtttgggtcaacttagataaaatctgttggag tccagtgtaagtttagtaaatgtccaactctgttattgaaatagataactttagaatacttcttggagagatgaagattggtatgttatagttcaaa gttgttcttctattatgactattttataaattcataaaatctatcttattgtgtcatcataagtgcattttgttttggccacttctactcagaaactaatgatctg ggcatcaataacaattgtagtaggtttgctgctaagccaagttccaccagtaagtggaattattatgtttttctgtgaacattgtatctgctgttacta ggttattgtgaggtattggcctcatagaaattgcctggaacctgttactaaagcctgttacacttttatctctgtgcgtgtaatcagagactattgata ctgacacattcaagggtcattattgatcatttagattgctctaagacctaaaggagcttggccggatgcggtgcctcacgctgtaatccagcactatggg aggccgaggcggtggtcacctgaggtcaggagttcgagatcagctggccaacatgggtgaaacctgctctactaaaaatgcgaaaattagctggg catggtggcagcgccgttaattccagctactcgggaggtgagacagagaaatcgctgaacctgggagggcagaggttgcaagtgaaccaagactgtg ccattgcattccagcctgggtacagagcgagactccatctcaaaaaaaaaaaaaaacgaaaaaacaacctaaggagtcctttctcttattttacaat aaattcctttgattttgtgtaaaaactgaaactgtttatgaatgtaaaataacatttgaatactttctgtgccagatattaggttaaatgctttatgtgaaatttc atttgattctcacaadtttgagttaggtagttatttttctcattttacagatgaaatggagggttaggaactcgtaggtagtagatgctgaagctgagattggg cctgggtcttttactactgtgccagaatcatttgggagggagtaaaaactcaagccttttgaaaatagatgacataaaattgtcctttatattgagaagctt ccatagttacaggtgcttccacagggttgatcggaagacatacatgttagtgatgatataatgatgaagataatcattataccacaggtacttctataa tataagcatcttcaaatgtatgagaacttcatagaacatctgagtaaatgaacagtaagtggtcatgaaacctaaagcaaccaagggaagtttaattt tctttatagtaattgtaaacatgtcttagatatcctttatcagattccaacatgcgtgaagtagtgttaagttgcccatatttagagttttcaatgaggttgtgt tctacttagaactctaaagttcagctataacagatatattataaaatctgtggaacttttaattgagcataatgtggctgtattttaaactgaggcttttgtt

[0618]

유 전 열 자 번 호	인트론
	gagctggattggaagtgcaacttattagaaattacagtgatttatttcttctgttctttatgtgagagaagatatacttagtagactgaatactcagagc tgtatctcatttaaccaataaatgtgaaaaagtggttaatttcttctcactgggctaocattgtacaggcctattttaatggtagatttgatatcttaattgttaa aagcaatatagcttaagagagctgtgtaatttgaattttccaatatctcagcttttttctctcacagtttaattgctgctgaactccacagcgaggtggc aacagctggccctttactggagctgtgtgggattagagagtcgggctcgagcagcgtgctcgagcctctgctctgttgactgttctttattgttgatgoc tgagcatctccagacagcgagcaattgtttctggaacttaagtttgtttcttgggagtagacaatgdtttgggcttgtcttgtgttcttcacttccc agtctctctatctctcatctgtgcttctcttgataattagaaggagcaagataccaccttttatttaggtctgcatgagattctaaaacttagaagtata ggctatagatgaagtttcttttctagtaagccactcagtaacaaatcatgttttaaatgaaaaacttgttctcataatatcatttagtgagagaaaacaaat gcatgagtgcattttgaatatggtaactaaaaggagcagcagcaaggtgacctaatctgaccttaaaagctaggatagaaatgtatcataactgct taaatctaaaaagattcttctcaatccaaaatatgttctaatctataggatagttataagaatctctatgacctgtggaacatgaataaaaagtgtca gaacatagctaaatagaacocctgaggtaggcagaatgatttattctcacatttagaaaagaaacatcaaggtacocctggaacttaattctacagtgact tcacattccgacactctcccatacctgccataocctgagtggtgttaccggatgagaatatcgtctgtgaagtagtatgagatggaaattttctagaagatt attgtactcggaaatttggaactgaaaagtgtagaaggagggaagtgtgtgttaaaaactgttgcgagggtgggctctgacctgtgttttgacaaagcta cacaggtgattctctgacctcccgattacgtgtgtaoccgctgcccctgagctggcaactccaaagagttcttcagtgcatagcaagacaattttcatgcta tttaattggataaaattgacatacattcattgtagagtctgagacacacgtcacttggaaaatttgtagcaatttgaaactgcatctgcaactgtgtgttct ttttgttctgtgacttaacaaagaaaaatgaacttaaggaggactttaaggcatctgcatctgggtgtgttcttttctgtgacttaacaaagaaaaatg aattttaagggaagagagggatgataccaagttgtagaattctaggtatgtaggttcagagagattttttttaagaaaaaataaaaaaaac acccaatcaagaaagatagagcagggtgtccgaagagaacgtgtgagctcgaagcatcccgagcatcttcatatctcagtaactgttctctgttctt gggctcacaacaocatttctctctggtttaaacaatctcgaggcaactttcccttcttttatgcacttctctcactgctgtcttctatcatcatc actcaaoctaaccagatatttatccacctgcttattacctctctcagtgactaaaaactctcagatactgocagtggtgtttaaattgagcagaatag aggcttctcactatagcaactgtaaatcaatgaaaataaccatttaagaagaaaaacattttcatgtctatcacgggtcgatccctctgccaagtgtttg gttcattcataaattcccataoctcgtgtgttacctattgtactgtacacatttactgaatgttgattgtgatctgtaatacagaactgttcattagccccctct ctgaactaaaaagttgggggaactaactcttcatccaaggaaacttcttctactctgtctgocagaaagttactgctcatttctctgttagagcagctt gcctgtgtggcattcactcctgttctgcccactcccttctaatactgtgcagtcgtgcttcatctatcaaaaccaacttattgatagatccaatgatttcc

[0619]

[illegible]

[0620]

유 전 열 자 번 호	인트론
	tcttataccacagctcgttgcattgccccctagtttaatttccatcgcctcagtgaggctagattttttcattttcttcatataaadtatttcagaaatgttcatt aaggaggaataagcagcattagtaaaatgaaacctatggtaoccattactttatagttcaagtattcggagccatattgtagcatagcatgtactgaaa atcactctccttgaacagtaacccatccctgattgggaactggccttcttctgtgtctgtgtattcattatcccttctctctcaagatgctcaagt cattctcatcttaaaactaattgggtgaacctccatgcagtcagtagctactgtgaactctaactctctatacaaggttagctcttgagtcacactctactg aagttgtttttttcccaagattactgaaatttaagagaaaatgaatggccaggcatgcattcaggactgaaaatactccatgacagaaaaccaaca ccacatgttctcactcataagtggaattgaacattgagaacacatggacacaggaggagggaacagcatcgcaggggcctgttggggcgtggggggc gaggggagggaacttagaggacttaagtcagcagaccacatggcacacgtatacctgtgtagcctgcacattctgcacatagagcccgctttgtttt gttttgttttgaagagaataacgggggaaaaaaagggttcaaaactcataaagaagagaaagaggaggaggagggaagaaaatgcttccat gtaactgcatcatttggtacttggagtcctatcctactgaaactctaggatctggccctcatttatgtagtctttttacagttacaaaactctgctt gtccatgtgtgtctgtaaaatcatataggcattatgcccattgttcagatagagaaattaacgttcattgacataaatggttaagccattatgtaaatattat ggcaaagctggggctaatcatatgtgtacagataggacttttttaagaattgtttaggtattctgttcatttagtctctgggttgtgttgggttaacat agacaaccaagttcatataatttgcttctttttatgtgattttgatacgtgttaaggatctataacaatgaatttgccctctaaagaggtacataatgtttcat tctccaaaaagataattctaggtttataaatctatgtatgctcagtgccagttgaattttgtgattgttcaatagaaaagaattgtgactaaagggtgatttcc agtttaatggaataaatgaattagttagaagtattttattttctgagccgtattctcactcagttgtgataaacagcaoctctgttaagataaactcggtgat aaaccgagaaactdgaatcagccataacatgaataoctgttctctgtgdaagtttcataatgctttatcdaatacaccattttttgaagaaatggaactgt atttcattttgtcttctctcacctaattcataattttattaaaactcagatttttaattcttttttatgaatttttagtttggtgtataaatcagaattacattctctg atctttactttttaaattacagtgatgaactgactgtttaagaatcattctcatgattcattcgtctgttatgocctttttaagcttcagcactgaaggtcttt gacaaaaccaatattataacagtttgacagcaggatgaggaacagcgtttgtcttgaacagcttgaagaaagaoctttccaggaccagtcagcagtt acaactctgacctcttcttctgtgggaacatgcatcacagcagcaoctccatgtgtttctgtccattgaactgtccattcactcccatctgttttgagct taagggaacagaggggccttctataaatctgtcttgagggtataaatgatgcctacactttaagagctgcctgggtgttttcttctctagaacattc tgcttctcctaaactaaatcagggaataatacaatttaggaataagagaaaaagaagaaagatgaatttttaagcatttaattgaactaagaatattttact gatctttttaactctccaattaattgocctaaatcataatttttaaatgtattatcgatatttagatttttgtagggagtaaaatgaatgtattcatttgaaataat gtaactctttttgagaaaaaaagccatgtatcattaatgagttacataaaaaaacttttaagtttttgtgatatttaagtgtaggagcatctatgtattg

[0621]

유 전 열 자 번 호	인트론
	gatacaaaagtaaaatatttcagagtaaatcattgtaattctatgggtaaaatctattcattttttacatttaaaaagatgatcataaatccataaaacattttatgctt tacttctgtgctgaaaaaagttattgtaggaatagatattgatattcattgggttttctaagaattcagcagaaataaaaataatttacttttccocatgcaga aattattatgcaagggtttatgtaacaaatattgtccctctatggccctgcagaatattctaaattactgatttaaaaactattaccagataaaaatgacctt tagaataattgtggtgtattatgtgaatcagctggctaaataatatctctgtggactagctgttagttgtttattaaftccctggcatattccaaaaggaatttg aggcagcttacaataatctacgcaaaagataaaactadtaagtgaaaaattgggttgaagaaaaggaaaatccaggcaagtgaataaagtaaaact tcagataaaattggtgccctcaaaagtcattgcaaggggttacgtacaggcagacctcattgtattgcatgtcadttattgcactcacagttattgcatt tttaacaatagaagttttgtggcaacccctgcattgaacaagcctgttggcactatttcccaacagccatgtgctcaoctcatgtcactgtcacatttggta tcttgcaattttcaaattttccattattattctgtctgtcatgtgctcttctgatgtttgtattgtagctatttgggtaccataaactgtgccatattagt acctaatacagtaaacgtgtgtattctggctgttccacaaatagacattccctgtctctcctcctctcaggccctcctattccataggacacaacaat gaaatttggccagctataaaccctacaatggctctacatgttcaagtgaagaaagagtgocatattcacttaaatcaacaadagaaatgattaagctt agtaaaaggaggtttgtgaaagccaaaatgggtctatagccaaattgtgaatgcaaaagaaaagttctgaaggaaataaaagtgttattccagtgaacac acgaatgataaagcagaacagocctattgtcctgagacgcagggaagttcactggtctggatagaagatcaaacagccataacattccctaaagctaaac ctaataccagagcaagttctaaactctattcaattctccgaaagctgagaggtgaggaagctgcagaataaaaattgaagctagcaaaagttgttataagg tttaaggaggaaaaaagccattctgcaacatgaagtgcaaggtgctgatgtagcagctgcagcaagttatcaagaatctaaactaagataattgatgaag gtgattatactaaacaacagattcttgatgcagatgaagtgcctgtctattggaagacgctgcatctagtaatttaataagctagagagagagcaatgccag ctcgaggttcgaaagagaggtctatccctcattttgggtgccaatgcagcaggtgoccttaagttgaagccaaacctaaagaatttaccattcgaaaatc ctagggcccttaaggattatgctaagtctatcctgctgttttctaaaagtggaaacaaaagcctgcatgacagcacatctgtttacagcatggtttactgaat attataactctcgagacccctgcagaaaagttttctcaaaatattactgtctcattgacaatgcactcgggtcaagcaagagttctgaggagagatgaagga gatttattgtttttgtgctgctagcaacaacatccattctgcagccatggtatcaaggaatacttcaacctgaagtcctattatttataaaatcgtgtctta aggccctagctgccatagatagtgatttctctgatgatttaggagaaaaaaaaggaaaagcttctggaaggactcaocatttagatgctgttaagacc attcaggattcatggaggaggtcagaatgtcaaccataacagtttgaagaagttgattccaacctcatgcatgacttgaagagtttgggacttaagag gaggaagttaactgcagatatgtagagacagcaatagaadagaattagttctgttgtaatatgataaaactgaacagatgaaacattgctttatgaca agcaaaagaaagggttctttttcttttttttttggcagctcagtttgaagaaagggttcttgagatggaatctgttctggtgaagatgctgtgaacatt

[0622]

[illegible]

[0623]

유 전 자 번 호	서 열 자 번 호
	인트론 at aat aaaaagat act aag gaataa caaaaaaatt taaag at gaagt atata at gaatt agaacaata catttt aat cataagttt taaatt agt g t g a ctt gaatt ct c t g g a c a g a t t c d t c a t t t t a t a g a t a a a g d a g g a c t g t g a c t t a t c a g t t a t g a g g t t a a c g g c g a a t a c a c a t t g t c a t a t a t t t t a a a t g a c a c a c a t t a c a a c a t g t t c d t g d t t a t a a a a t c a t a t c a a a t a a t t g o c c a t a g a t t a t a a a g g t t a g a c t a g g g a t c t t a a a a a a a t t t c a t c a a a t g t t t c t t c a t t a t t a a t c o c a t g a a g t c c a t g t t a c a g a a g t t t g t c t a c a a c a g t g c a g t t a c a t t c t t c g t t a g a a t a c a a c c a g t t a g a g t t c d a a t c a g t a t a a g g a a g t a g t t g t t a g g a g a g g g a t g g g t t c t t g t o c a a a t g a a g t t t o c a t t t g a g t t t t g a a g t a g t g a a c t a a c o c a g c g t t t a c a g g o c c a g a a a t c t g g g a a c d c a g c t t c a a a g t a c t g t a c c a g t c t t a a c a g t t t c t g g a c g t g t g a a t t g a t g o c t c d t c t g t a a c a t g c a g g a g t g t c t g t c t g t c a t t a g t g t t a a a a a t a a t c a t g c c t a t t c a a g a a a a a t c t a c a g a a c t a a g a t g c a g a a g a t a a g t g c t a g a t t a a t c a t a t t o c t c a t c t a t c t g t t t g t t c a a c o c t t c a t c a a c t a a a g a t g c a c c t t t t t c t t g t g c t a a c t c t a a g a t t t a g c t a c a g t t t g a g a a t d t g a g t g t a g t c t c t g t t a c d t t t t t o c t t t t t g t t c o c c a c a c o c t a g a t t c a t t a a a t a c t g a a c t t c t a a a g g c a a g t a t a t a g t g a g t t t a a t a a a a g c a a a c c t t t c a t g a a c a a t a t a t a t t a c a t a a a a g a a g c g t t c d t t a c t t t c a g t a c t c a g t g a a t a g c t t t c a c a g t a g a a t c t c a c t a g a g g g t g t c t t a a a g c t t a a c c a a g t g c t c a g g c a g c a t g t t a c a a c a g t t c c a t t a a g g t a c a t t t g g a t c t t t g a t g t g t g t t t g c t t a a g t a c a c t g c a t t a g t a a g t t g g c a g c t t g c t t c t t a a a a c a t c a a a a g t t t a a a a g g t t a t t c a g g g c a t g t t a g t g t t t g t g t g t t d t t g t c o c t g t t c t a a a c t g t a t t a a c c a c t g a a g t g a a c o c t c t c c c g g t t g g o c t t t g g t a t t c a c a g t g a t t c a a a a c t a a t t a c a g a t t a g t d a t a t t t g a g a c t t t a g a g c a a g t a t c a g a a g a c c a a a a a g a a a t g a g a g t a g c a g t a t c a t t t c a t g t a g a g a t a a a g a g a c c a a a c a t g a a t g g g t g t c a a g t c a g c t g a g a a a a g a a a a a g a g a a g g a a c t c a t t c a c t g a g a c g g t t a t g a g t t g g g g a t t a t g g a a t a t t c a t g a c t c a a t c a a g a a g c a c a g t g a a t t g a t g t t g a a a t a g c t c a t d t t t a a g t a a c a t t g g a t a a a t g g a a a g t a g a c t c a g t a t t c a c t a c a c g t a g a a a t a g c t a t t t c t g t a t a g c a g a a a t a g c a g t t t g t a a t c o c t t o c t g a g t t g g t t a a t t a c c a a g t a a a t c a c a a t t t t a t t c t t a t t t g t g a a t a t t a a t t c a a a t a t t a a t g a a a t a t g a g t t t g d t t a a a t t a g t c a t g c t g a t c c a t a c a c g t a t t t c t g a g a g a a g c a a t t t c a a t g t g a a a t a g t t a c a a t a a t t t t t g a a t t t g a a a g c a c c g t g a t a c t g a a g c a t t a a t d g a a g g a t c g g a a a g t a g g g a g t t t t g t t g c c a c a t t t a a d t c a t t g t t t a t g g a t a a c t t g g t t t c t g g c a g c c a g a t g g c a c a g t a g t a t a c a g a c a t t d t g g a a a c t t g t a t c a a a a t t a a a a t g a a t g a a t t a t g a g a a a t a a t t c t g d t a t t a t t t g a a t g t a g c t t c t g a a a a g c a a g a a a t c g g a a t g t a g t t t c t a a a g d t g c a a g t g a a t a t g t a t a c a t a g o c a g c t d t t c a g o c t t g a t a a a g g t g c a a c c a t t a a g a t g a a g g g a t t t t t t t c c a c t t g t g t t t t g g c o c c a g t a t c d g a t d g t g t t g d t g t c t g g t t c a g g t g t g a g c c a c a g d t t c t t g a d t t c a t t a t c t a t g t g t a t d t g o c d c t g t t c c a g g c t t g d c t a g c t c t t d g a t o c t g t d t o c o c t d t g a t c a c a g t g a g t a t t c a t g a a g c c a g c t a a g t t a g t t t t c o c t t t g a a a c c a c a g c o c t t a t c t t c t g t c c a t a t t t

[0624]

[0626]

[0626]

[0627]

표 4. 예시적인 표적 유전자 인트론 서열.

서열번호: 4

유전자: *OPA1*

인트론: GRCh38/hg38:chr3 193626203 내지 193631611

인트론 서열:

gtgatggatggttaagggggctaccgatacattcacactaatcagccatttctgccaagatcatgtcacctcaatctgttcaggactccaaatac
aagaaattaattgacaaagtgaataataaaagatgcatcatataaataatgtaacttttctggagtggttagtataggtaaagccaaagaaaca
aattcaagcagaggaaatttggtttctgaaaattagggtgtctgtagggtccctgtattatactagaacaaattagggaatttctgttatgtgtgtcca

[0628]

gttattgagtcacccaaagttgtaggcatcttacctacttctctcccaagttttatttctaaaatgaaaagcattgctgtagatgaccagttta
cactaaagaataacatttatttttttagctaaagtatatggacagggaaacattcatattctgtagaagaaattattttgacttttggcacaag
catgtagttcttatacattgacaaactcattgctgacattttcacattaatcaaagtcagcacaataaatttcccttggaccacggagggttt
gaacactggaaatttgataataatctggttgctaaagaacaaagttctaaataaagcttaagtgataccaatatgtggctgttggtgcaatcagcag
gtccgtaaaaatagatttttaagtgtagtaatcccaacacggagatcccaagttcatgtttggaagagacttttgggtcaagtgaaatcagtg
taatgaatttaaaataactctgagatcttgaatcagctaatatgtttacatcttattagctcagaaaagtttgaagttatatacaaatgctagtcag
gaaaaaagattcagtcagtaattctgtacattctactatttaaatcaaccaatattatagattatgatttagtgacgtaatctgtcgtgctaaccttat
ctcatttgggtggtggttagtacttcagagtactccacatagtttcatttatgttttcagcatcacttccgtgttttctcaattccatggctgtggaatcaa
ttcatatgtatattgacttccgtgagcacaacacatagctagaaaaagaaaagaaagtgagtttctactcctgttaaattaagtcgatgtttaagcc
aaggaggacttcttttgatggtactttaacaatccctgttctgtatactgtgaatataatcatttaaatagcctaataaattggatgcttaggctgagcc
acctatacttttagttttgttggaagaaggagagagcaagtagttcttatatgttacttagaaaataagaatgtagctgtgttacacattgttct
taagtttttctgtaagacaactggaatagatgctccatagccctgctatttaacattctaagatagccttaaggttaagtgagcttttgaatctgac
aattcaagagatatacaataatgaatactgattcattttctacattgctgaaagctaatttctatttaagcctacttttagtgactttatttgggcttaga
gatgttattcctcttctgatatttgggttatctgtttaacccttttatctcccttcccgatttgtaaattagagactggcaagacttttaccctga
gtagagaccaaacatggcttgttctgtccacactgtagttaccttgagggaagtaaatgggactttaaaagcaatttatgctcttttatagtga
attatccctcttactatccgaaaagactgttaccttacaatatccctccactccttccctctgtagttactatagagatgactttcggttcttcactgcc
ataatgatcaaaatcctaattcatgagattttatcattccaggcatgtgagggttacttgatgcataaaacggcaagtaacttttgtgttttaattgtt
ttttctcttattcttctgaaagctcaagtagatcattttttagtcttatttagtgcaactaataattttccctgtatcttctcagcaaaagaactc
aagcagagacagaagattagaactaccattggtagtttcttctctatggtatgttcacatacatagaaattttacaatgacctttttatatagtatt
tcagaatttcagaatggcctcaatgccttaataaggaagaaatactgaaatttttaattagggttgggtttgtgaggagctagtaaggttttctct
ttcagcttagcttgttctcgaggagattccgctcttctccatcagtttcatagccctggaattgtagaaaagctctggttcaagaccattgatac
catttctgtcagggtagttttaaatttattcatgatgcaacaataatattgaacaacaggacatgaacttgttctgttgaagtggtgaattttatc
agtaagcacatcaaaataaataatatacccaattgctagtttaagacctagagtgacagattgaaaatagctgtgttattctcttaagaaaatata
aaaattatcatctcatcaatctttaattgtttttataaatctaaatgtttttattgtttcctaggaaatattagggtctaatttttactttaccacagct
gtcttttatttactcttttttgagacggagtttgcctctgtgtgcttaggctagagtgacgtggcactatctcagctcactgcgacctgctccctccg

[0629]

ggttcaagcgattctcctcagtcctccgagtagctgggattacaggcacatgccactacaccaggctaattttgtatttttagtagagcggg
gtttcttcattgttggtcaggctggtctcgaactcccgacctcaggtgatccgctcctcggcctccagagtgctgggattacaggcatgagcc
accgcacctggccagctgcttttaataataacattatgatttaattgtgatgttccattaaactaagcggagaggaaacatgctggtaaacatgtgtg
agttattcattgtaccagaaaggcaaatgatacattttatcctaaaattcaaatataaacatcttaacactgtgatcattaataactactaatctag
catataaattatattgtaggcggggcagggtggctcagcctgtaatccagcactttgggaggctgaggtgggcagatcacgaggtcaggag
atcgagaccatcctggctaacatggtgaaccccatctctactaaaatacaaaaaaattagctgggtgtctggcgggcacctgtagtcca
gctacttgggaggctgaggcaggagaattggcgtgacccaggaggcagagctccagcctgggcgactccgtctcaaaaaaaagaaaaa
gaaattatattgtaatcttactaacctatatacttttaactttttatataactttttattttaccaaattaagttaaccttttagccctggcttatac
taaacatcctaactttttgttaattgtattgttttaagtattgccccagatgtcaagtaattgttgattttctataataatttaggatatattgcatga
agtcagttagtagttacattaaaactaaaacttaataactaatagtttatacatttcatactaatttagctacagttggataaatatttaaggaaac
aaagtaaatcaagtagcttttcaatgaattggaaattaaatccacataacaattttttatgaccacactattacagtgtagtgcatgccaatga
tcataatgtggaattatgtattcttcattgcttcaagattctgttctttatgtttgggctcctctccaacttgcctgtctctcacagtttagcgact
gtttataattctgttcacatcctgcataaacacacacagtcaaaatgaaaaaagcttctatcagcagatctgtcttctgtacagaaatgggaaa
caattgaagttgcattatctttttctaataccagatcgttttggagctatttaggcatacgccttttaaggaaaaagaaaaagagtgaccttt
gtttctaacaaggtgttatctataattattgaaataaaaaattgggagtagttatgacaaagtattagaaataggaaataaaactttaaataactttt
catagcatggacaagacttattaatgtctacatcaataagcaaatcatttaaaaaattttcatgtatatttgcctcatgtgtgtgattgcttaaat
aaccatgaatgaagatcaacaaggatttaaatgaagaagaatattgatttaacttttctcctgtgaaataagttcatattacaagtttgattttc
agaaattagacaatttttaaggctgggatgacaactctgcctcttaccagaagtcaaagcacagttatgtgaattcatcataaacacatca
ttttattatatttatttataattgtattgtgacttttaaacctgttataaataaaattgtttttatattttatagaattattgcatataaaca
atttgaagtagtttacacaatacctgtgagttttattttgttttattgaaattaattttagttgcttacttggcttcattgctatggatgcattctctgtgt
tacgagtttagcagatcttcttggaactgaatttaaaagcaagcatttggctccacttaaatctctgaaaatgcaactgttcttgcatttattacat
aattcgctacttatgggtacagaatggatacaatacaaaaatatttctataagatacactgtgaccaatgagcttttaaatagctgtaatcagtaa
catgtatttgacttttcaaaacacatttctggaggatcagtgctttatttcccaaatatctgaatccctatgcttttagtacaacaactctgaa
gaatttagtaaccatagtgttgatcttctgttttttaactagtcttcatagaaatgactagaatagcaacagggaatgattgccttttaagggttt
tgtttctcaataaaaatttgggtgaaccatttttattgataaatacaggtattttactttcttaaatcacttgatttaaaactttgattaaatgcata

[0630]

taaagtcagttgttttaactctcaatacttatcaaaaaaatttaacttgctgtacattctgtataaacctaattctattcaactaaaatttttaaacatt
tag

서열번호: 5

유전자: *OPA1*

인트론: GRCh38/hg38:chr3 193593374 내지 193614710

인트론 서열:

gtaagtgcaggctctaacttgccccggttaattctggggcctcttgagagtgggctgtcttatctctatctccaaaaatgtgcagggtgactctcag
gccaggccgacggcagttggagaattccagatgttcttgaggaccagaatgacaggagccctggctgggcttacgttcggagccggcttca
atactggcccttttcttgccctacccaacccgaaaattctggagccctctcaattctggccgtctctattgtcctttgtctctgccccttacacc
cttggtctctcagttgtctgtctctctggttgcccttttgccttttctgtcctctccctgccaggttggctctgtccatgagtcacctctctccaca
tttctcctaactctcggtgtcttcttttctcatttccacgccaatgtgtacattgcatcttcaggtaacctgggctcttctatcggggaaaggggcgtc
cgtctcttccctgccccgtgatagaagtgcagaactagagcaatgacgcacacgggtgtcagagacgggtattcagagatgcccttcaatagcag
ctttttctgtgttctgggaggaggagacttacttttcatgcaaggctgtgaacgtggcaccacctttctaatctcaatcattgttgcctgggggtggtt
aattctaaatagaaaatcatagaatctttcatttctgtcggttactatgcatgtaatgagattaaattggattttataggaaaatttctagatc
attagatacctcaagcttagctcattgttgaggcatttgataggaagtaagatgcacaaaggaaaacgtggttttctgaattaact
tctaagcagttgtttgaatttttccagaccttttaagggtatagataattatcgtgtttataaggaaatggaatgcattcgttagttgttttgtt
tttgagacggagctctctgtcgtccaggctggagtgacgtatctcggctcactgcaacctccgctccaggttcaagcaattctcc
tgtctccgctccggagtagctggaattacaggcacgcgccagcacgcctagctaattttgtatttttagtagaggggggttcaccatttggc
caggctggtctcgaactcctgacctcatgtgatccacctcctcgaactcccaagtgctgggattacaaccgtgagccacgcgccggccca
attgttttatataggttaactggagtcctcaaaatacagaactagatagataacaatagtttaacagtgttagtcagttagaattattgcataggtttt
taatctcatggaatttttagtctttgagtaagttcacagcccttggtattaaagtaagttattacaaccttgcatcttctcaatatttagtgagga
aacatatctgattttcttaataaaaagagaaaagactgcagaaagatagcattctctgttgagcaattaagatgtataagaagaactacaaaga
cggagttttaaacaactgatttataagtggtatttttaattggctgtcattgggctaaattatttctaaagttaccatggatgccattgagtcattg
cttaaaaatgtctcctggtgatggcacagtttagctacctaagaagtagagatgtgggaagccagaagcccaagctctgcagttttctttgtct
atagttcctttgcatgtgtgaagaatacagttaaattcctgctccctaacagatgagagcataagcatttctttgggcatacatatgtaatacatg

[0631]

– 97 –

```

tttttccccctttaagatgagacatagccaggtgcagtggtctacacctgtaatcccaacactttgaaggagggtcgcttagctcaggagtt
tgagaccagcctaggcaacatagcaagaccttgctctactaaaattcaaaaaaattaactgggcatgctggcacacaccttagtcccagcta
ttatgaagctgaggcaggagatcacacttgagcccagatagctgggctgcagtgagccctgataatgccattgcactccacgttgggcaac
agagcaagacttctctcaaaaaataataacccctgtctcaaaaaataaaaaataatgggaggagagatttgacttagatcctcaagggt
caggaggaaagagaattccaacagtgattcacctttaatgggagaaagatcgcttaattttacatgaggagaagaggattggtggagataca
gtaggtgaacagttttgtatgaggagttgaacatgtgtcattctaatagcttccattctctgtgaagtagaggccaaggtcatctactgagagttg
gggagggtcaagagagataaggggagattagaagagctctcttagcagagagtggaagaatgaattgctaagagagatgaagtaggattgttaa
gtagttttgaggccctgttgatgtgtctccagttgggtgtgattttctccagtagtctttatttccctgggtacaggcagagagaaaaacaata
aggctcatgtagggtttgtattttgttgacaagtcaaacagaaaagtcagaggacgagggttagaatgtttgcaaaagagttattgaaacga
tgaaccgcataatctaaggtggaagtgggtgaatagataaggaggatgtgaataggtgaaggagaagaaagaaatcagattattgattattgat
ggcgactctataacagctattatgccattttaacgattaagaaactaaggcttagaaaattcataatttgcctaaactgcacagctagtaagca
gtgaaatgtgattggaaccagagttctctgactcaatagactaaatggatgtaaggatgtagttgaaagaagggtgagctaacgttgtggaac
catgagctcttctctgttgatccctctctgtgaagtataacatgggtcacgctggataaaacctgtgtgattgtgactttccttgccttct
cctgtgcctagctggtcgagtatctgccttcccttcccttctcattgctgcccactaaccttaggctcttcccttacctctgggtaactgaaataag
atcacctttttgtcccttctgatttacttgacctaacattatcttactattttcttaaatatgtttcattagcttattctactcaggaactctgtagt
tccccattgcctacgaaaaaagttgaagcctcagccttatattcagtgactctcaattggatattcagtcagttttactcctctatgagccttctat
gccagctccttgggtctcttgccttctcattgtctcagctctgcacccttcttctctttttattctttttttttgtacttttttggtttcttttggttcttt
ttttgtttatttataaacctccatcacactcactcctatggagtttgaaccacagcaagggtgcagtatcactcctgggctctggaggaagtggca
gggagtcaaaatgtcaccttagcttctatctggggccacatgtatttctgcatctgctgcttcccacactcttgcacaaagtgccttggtaa
ataattgagatttactgtctggtgacctgatttcaatctctttccaccatttgctaatacttctaccttgggcaaaacatagaattaaaagaaaac
ttcagacaagttaaatttgatggagtttaattgagcaaaaaaaatgatccaaaattgggcagctcgcagaatcacgcagattcagagag
actccagggtgcctcgtgtgcagaacaaattatagacagaaaaaggtgaagtgacctacaggaatcagaattgagacatagaacagtgagat
tggttacagctcggtgttgccttattgaacgcagtttgaacactcagcagctatgagtggtgaagtatggccgtgggattggccaactca
gctgttattacagatgcatactactaagttaggtttgcattttgtcgcctatttgagctaggttacagttcgtccacaaggactcaaatataaaagta
cggagtcctcttcgggcatatttagtgcgtttaacaattcccccctttgtgcagcccctcaatttagagagattgacaaaaactttagcggtgac

```

[0633]

accactctctgtcaccatcataaagacttatttggctcagtggtgaactcacaagtcgtcttagttcagtagtgagtcacacatctcttgggtg
ttaataggaattcacaagttgcaactttgtaccagctaaatgattctttatgttctgtgatccagttggagtaagaccattcaactgtcaatgtac
agctgcatacaaaacatttaagacttgagagtatacagtgaccaaggggactattattatgactgttaagaggacaccgtcaaaatgctaaggt
gtactccttaataaaagtcttatgaaatgaactgaaccaaatcagccaagttaaggttcagacaatataagcagttcagcagtagtgggtctgat
tggtcagagcttcagttggagtagatagtgattaaggatcatagttcgtgtaagtagcttgacttaagaggtgctggtttcattgttacctgt
taatacaagtcataataacttgaacccgtctagaagagatataaagattagaaacccgttgaaacccaagcttgcattcaccacttaggatgc
ctgcaaaccaactgttagtgcctataaaacatctcgtgggtccttctctgagagatttcttattgtacttggtggcagtgctaaaggaaacagc
agtatcagccacccctttaaattagctttttagtaacagaatcaggggagggattagtacaaattcagttttgttaacaccaaacataggcctc
cagcttgagcaaaaagaagatcagaactgcagatcttccattagtggtttcgtagaatagtatgttgtagccttctgagagtagcttctac
ccatctgaacccctgggaggtctgattggctaccaaatccaagaatttcccaatatacaaatagttttaaatccgtacaaatggtacttactac
caccagagtgagccccaggaaccccagtggaatcttccccggtagaaaactgcttctcgtctattcagaggctagtgtctaatttcagttat
tgatcattttggcctccaagtataagggtcatgagaatttccaggggaagcaattcgaaaggcaggagcaggccaggccagataacaagaa
ccaaaccaaccaaggaggcagaacagaatatgcagattctccacagacccaatagagacctcaggggttgaaaggggggccacctagtgtg
tatttgagcagggtcattcaggtttgttcaccatgaatctgtagctcctgaataacatccagtgggaaatttactttctatggcccctttagtgt
gttgtaagggtgtataaccacatctagtaaaaagagacctactggatatacaagcaatcacttgtagtaacataagtaattccaaatcttgagta
tgtgatccctgcaagcacaataacgtttttaggcacatttgattgtttttatatttggtgtgacgactttatcagttgaaaagagtggtgtttt
agtgagttaggaaagcaagtagtagtgatttagagtagtaagaatagctttccattctccctggggttcagggtgactcattgggaaacgt
ggaggggcactggcacccctggaaatcatttccgtatttttggcattagcccaaaacccaacagttaccctggtttgtgtagagcataagcttg
agctgaagccatccactgattatgtccatggattttcatgtaaggaaaaggaaaggattagggaaaaaataaggaaaacagaaaaacacat
aaggctttcatggtgttagagaagcttgatctgtgatctagggaagctgtctgtaaccaggatgctgtctctctgggaagagatttccctggt
cagctttaccttaaaagtctccaacgggtatatagtaccaggagctgagggggccctttgaattgtgagatgtggaccatggttcaaagccctg
aagcttctctgactgtgggtgtaagaaggacttgtagtccatccaacgaggttcaagagtgatcttctctgatgtcatttccggaaggcc
cagctcctcaaatccagaccatggagggttgattgtcctcagttgggtgacttgaaatgcttcccttacctggtggaagtatacttggcgtaaac
attaagcccttgagtagtttagtcataatcagagtttaagagagcaggagaagcatgagatgctattattagggaacatgggcctccagtgactatt
cataaagggtcaatttatgttttccaacaggattgaatctgattgccattaaaacaaaaggtagtaccttggccaaggcaactcaattgattcagt

[0634]

[0635]

aacccttggtgaccactccagggtattgctgattttccaagtaaaggcaacaagtattgactttcttatggaatgctagagaaggctgagc
caagatctattactgtggacaacttggaatcagtggtgacattaggtataaagtattaggatttgggactacaggaaatcttggtattacaatttat
taattgcctgtaaatctggaacaaatctccagtcacatcattttgttttaactggtaggattggagtggtacagggctggtgcatggaattatga
gtccttggttaattaatctctacaattggtgagagccctaaattgcttcagggttttagtgatatttggttaattaggcaaggtttagaatgatctg
tttagtctttatagggtctacacttttaattctcctatatcagttgggaagaggcccataaacattagggttttcgaaagatcaggggtattacagg
cttgagtttcgatcttatcaatttctgcctgtagacagcataacaattctagttcaggagaatcaggaaaactcttaagattattctgtttctgaggaa
aattttagggtcccttttagctttgaaagtaaatcttgcctaccaagtttactggaaacagtatcacgtagtaaaaaactgtgttttctgaaagggg
ctcagagttaattggatgggttcagatatgggaacctctggaaactgatttgaacccctgtcacagaaatgaccttttactctaagggtttgtg
gcttattaagggtgggttttaggtagatagagtagccctggtatccataaggactatacacactcctatttttaacctctgttcccatgttcc
tttaagggtattacggggagcaatccactggagaatcccttagagcctcctttaagttgaatattgtcaggaggactaaggctcttgggctccctc
tagtggtgaaacagtttgccctagaggaggtttatcagccgacaatccctttccagtgccctggtgtttgcaatacaggcagacatctggggt
aaagaaattctgttctgggaccttctgattgtatttttaatatataatttttaaaatattttccaaagtgacttaaaaaattttttattatacttta
agttttagggtacatgtgcacaacgtgcaggtttgttacaatgtatatacatgtgccatgttggtgtgtgtcaccattaaactcatcttaccattaggt
atatctcctaattgtatccctcccccctcccccaccccacacaggccccagtggtgtgtgttccctcctgtgtccaaagttctcactgttca
gttccacctacagtgagaaacatcggtgtttgtttttgtccttgtagattgtgctgagaatgatggtttcagctcatccatgtccctacaaa
ggacattaaactcatctttttatggctccatagttccatgggtgtatatatgccacattttcttaatccagctcatcattgttgacatttgttggttc
caagctcttctattgtgaatagtgctgcaataaacatacgtgtgcatgtgtctttatagcagcatgattataatcctttgggtatatacccagtaatg
ggatggctgggtcaaacggtatttctagttctagatccctgaggaattgccacactgacttcacaatggttgaaactagtttacagtcaccaaca
gtgtaaaagtggtcctatttctccacatcctctcagcacctgttgttctgacttttaattgattgccattctaaactggtgtgagttggtatctcattgt
ggttttgatttgcatttctctgatggccagtgatgatgacatttttcatgtgtctttggctgcataaatgtctcttttgagaagtgctgttcatatcc
ttcaccacctgttgatgggtgtttgtttttctctgttaagtttgttgagttctttagattctggatattagcccttgcagatgagaagtttcaga
aattttctccattctgtaggttgcctgttcactctgatggtagtttctttgtctgtgcagaagctcttactttaatgagatccatttgcattttggct
tttgttgcattgtctttgtgttttagacatgaagtccttgccatgcctatgtcctgaatggtaggttgcctaggttttctctaggattttatggttttag
gtctaaattaagtccttaactctatcttgaattaattttgtataaggtgtaaggaaggatccagtttcagctttctacatatggctagccagtttcca
gcaccattttataaatagggaatcggttcccggttctgttttgcaggtttgtcaaatgagatagttgtagatatgcggcggtatttctgagggct

[0636]

- 102 -

[0638]

서열번호: 276
유전자: OPA1
인트론: GRCh38/hg38:chr3:193618937 내지 193626091

인트론 서열:

gtaaagtgtaaaagagaattgttcgatgtaggtagctcttgaaagatttttaaaagttttactctcttggaagattttaaaatgataacatctgagaagcaa
atacaaaaaacatccaagtagagataatctgtaataatcttagtgcaaaagtaacaaaggtattacgtggcagttctggaaatataaattgagaagccattt
ctttcacatatgtccagtgaaacattagtttcgaggggtgtccccaagaaagagttgtgttgtaagtgtgtgggggagaaaaggctcgtttagaca
aggcaagcggactcttttcttccctaggacctctcatactgtaataatactatgcgcattgtgaattccaaggagtc aaagcatacagtgtttcc
caaattatttatcaacagaaacccctttgtctcatggaacgtcgtataggagctagatttcactttggggaaactagaaagggaataggaattgggtta
ttaggaaataaataatccctgataattgatagtttaacaaagttatgtatgggggttattatggtatgttattttcaacacataattcattaacaaaatcca
tatgaaagttataggagaattgtcaggtagaataacatactttgtttgtattataatactcatatatttacctgacgttttctgagttctactttttca
ttcttttggaaattgtgaaataaactgattccttgaaagttttttctaataataacctgataatagattatagaaaaaattatgtatgaatgttttaacat
tcatgtaataatggaacatgtaattttatactggaggttattatagttttaatacatcaaaagaaataatgtttatttttgggaagcagaaagagaataaatt
tctatgaataggttttcatctcttctgttctcaactttgaacttttatactccaaatttaattatatttcaaaagattttttctttgaccttttaattttat
cttttgagaaaaaattgatgtcaaaatgtatgtacgtgtattttgtcttttgatttgatctttttgacctcttttgacattattttaaccaaggac
actcttgattgtctatgctactcgggggaaaaaaaataagtagaaattagcctaatagtttgtggttattttgagtgaaggcccttagcccttaaggca
attaatttactgtggagagaaagctaatactaatggggagaaggagcctttgttagcaggtgtggtatgtgtctttgagtgacaagatttctgt
gccagattggttaggagaagctgtgtgtctgtcttctctcttagtgcctaggatcactgtggtgaatgaaaaacctgtctcagggcctgactcaga
taattcccttaaaaaccggtctaaggctcatagatgaataatcagtaattgaacagaagctctgcaatagaaaagagccagataaattattttggaa
atttaattatatttacagattttattttacagtagacatggaattaaattttattacattatgttctaatttactcttgctgttttgattgtctgtttgacata
tacctgtccttgtaaactatttcccttttaacttttctcaattatagtgcttattttcccattaaagacttaccattttttttaactattgtttacacata
ctgaatctagagttgtaattaagctactttcattactgtgtaagtcaaaattatagcaaatgctactataaaaattactatccaaaaatgtgtctcaagc
cccaactgatgtttcaaaattctgttataataatctgcagcattgtgttgcaaaagcttggtcttactgtgatgcttgagaatgatgagtcactcag
ctaaactgagtgattttgagactgtgtacaaattgatgttgaaatgtaagcatgcaaaagagagaccttagcttagcagtaaccttttgaaatcact
ctgacatcaagtttgaaaatgtgggcaataatcagaggtgtaagggtgccaggcttttagctgaatactttttaactggttcagtcgagggtga
aagccccagattttaaacagatattagaatttgaagcagtc aagattatgtttaatgtgttcagggttgaacaaagtttctggctagacttctactag
aaatgtaaaagtgcatgtgaatcagctttttaaaaaagtaataataaattgaaaaaacatttctacaactagaactaaagaaaagatttgcctttcta
aggaaaacacatctggagaaagtgctggcaactagcagaacagttaggaccattcagaatacactgaagtgaaagtgacggggagctgagggg

aacacagatagttgacttcagtcagacagaataaacatgatgaaccgataacctgtgattccagcctggggttactactggagttttaggtgtc
ctggaaagtataataccggtcttcaaaagtctacagaagcatagattccacataatgctgcacaggctaacgaattaatcaagttctttgggt
tggcctggatttatccattcagtttgggacactactgaattttatgtcatgttgatcaaaagtctgatgatgttgattaatgaacattgaaa
aaatagtaaaacaaacatttttaaccttacctactatcttgaggtatgattgacatacattaaaccaccttataaatgctcttgttaatacaa
aatttgaaaacgtatgtccactggaggaaaaagacatagccctggatgtgaactgaatattactgagactcggagacctcagaactacctgaa
gatgaatcgaagtgtcctacttttagagaattggactaatttaatttgggagtcagcagattgctgtatatcagtcacatataaccggtgacaag
accacttagttcattcccttttttagattctgtaagattattgtgtccagtgaaattgattgcaaatgagacattttatttctgtgctttgttctatcat
gtttctgattggctacatctcacagaagtaagaatattggcgattcagaaggcaacaagcacatttataattatagaaaatatttgaaggac
ttttcatggcccaaatcatgaaaagtagtagtattgttttaagtataattataaattataacattaatgttcttcttgcaacataactctcattctt
tttttttttttttttttgagacggagtcctactctgtcaccggctggagtagcagtgatcttggccactgcaacctctgctcccggttca
agcattctcctgctcagcctcccaagtagctgggattacaggtcctccaccagcctagctaatttttagtagagacagggttca
ccaggttggccaggatggtctgtatcttgacctcatggtccgtccacctctgctcccaaggttgggattacaggcgtgagccaccagca
gtctgattcttaattttatagttatgtgtacctccccagctgaagtatctttttttcccgctgtttagtgttactcatctttatagcatagctc
aattgtcactctcatgaagccttccataacottttagctccatttaattatattctctgagtgtttaaacacttgccatataaacactatttacttggc
ttacattcttactatctaatacggccatttctgttactaaatcttttctcagagcacctgggtagtcttctgtcttagtaaaatcagttgattgattaa
cggtagtagtagaggctgattaaagtaataaatctgggtgatgccaacaaattttgggtccctcaatttttgcctcattacctgcaaattctcct
ggccttcatatttggcaaccattgaggagaaacaggctgtaaaagtagtcatgtactgtatattctgaattggaattagcagagttgcttaagtag
gactgtctttctgggatttcttatgcaacaaataatgtagtaactggaaatccaagttcaagacactggcagattcgatgtcttttgggaccctg
gcttcatagatgatgccttctccttatatccttcatagcaaaagggccaggcagctctggccttttttgaaggccaataactccagaaacctc
atgacctcatcacctcccaaggccccacctctcaatactatcacattgtgaggctaggtttcaacatagaattgtgggagacaaaattcagac
catagtataatattcaagattacttaaacctcttctacccaaactcattaaacttttaggttagcacagtagtttcttattgattttggtttctggagtatta
ctaattttctgtatctgtattataaataaaaaaacaggactttgtacgtgaatgagactgagataagggaagctgattcagagatggagatttaa
aaaaagagagatgagagattgagatctgcagtgtaaaactgacaatagccaggagtcaggagatattaagagactatcatctgtgattgtta
gattatttattgtattataaatactactgtattttatataattatatacattgttttaaaatttttaccatttcttgaaagaaaatgtctaaagctgg
gaaaaatatttggaaaatgtggtttgtacatctgaggagtgatcttgcacagtaggtgcatagatttctcctctcctgttccacatggccttagc

[0641]

ttagaggctgtgtggccatcacttggtatttaggtaagactggcgacaaaatcaaagacaggtaaccttggtataagtgtagtatcatgtaata
gctttctatgtctaattctgttttcttctacttttcaggaggtcaatttcagttcatttcaactatctttacataaatagtgttttagtaacaggcatgga
aggaaagagacatgtccctagagtgtttcttgaaatctaatagatgattggagatttaccatgcagttgtgtatataacagcagtgaaatcgag
aggaaattttaagctgtaaaaaaagcattgtgtgctttagacgcgagtgagaaatgtggaatggctgatccaaagggaatgagttatctca
attgattaatcacagtcagttacagattgaactcttcttctactcttgccttctcactattgctctgactagtcttaagaaagaaatgtggaata
tttctcacggctttgggattttataaattagaataactagtggtatgtaaatcacgcaggtacactactgtataaaccacataggaaagccttcttta
agggaattgtttgagaaatttgaaacttggtataattgataaaggattgtgataaatgatcaaatgaaagaaaataatcaggttacttctttct
gcttgataaagcaataattttttaaggtaaaaattatgagaatgatgaggatagtagttagcattgtctttctttgataggttgttaatgatcataa
aactgatttttaagacatgtcttttataactattttatactgtgtatctggaacaaatattgaatttcatttgcattgtggaagaaatcaactggt
ttaaccttgattataaataaataccactttcatttattgtctaatctggcaatgaacacagcctaatagtatcaaaactaacagaataaaaattctc
caagttatccagacttaagacactttctaattatataaaataaaatattttgggcagtcatttttaactctgaaactatttaaaactcctaattaga
atatcttaataataccccattttctctttttttataacttggtaaaaattgagtcattgtttccagaaacgctgttcttaaacaaatggttacctc
cttcattagaactttacttttttaggatttctaattaagaaacattaggctgttaacattgtcaaatcttggtggtcttcttccacgtttttgaggtcg
attatctaagaggccatcagttataaagctatgcaggaaatgacatcatgccacatgtgaatatcctgtattaaaaattgtatcaatatactattta
taattatgaagtgaatgaatttttagaaatagaaaagggtattttgtgcataggtccaaactgtgtttgttttcatttcagaatttcataataactata
ttgtctccatcttaattgtgtttttatagcactttgttttagtaatttgcattgcttggtgtattctcagaggctgtttctattaatgtgtcaaaaca
gctcataaaaagtgaaattcggtcagactagttattgatattatataatgaatcaaaacaaactgaaacattatcttttaatttaataaagaaccc
caaattttatcaaatgtatgcaaaggcacatagaatataatgacttaataatgacaaacttttaacttgatgatggaacactgttcctagggaacttta
cttgaaataaatgaaatcaagaaaaataacttaagataataatttaataagtaagtaagctattatgacttcaatcagtcctgagagaatc
atggttgagaattagaataatttagaccagtaagatcaactgttataaaaaaaataatcagttttttccatatttttatatctggatcatt
ttatttagcactattatgactttcttttcaacttttaactatgctgtttttttctgagacatctgatttactgaggaggaaatggaatgcggt
acagagcccaagggtatgacggctttaaatgagtttcatttctgttttaagttaacctccctccctagcttacaatctgttctttgttgaccccttg
tttaacattattctctcccaatttctctctctcattgtgaactcgtggcag

서열번호: 277

유전자: OPA1

[0642]

엑손: GRCh38/hg38:chr3 193626092 내지 193626202 엑손 서열: GGTCTGCTTGGTGAGCTCATTCTCTTACAACAACAAATTCAAGAGCATGAAGAGGAAGCGCGCAGAGCCGCTGGCCAATATAGCACGAGCTATGCCAACAGAAAGCGCAAG
서열번호: 278 유전자: <i>OPA1</i> 인트론: GRCh38/hg38:chr3 193626203 내지 193631611 인트론 서열: gtgatggatgggttaagggggctaccgatacattcacactaatcagccatttctgccaagatcatgtcacctcaatctgttcattggactccaaatac aagaaattaattgacaaagtgaataataaaagatgcatcatataaataatgtaactttctggagtggttagtataggtaaagccaaaagaaaca aattcaagcagaggaaatttggttctgaaaattaggttgctgtagggtccctgtattatacttagaacaataattaggaaatttctgtttatgtggtcca gttattgagtcacccaaagtgttaggcattctactacactgtctccccaaagttttatttctaaaatgaaaagcattgctgtatgaccagttta cactaaagaataacatttatttattgttttagctaaagtatatggacagggaacattcatattctgtagaagaaattttagctttgggcaaaag catgtattcttatacactttgacaaactcattgctacattttcacattaatcaaagtcagcacaataaattttaccttggaccacggagggttt gaacactggaaattgataaattctggttgctaaagaacaagttctaataaaagcttaagtgtataccaataatgtggctgttggtgcaatcagcag gtccgtaaaaatgatgtttatggttaggtaatcccaacggagatcccaagttcatgtttggaagagactttgggtcaaagtgaatcagtg taatgaatttaaattatactctgagatcttgaaatcagctaattatgttaccttattagctcagaaaagtttgaagttatatacaaatgctagttag gaaaaagattcagtcagtgaattctgtacattctactatttaaatcaaccaatattatagattatgatttagtgagtaattctgtggctaaccttat ctcatttgggtggttagtacttcagagtagctaccatagtttcatttatgttttcagcatcacttccctggttttctcaattccatggctgtggaatcaa ttcatatgtatatttagcttcggtagcaaaaacatagctagaaaagaaagaaagtgagtttccctacctggttaaattaagtcgatgtttaagcc aaggaggacttctttgaatggtactttaacaatccctgttctgtatactgtgaatatatcatttaaatagcctaataaattggatgcttaggctgagcc acctatactttagttttatggaagaaggagaggagcaagtagttcttatatgttacttagaaaataagaatgtagctgtattacacattgttct taagttttttctgaagacaacttgaaatgagtcoccataggcctgctatttaacattctaagatatgacttaagggttaatgatgagctttgaaatctgac aattcaagagatatccataatgaatactgattctttctacattgctgaaagctaattgttcattttaagcctacttttagtagcctttattggccttaga gatgttattcctcttctgatattatgggttatctgtttaaccctttatctccctttcccgatttgtaaattagagactggcaagactttttacccctga

[0643]

gtagagcaccacacatggctgtttctgccacactgtagttaccttgagggaagtaaatgggactttaaaagcaattatgctctttatagtga
attatccctcttactatcccgaaagactgttacctacaatatccctccactctttccctctgtagttactatagagatgactttcggttcttactgccc
ataatgatcaaaatcctaattcatgagatttttcatctcaggcatgtgaggttacttgatgcataaaacgcaagtaacttttggtttttaattgt
ttttctctcttattcttgaagctcaagtagatcatcttttgatgcttattagtagcaactaataaatttccctgtatctctcagcaaaagaactc
aagcagagacagaagattagaactaccattggtagtttgcctctatggatattgacacacatagaaattttacaatgaccttttatatagtatt
tcagaatttcagaatggcctcaatgccttaataggaagaaacttgaaatttttaattagggttggttttgaggagctagtaagggttttctct
ttcagctttagctgtttctcggaggattccgctctttctccatcagtttcatagccctgggaattgtagaaaagctctggtttcaagaccattgatc
catttctgtcagggtgagttttaaattattcatgatgcaacaataattgaacaacaggacatgaactgttctgttgtaagggtgaattttatc
agtaagcacatcaaaataaaatatacccaattgctagtttaagacctagagtgacagattgaaatagcttggttattctcttaagaaaatata
aaaattatcatctcatcaatcttaattgtttgtttataaactaataatgttttatattgtttcctaggaaatattaggtctaatttttactttaccaagct
gtcttttatttactctttttgagacggagtttgcctgttgcttaggctagagtgacagtggtcactatctcagctcactgcgacctctgcctccg
ggttcaagcagattctcctcctcagctgtcccgagtagctgggattacaggcactgcccactacaccaggctaaattttgatttttagtagagcggg
gtttcttcatgttggtcaggctggtctcgaaactccgacctcaggtgatccgctcctcggcctccagagtgctgggattacaggcatgagcc
accgcacctggccagctgtcttttaataacattatgatttaattgtgatgttccattaactaagcggagaggaaacatgctggtaaacattgtgtg
agttattcattgtaccagaaggcaaatgatacattttatcctaaaattcaaatataaacatcttaacactgtgtatcattaaatactactaatctag
cataaataattatatttaggcggggcaggtgctcagcctgtaatccagcactttgggaggtgaggtgggcagatcacgaggtcaggag
atcgagaccatctcgtctaacatggtgaaccccatctctactaaaatacaaaaaaattagctgggtgtgctggcgggacacctgtagcca
gctacttgggaggtgagcaggagaatggcggtgaccccgaggcagagctccagcctggcgactcctcctcaaaaaaaagaaaaa
gaaattatattgtaattatctactaaccttatatcatttttaacttttatataactttttattttaccaaattaagttaaccttttagcccttggttat
taaacatcctaacttttttgaattgtattgttttaagtattgccccagatgtcaagtaattgttgattttctataataatttaggatatattgcatga
agtcagttagattacatttaaaactaaacaaatttatactaatacagtttatacatttcatactaattagctacagttggataaatatttaaggaa
aaagtaaatcaagtaacctttcaaatgaattggaaataaatccacataacaatttttatgaccacactattacagtgtagggcatgccaatga
tcataatgtgaattatgtatttctcattggcttcaagattctgttcttagtttggtggctcctcctcaactgtgctcctcagattttaggcgact
gtttataattctgtccatcctgcataaacacacagtcaaaatgaaaaaagcttctatcagcagatctgtgctgtgtacagaaatgggaaaa
caattgaagttgcatatctttttctaatccagatcgttttggagctatttaggcatacgcttttaaggaaaaaagaaaaaagagtgtaaccttt

[0644]

gtttctaacaagggtgttatctatattattgaaataaaaaattggggatagttatgacaaagtatttagaaataggaaataaatcttaaaataacttt
catagcatggacaagacttaataatgtctacctcaataagcaaatcatttaaaaaattttcatgtatatttctgcatgatgtgttgattgcttaaat
aaccatgaatgaagatcaacaaggatttaaatgaagaataatgagtttaactatttctcctgtgaaataagttcatatttacaagtttgatttc
agaaattagacaattttttaaggctgggatgacaactctgcctcttccaagaagtcacagcagttatgtgaattcatcataaatcacatca
ttttattatatttgtattataattgtattgtactctttaaaacgtttataaaaataaaattgtttttatattttatagaattattagcattaataca
atttgaagtgtttacacafacctgtgattttttttttatattgaaataattttagttgctttacttggtcttattgctatggatgcattctctgtgt
tacgagttagcagatcttcttggaaactgaatttaaaagcaagcatttggctccacttaactctgaaaatgcaactgttcttgcatttattacat
aattcgctacttattggtacagaaatggatatacaaaaatatttcttataagatacactgtgaccaatgagcttttaaatagctgaatcagtaa
catgtatttgcattttcaaacacatttctgagggatcagtgctttatttccccaaatctgaatccctatgcttagtacaacaacttctgaa
gaatttagtaaccatattgtgtatcttctgttttctaaactgttctcataagaaatgactagaatagcaacagggaatgattgccttttaaggtttt
tgtttctcaatataaaattttgtgaaccatttttattgataaatacaggtatttttcttaaatcacttgattttaaattactttgattaaatagcata
taaagtcagttgttttaactctcaactattcaaaaaaatttaactgtgtacattctgtataaacctaattctattcaactaaaatttttaaacatt
tag

서열번호: 279

유전자: *OPA1*

NMD 엑손: GRCh38/hg38:chr3 193628509 내지 193628616

NMD 엑손 서열:

CTTTAGCTTGTTTCTGCGGAGGATCCGCTCTTTCTCCATCAGTTTCATAGCCCTGGAATTGTAGA
AAAGCTCTGGTTCAAGACCATTGATATCCATTTCTGTCAAG

[0645]

[0646]

실시예 2: 사이클로헥시미드 처리를 통한 NMD 엑손의 확인.

[0647]

DMSO-처리된 또는 플루마이신 또는 사이클로헥시미드-처리된 인간 세포로부터 세포질 RNA 및 엑손에서 프라이머

를 사용한 RT-PCR 분석을 사용하여 NMD-유도 엑손에 상응하는 밴드의 존재를 확인했다. 생성물의 동정은 시퀀싱에 의해 확인되었다. 밴드의 밀도계 분석을 수행하여 전체 전사체의 NMD 엑손 함입 퍼센트를 계산했다. NMD를 억제하기 위해 사이클로헥시미드 또는 퓨로마이신으로 세포의 처리는 세포질 분획에서 NMD-유도 엑손에 상응하는 생성물의 증가를 야기할 수 있다. 도 4는 각각 사이클로헥시미드 또는 퓨로마이신 처리를 사용하여 *OPAI* 유전자 전사체에서 예시적인 NMD 엑손의 확인을 도시한다.

실시예 3: NMD 엑손 영역 ASO 워크.

3' 스플라이스 부위인, NMD 엑손을 가로질러, 5' 스플라이스 부위를 가로질러 3' 스플라이스 부위의 바로 업스트림, 및 PS 백본인, 2'-MOE ASO를 사용하여 5' 스플라이스 부위의 다운스트림인 NMD 엑손 영역 표적화 서열에 대해 ASO 워크를 수행하였다. ASO는 한 번에 5 뉴클레오티드를 이동함에 의해 이들 영역을 커버하도록 설계되었다. 도 5는 예시적인 *OPAI* NMD 엑손 영역에 대한 ASO 워크를 도시한다.

실시예 4: RT-PCR에 의해 평가된 NMD 엑손 영역 ASO 워크..

ASO 워크 서열을 RT-PCR에 의해 평가하였다. HEK293 세포는 처리된 대조군 ASO(Ctrl) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같이 *OPAI* NMD 엑손 영역을 표적화하는 2'-MOE ASO로 리포펙타민 RNAiMax를 사용하여 형질감염시켰다. *OPAI* mRNA에 상응하는 생성물을 정량화하고 RPL32 내부 대조군에 대해 정규화하고 대조군에 대한 배수-변화를 플롯팅하였다. 도 6은 예시적인 NMD 엑손 영역을 따라 다양한 예시적인 ASO 워크의 TaqMan qPCR을 통한 평가를 도시한다. *OPAI* mRNA의 양의 측정은 사이클로헥시미드의 부재에서 80nM의 예시적인 ASO로 처리한 24시간 후에 엑손 7 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브를 사용하는 Taqman qPCR에 의해 HEK293 세포로 수행하였다.

실시예 5: RT-qPCR에 의해 평가된 NMD 엑손 영역 ASO 마이크로워크.

ASO 마이크로워크 서열(엑손 7x에 걸쳐)을 RT-PCR에 의해 평가하였다. HEK293 세포는 처리된 대조군 ASO(Ctrl) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같이 *OPAI* NMD 엑손 영역을 표적화하는 2'-MOE ASO로 리포펙타민 RNAiMax를 사용하여 형질감염시켰다. NMD 엑손 함입 및 전장에 해당하는 생성물을 정량화하고 NMD 엑손 함입 백분율을 플롯팅하였다. 도 7은 예시적인 NMD 엑손 영역을 따른 다양한 예시적인 ASO 워크의 평가를 도시한다. *OPAI* mRNA의 양의 측정은 사이클로헥시미드의 부재에서 80nM의 예시적인 ASO로 형질감염 24시간 후에 엑손 7 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브를 사용하여 Taqman qPCR에 의해 HEK293 세포로 수행하였다(도 7의 상부 패널). qPCR 증폭 결과를 RPL32로 정규화하고 대조군에 대한 배수 변화로 플롯팅했다. 엑손 7x 함입의 측정은 엑손 7 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브를 사용하여 RT-PCR을 기반으로 하는 엑손 7x 함입을 정량함에 의해 수행하였다(도 7의 하단 패널).

실시예 6: CXH-처리된 세포에서 선택된 ASO의 용량-의존적 효과.

PAGE는 모의-처리(Sham, RNAiMAX 단독) 또는 RNAiMAX 형질감염에 의한 마우스 또는 인간 세포에서 30nM, 80nM 및 200nM 농도에서 NMD 엑손을 표적화하는 2'-MOE ASO로 처리의 SYBR-세이프-염색된 RT-PCR 생성물을 나타내기 위해 사용될 수 있다. NMD 엑손 함입 및 전장에 해당하는 생성물을 정량화하고 NMD 엑손 함입 백분율을 플롯팅할 수 있다. 전장 생성물은 또한 HPRT 내부 대조군에 대해 정규화될 수 있고 Sham에 대한 배수-변화를 플롯팅할 수 있다.

실시예 7: 선택된 ASO의 유리체내(IVT) 주사.

10mM 농도에서 PBS-주입(1 μ L)(-) 또는 ASO 또는 Cep290(음성 대조군 ASO; Gerard et al, *Mol. Ther. Nuc. Ac.*, 2015) 2'-MOE ASO-주입(1 μ L)(+)으로부터 마우스의 SYBR-세이프-염색된 RT-PCR 생성물의 PAGE. NMD 엑손 함입 및 전장에 상응하는 생성물이 (정량화되고 NMD 엑손 함입 퍼센트가 플롯팅될 수 있음 전장 생성물은 GAPDH 내부 대조군에 대해 정규화될 수 있고 PBS-주입에 대한 ASO-주입의 배수-변화가 플롯팅될 수 있다.

실시예 8: 선택된 ASO의 뇌실내(ICV) 주사.

주입되지 않은(-, ASO 대조군 없음) 또는 300 μ g의 Cep290(음성 대조군 ASO; Gerard et al, *Mol. Ther. Nuc. Ac.*, 2015), 2'-MOE ASO 주입된 뇌로부터 마우스의 SYBR-세이프-염색된 RT-PCR 생성물의 PAGE. NMD 엑손 함입 및 전장에 상응하는 생성물이 정량화될 수 있고 NMD 엑손 함입 퍼센트가 플롯팅될 수 있다. Taqman PCR은 NMD 엑손 접합에 걸쳐있는 2개의 서로 다른 프로브를 사용하여 수행될 수 있고 생성물은 GAPDH 내부 대조군에 대해 정규화될 수 있고 Cep290-주입된 뇌에 대한 ASO-주입의 배수-변화가 플롯팅될 수 있다.

실시예 9: *OPAI* 비-생산적인 스플라이싱 이벤트 식별 및 검증.

신규한 넌센스 매개된 붕괴(NMD) 엑손 함입 이벤트(엑손 X)가, 도 1c에 도식화된 바와 같이 NMD에 의해 분해된

비-생산적인 mRNA 전사체를 초래하는 조기 종결 코돈(PTC)의 도입을 야기하는 *OPA1* 유전자에서 확인되었다. NMD는 번역-의존적 과정이기 때문에 단백질 합성 억제제 사이클로헥시미드(CHX)를 사용하여 이벤트의 실제 풍부함을 평가했다. 도 8은 CHX 용량이 증가함에 따라 HEK293 세포에서 NMD 엑손을 함유하는 *OPA1* 전사체에서 증가를 나타낸다. 다른 안구 세포주도 NMD 엑손(ARPE-19, Y79)의 존재에 대해 검증되었다.

[0662] 실시예 10: *OPA1* NMD 이벤트는 영장류의 눈에서 보존된다.

[0663] 도 9a는 우안(OD) 및 좌안(OS)에 대한 출생후 데이터 P93(3개월) 및 출생후 일 P942(2.6년)에서 클로로세부스 사바에우스(녹색 원숭이)의 눈의 후방 분절로부터의 역전사 PCR 데이터를 나타낸다. 도 9b는 3개월 및 2.6세(N=1/나이)에서의 NMD 엑손 풍부함의 정량화를 나타낸다. 데이터는 각 동물에 대한 우안 및 좌안 값의 평균을 나타낸다. NMD가 조직에서 활성으로 추정되는 경우 이벤트의 풍부함은 생체내에서 더 높을 수 있다.

[0664] 실시예 11: *OPA1* 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 시험관내에서 비-생산적인 스플라이싱을 감소시키고 생산적인 *OPA1* mRNA 수준을 증가시킨다.

[0665] 예시적인 안티센스 올리고머(ASO)를 형질감염제로서 리포펙타민 RNAiMax를 사용하여 HEK293 세포에 80nM 용량으로 형질감염시켰다. NMD 엑손에 대한 효과를 평가하기 위해, 형질감염 21시간 후에 세포를 CHX(50 µg/ml, 3시간)로 처리하였다. RNA는 도 10a에 도시된 바와 같이 엑손 7 및 엑손 8에 걸쳐있는 프로브를 사용하여 RT-PCR을 위해 분리되었고 도 10b에 정량화되어 있다. 생산적인 *OPA1* mRNA 발현의 수준을 평가하기 위해, 비-사이클로헥시미드 처리된 세포를 엑손 23 및 엑손 24에 걸쳐있는 프로브를 사용하여 Taqman qPCR에 사용하였고, *OPA1*의 mRNA 발현을 도 11에 도시된 바와 같이 RPL32로 정규화하였다. 화살표는 비-생산적인 스플라이싱을 줄이고 *OPA1* mRNA 발현을 최소 20% 증가시키는 ASO를 강조표시한다. 이들 중 ASO-14는 *OPA1* mRNA에서 최고 증가를 생성한다(30%).

[0666] 실시예 12: ASO-14는 시험관내에서 용량-의존적 방식으로 비-생산적인 *OPA1* mRNA를 감소시키고 *OPA1* 발현을 증가시킨다.

[0667] HEK293 세포를 상이한 용량의 ASO-14 또는 비-표적화(NT) ASO로 형질감염시켰다. RNA를 형질감염 24시간 후에 분리하고 실시예 11에서와 유사하게 비-생산적인 *OPA1* mRNA(도 12a) 및 *OPA1* mRNA 발현(도 12b)에 대한 영향에 대해 분석하였다. 단백질 분석을 위해, 세포를 형질감염 48시간 후 RIPA 완충액으로 용리시키고 웨스턴 블롯을 도 12c에 도시된 바와 같이 *OPA1* 및 β-액틴을 표적화하는 항체로 조사하였다. 다중 밴드는 *OPA1*의 상이한 이소폼에 해당한다. 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균을 나타낸다(* "NO ASO" 그룹과 비교한 일원 ANOVA에 의한 P<0.05). 비-표적화 ASO는 비관련된 유전자를 표적화한다.

[0668] 실시예 13: ASO-14는 *OPA1* 반수체불충분(*OPA1*+/-) 세포주에서 *OPA1* 발현을 증가시킨다.

[0669] *OPA1* 반수체불충분(*OPA1*+/-) HEK293 세포를 CRISPR-Cas9 유전자 편집을 사용하여 생성하였다. ADOA 환자 세포와 유사하게, *OPA1*+/- HEK293 세포는 *OPA1*+/+ 세포에서 관찰된 것의 대략적으로 50% mRNA 및 단백질 수준을 나타낸다(도 13a). *OPA1*+/- HEK293 세포를 도 13b에 나타난 바와 같이 상이한 용량의 ASO-14로 형질감염시키고 전체 단백질을 형질감염 72시간 후에 분리하였다. 웨스턴 블롯은 *OPA1* 및 β-튜불린을 표적화하는 항체로 조사되었으며, 대표적인 블롯은 도 13b에 도시되어 있고 2개의 독립적인 실험의 정량화가 도 13c에 도시되어 있다(* "No ASO" 그룹과 비교하여 일원 ANOVA에 의한 P<0.05). ASO-14는 *OPA1*+/- HEK293 세포에서 *OPA1* 단백질을 50% 증가시키며, 이는 야생형 수준의 75%로 해석된다.

[0670] 실시예 14: 예시적인 *OPA1* ASO는 유리체강내 주사에 이어 비-생산적 스플라이싱을 감소시키고 야생형 토끼 망막에서 *OPA1* 발현을 증가시킨다.

[0671] 암컷 뉴질랜드 백색(NZW) 성체 토끼에게 비히클, 비-표적화(NT) 또는 시험, 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 동물을 15일 후 안락사시켜 망막 조직을 얻었다. 도 14a는 연구 설계의 개요를 나타낸다(*토끼에서 유리체 부피를 1.5mL로 가정하여 계산된 유리체에서 최종 농도). 도 14b는 생산적 및 비-생산적 *OPA1* mRNA 및 단백질의 수준을 나타내고, 도 14c는 이 데이터의 정량화를 나타낸다(* 비히클 그룹과 비교한 일원 ANOVA에 의한 P<0.05). OD: 오쿨러스 텍스트루스(우안), OS: 오쿨러스 시니스터(좌안).

[0672] 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 유리체내 주사 후 최대 28일 동안 야생형 토끼에서 내약성이 우수한 것이 또한 밝혀졌다.

[0673] 실시예 15: ASO-14는 *OPA1* mRNA 전사체에서 엑손 7 및 엑손 7x 둘 모두의 합입을 조절한다.

- [0674] HEK293 세포는 사이클로헥시미드의 존재 또는 부재에서 상이한 용량의 ASO-14로 또는 무 ASO로 형질감염되었다. RNA는 형질감염 24시간 후에 단리되었고 실시예 11에서와 유사하게 *OPA1* mRNA 스플라이싱 및 *OPA1* mRNA 발현에 대한 영향에 대해 분석되었다. 도 16a는 엑손 7과 8에 걸쳐있는 프로브를 사용한 RT-PCR 반응의 PCR 생성물의 겔 이미지를 나타낸다. 도면에 도시된 바와 같이 ASO-14의 용량은 1nM, 5nM에서 20nM으로 증가하여, 엑손 7과 8 사이에 엑손 7x를 갖는 전사체의 양("7+7x+8")은 엑손 7과 8 사이의 엑손 7x가 없는 전사체의 상대적으로 안정적인 양("7+8")과 비교하여 점차적으로 감소했다. 도 16b는 프로브의 상이한 쌍을 사용하여 qPCR 반응에 의해 정량화된 다양한 *OPA1* mRNA 전사체의 상대적인 양을 요약하는 플롯을 나타낸다: "Ex6-8", 엑손 6 및 8에 걸쳐있는 프로브; "Ex7-8", 엑손 7 및 8에 걸쳐있는 프로브; 및 "Ex23-24", 엑손 23 및 24에 걸쳐있는 프로브. 결과는 내부 대조군으로 RPL32에 대해 정규화되었다. 도 16c는 사이클로헥시미드의 부재에서 처리된 HEK293 세포로부터의 RNA 추출물의 시퀀싱에 기초한 다양한 *OPA1* mRNA 전사체의 정량화를 요약한 차트를 나타낸다. 도면에서 제시된 바와 같이 ASO-14는 *OPA1* 엑손 7x 함입에서 감소, *OPA1* Ex6-8 전사체에서 증가(엑손 6과 엑손 8이 나란히 있어서 엑손 7과 엑손 7x를 결하는 전사체), *OPA1* Ex7-8 전사체에서 약간의 감소 또는 변화 없음(엑손 7과 엑손 8이 나란히 있어서 엑손 7x를 결하는 전사체)을 유도하는 것으로 나타났다
- [0675] 실시예 16: 예시적인 *OPA1* 안티센스 올리고머는 *OPA1* mRNA 전사체에서 엑손 7, 엑손 7x, 또는 둘 모두의 함입을 조절한다.
- [0676] HEK293 세포를 상이한 예시적인 *OPA1* 변형된 2'MOE-PS(2' 메톡시에틸 및 포스포로티오에이트) ASO로 형질감염시켰다. HEK 293 세포의 각 웰(약 100,000 세포/웰)을 사이클로헥시미드의 부재에서 0.9 μ L의 Lipofectamine® RNAiMax의 존재에서 80nM 최종 농도에서 예시적인 ASO로 처리하였다. 형질감염 24시간 후에 세포를 수확하고 RNA를 단리하고 실시예 11에서와 유사하게 *OPA1* mRNA 스플라이싱 및 *OPA1* mRNA 발현에 대한 영향에 대해 분석하였다. 도 17a는 엑손 6 및 8에 걸쳐있는 프로브를 사용한 RT-PCR 반응으로부터의 PCR 생성물의 겔 이미지를 나타내고, 도 17b는 엑손 6, 7, 및 8을 나란히 갖는 전사체("6-7-8")의 양의, "6-7-8" 전사체 및 엑손 6 및 8을 나란히 갖는 전사체("6-8")의 총량에 대한 상대비를 요약한 플롯이다. 도면에 나타난 바와 같이, ASO-19, ASO-20, ASO-21, ASO-22와 같은 특정 ASO는 "6-7-8" 전사체의 상대적인 양의 증가를 유도하여 성숙 *OPA1* mRNA 전사체에서 엑손 7의 함입에서 증가를 제시한다. ASO-23, ASO-24, ASO-25, ASO-26, ASO-28, ASO-29, ASO-30, ASO-31, ASO-32, ASO-33, ASO-34, ASO-35, ASO-36, ASO-37 및 ASO-38과 같은 일부 ASO는 대조적으로 "6-7-8" 전사체의 상대적인 양에서 감소를 유도하여 성숙 *OPA1* mRNA 전사체에 엑손 7의 함입에서 감소를 시사한다. 도 17c 및 17d는 각각 엑손 6 및 8을 갖는 *OPA1* 전사체("Ex6-8") 및 엑손 7 및 8을 갖는 *OPA1* 전사체("Ex7-8")에 대한 qPCR 반응(상부 플롯)에 대한 Ct 값 및 그의 상대적인 양의 정량화(하부 플롯)을 나타낸다. ASO-29, ASO20, ASO-21 및 ASO-22로 처리된 세포는 "Ex6-8" 전사체의 감소된 양과 "Ex7-8" 전사체의 증가된 양을 보여주었으며, 이들 ASO가 *OPA1* 성숙 mRNA 전사체에 엑손 7의 함입을 촉진한다는 제안과 일치한다. ASO-23, ASO-24, ASO-25, ASO-26, ASO-28, ASO-29, ASO-30, ASO-31, ASO-32, ASO-33, ASO-34, ASO-35, ASO-36, ASO-37 및 ASO-38로 처리된 세포는 "Ex6-8" 전사체의 양에서 증가 및 "Ex7-8" 전사체의 양에서 감소를 보여주었으며, 이들 ASO가 *OPA1* 성숙 mRNA 전사체로부터 엑손 7의 배제를 촉진한다는 제안과 일치한다.
- [0677] 실시예 17: 예시적인 *OPA1* 안티센스 올리고머는 *OPA1* mRNA 전사체에서 엑손 7, 엑손 7x, 또는 둘 모두의 함입을 조절하고 *OPA1* 단백질의 발현 수준을 조절한다.
- [0678] HEK293 세포를 상이한 예시적인 *OPA1* 변형된 2'MOE-PS(2' 메톡시에틸 및 포스포로티오에이트) ASO로 형질감염시켰다. HEK 293 세포의 각 웰(약 50,000 세포/웰)은 0.9 μ L의 Lipofectamine® RNAiMax의 존재에서 80nM 최종 농도에서 예시적인 ASO로 처리되었다. 여기에서 세포는 *OPA1* mRNA 및 단백질 발현에 대한 ASO의 효과를 테스트하기 위해 형질감염 72시간 후에 수확되었다. 세포를 mRNA 분석을 위해 수확하기 이전에 3시간 동안 사이클로헥시미드(50 μ g/mL)로 처리하였다. 도 18a는 엑손 6, 8에 걸쳐있는 프로브를 사용한 RT-PCR 반응의 PCR 생성물의 겔 이미지를 나타낸다. 도면에 도시된 바와 같이 ASO-14는 엑손 6, 7, 7x, 8이 나란히 있는 전사체("6-7-7x-8")의 양에서 감소를 유도하였다. ASO-32, ASO-38 및 ASO-39는 "6-7-8" 전사체의 양에서 상당한 감소 및 "6-7-7x-8" 전사체의 양에서 약간의 감소를 유도한 반면, ASO-40은 "6-7-8" 전사체의 양에서 증가를 유도했다. 이들 데이터는 ASO-14가 *OPA1* mRNA 전사체로부터 엑손 7x의 배제를 촉진하고, ASO-32, ASO-38 및 ASO-39가 *OPA1* mRNA 전사체로부터 엑손 7의 배제를 촉진하고, 또한 *OPA1* mRNA 전사체로부터 엑손 7x의 배제를 촉진한다는 것을 시사한다. 대조적으로, 데이터는 ASO-40이 *OPA1* mRNA 전사체로부터 엑손 7의 함입을 촉진함을 시사한다.
- [0679] 도 18b는 상이한 ASO 또는 무 ASO(대조군)로 처리 후 세포에서 *OPA1* 단백질에 대한 항체 및 β -튜불린 단백질에 대한 항체를 사용한 웨스턴 블롯의 이미지뿐만 아니라 동일한 블롯의 폰소 염색 이미지를 나타낸다. 도 18b는 또한 β -튜불린 또는 폰소 염색 강도의 양에 대해 정규화된 바와 같이 상이한 처리 조건 하에 *OPA1* 단백질의 양

을 요약하는 플롯을 나타낸다. 데이터는 ASO-14, ASO-32, ASO-38 및 ASO-39가 모두 OPA1 단백질 발현에서 증가를 유도할 수 있는 반면 ASO-40은 OPA1 단백질의 발현 수준을 유의하게 변화시키지 않을 수 있음을 시사한다.

[0680] ASO-32 및 ASO-38의 용량 반응이 또한 ASO-14와 함께 시험되었다. ASO 처리, 세포 수확 및 RNA 단리와 분석은 이 실시예에서 위의 실험과 유사하게 수행되었다. HEK293 세포의 각 웰(약 50,000 세포/웰)을 20nM 또는 80nM의 ASO-14, ASO-32, ASO-38, 또는 무 ASO로 처리하였다. **도 18c**는 엑손 6 및 8에 걸쳐있는 프로브를 사용한 RT-PCR 반응으로부터의 생성물의 겔 이미지를 나타낸다. **도 18d**는 엑손 및 8에 걸쳐있는 프로브("Ex6-8"), 엑손 7 및 8에 걸쳐있는 프로브("Ex7-8"), 및 엑손 23 및 24에 걸쳐있는 프로브("Ex23-24")를 사용한 상이한 실험 조건 하에서의 반응에 대한 qPCR Ct 값의 정량화를 나타내고, **도 18e**는 상응하는 전사체의 상대적인 양의 정량화를 나타낸다. 데이터는 ASO-32 및 ASO-38이 성숙 OPA1 mRNA 전사체로부터 엑손 7의 배제를 촉진한다는 일관된 관찰을 나타낸다. **도 18f**는 ASO-14, ASO-32 또는 ASO-38의 처리 후 OPA1 발현 수준에 대한 데이터를 나타낸다. 일관되게, ASO-32와 ASO-38은 OPA1 단백질 수준을 증가시켰다.

[0681] **실시예 18: RT-qPCR에 의해 평가된 ASO 마이크로워크.**

[0682] 한 실험에서, **표 7**에 나열된 서열을 갖는 ASO를 테스트하기 위해 마이크로워크를 수행했다. 간단히 말해서, 웰당 약 30,000 HEK293 세포를 72시간 동안 **표 7**에 나열된 20개 예시적인 ASO 중 하나(자유 선택) 20 μM으로 체조적으로 처리했다. 처리 후, 분석을 위해 세포를 수확하였다. RT-PCR 반응을 엑손 7 또는 엑손 7x 함입 및 전장에 상응하는 생성물에 대해 수행했다.

[0683] **도 19a-20b**는 **표 7**에 열거된 18-mer(ASO-41 내지 ASO-48로 명명됨) 중 일부로의 실험으로부터 데이터를 입증한다. **도 19a-19b**는 각각 엑손 6 및 8을 갖는 OPA1 전사체("Ex6-8") 및 각각 엑손 7 및 8을 갖는 OPA1 전사체("Ex7-8")에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯) 및 상대량의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 나타낸다. **도 19c**는 엑손 23 및 24를 갖는 OPA1 전사체("Ex23-24")에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯) 및 상대량의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 나타내고 **도 19d**는 장입 대조군으로서 RPL32 전사체에 대한 Ct 값을 나타낸다. 이들 데이터는 ASO-41에서 ASO-47로 처리된 세포가 모두 "Ex6-8" 전사체의 증가된 양과 "Ex7-8" 전사체의 감소된 양을 보여주었음을 입증하며, 이는 이들 ASO가 OPA1 전사체에서 엑손 7의 배제를 촉진함을 시사한다. 엑손 7 함입에 대해 이들 분석을 받은 세포에는 사이클로헥시미드를 적용하지 않았다. **도 20a**는 엑손 7x 및 8을 갖는 OPA1 전사체("Ex7x-8")에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯) 및 상대량의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 나타내고 **도 20b**는 장입 대조군으로서 RPL32 전사체에 대한 Ct 값을 나타낸다. 이들 데이터는 ASO-41에서 ASO-44로 처리된 세포가 모두 "Ex7x-8" 전사체의 감소된 양을 보여주었음을 입증하며, 이는 이들 ASO가 OPA1 전사체에서 엑손 7x의 배제를 촉진함을 시사한다. 사이클로헥시미드는 엑손 7x 함입에 대한 이들 분석을 위해 세포에 적용되었다.

[0684] **도 21a-22c**는 **표 7**에 열거된 16-mer(ASO-49 내지 ASO-60으로 명명됨) 중 일부로의 실험으로부터 데이터를 입증한다. **도 21a-21b**는 각각 엑손 6 및 8을 갖는 OPA1 전사체("Ex6-8") 및 엑손 7 및 8을 갖는 OPA1 전사체("Ex7-8")에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯) 및 상대량의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 나타낸다. **도 21c**는 엑손 23 및 24를 갖는 OPA1 전사체("Ex23-24")에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯) 및 상대량의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 나타내고 **도 21d**는 RPL32 전사체에 대한 Ct 값을 나타낸다. 이들 데이터는 ASO-49 내지 ASO-60으로 처리된 세포가 모두 "Ex6-8" 전사체의 증가된 양과 "Ex7-8" 전사체의 감소된 양을 보여주었음을 입증하며, 이는 이들 ASO가 OPA1 전사체에서 엑손 7의 배제를 촉진함을 시사한다. 엑손 7 함입에 대해 이들 분석을 받은 세포에는 사이클로헥시미드를 적용하지 않았다. **도 22a**는 엑손 7x 및 8을 갖는 OPA1 전사체("Ex7x-8")에 대한 qPCR 반응에 대한 Ct 값(상부 플롯) 및 상대량의 정량화(하부 플롯; RPL32 qPCR 생성물의 Ct 값으로 정규화됨)를 나타내고 **도 22c**는 장입 대조군으로서 RPL32 전사체에 대한 Ct 값을 나타낸다. 이들 데이터는 ASO-49에서 ASO-56으로 처리된 세포가 모두 "Ex7x-8" 전사체의 감소된 양을 보여주었음을 입증하며, 이는 이들 ASO가 OPA1 전사체에서 엑손 7x의 배제를 촉진함을 시사한다. 사이클로헥시미드는 엑손 7x 함입에 대한 이들 분석을 위해 세포에 적용되었다.

[0685] 마이크로워크 분석에서 상기 테스트된 ASO 중 선택된 ASO와의 형질감염 용량 반응 관계를 평가하기 위해 또 다른 실험이 수행되었다. 간단히 말해서, 웰당 100,000 HEK293 세포를 24시간 동안 0.45 μL 리포펙타민과 함께 예시적인 ASO의 1, 3, 10, 또는 30nM으로 형질감염시켰다. 상기과 같이 qPCR 분석을 위해 이후에 세포를 수확하였다. **도 23a-23b**는 예시적인 ASO인, ASO-14, 38, 41, 42, 43, 44, 49, 51, 52, 및 53의 형질감염 농도에 대한 상이한 OPA1 전사체의 상대적인 양의 용량 반응 곡선을 묘사하는 플롯을 나타낸다. 플롯은 ASO-38, 41, 42, 43,

44, 49, 51, 52 또는 53과 같은 ASO로 처리된 세포에서 일반적인 경향으로, 예시적인 ASO의 농도가 증가함에 따라, 엑손 6 및 8을 갖는 *OPA1* 전사체("6-8")의 양이 증가되는 반면 엑손 7 및 8을 갖는 *OPA1* 전사체("7-8") 및 엑손 7x 및 8을 갖는 *OPA1* 전사체("7x-8")의 양이 감소되었음을 나타낸다. 대조적으로, ASO-14로 처리된 세포에서, "7x-8"은 감소하고 "6-8" 전사체는 증가했지만 "7-8" 전사체는 유의하게 변화하지 않았다. 이들 데이터는 ASO-38, 41, 42, 43, 44, 49, 51, 52 및 53이 모두 엑손 7 및 엑손 7x 둘 모두의 배제를 촉진할 수 있는 반면 ASO-14는 엑손 7x의 배제를 촉진할 수 있음을 시사한다.

표 5. 예시적인 *OPA1* ASO 서열

서열번호:	서열 (5'-3')	동등물 GRCh38/hg38: chr3	
		올리고 시작	올리고 말단
6	AGGCCATTCTGAAATTCT	193628406	193628423
7	CATTGAGGCCATTCTGAA	193628411	193628428
8	TAAGGCATTGAGGCCATT	193628416	193628433
9	CCTATTAAGGCATTGAGG	193628421	193628438
10	TTCTTCCTATTAAAGGCAT	193628426	193628443
11	AGTATTTCTTCCTATTAA	193628431	193628448
12	TTTCAAGTATTTCTTCCT	193628436	193628453
13	AAAAATTTCAGTATTTTC	193628441	193628458
14	AATTTAAAAATTCAAGT	193628446	193628463
15	GCCCTAATTTAAAAATTT	193628451	193628468
16	ACCAAGCCCTAATTTAAA	193628456	193628473
17	ACAAAACCAAGCCCTAAT	193628461	193628478
18	TCCTCACAAAACCAAGCC	193628466	193628483
19	CTAGCTCCTCACAAAACC	193628471	193628488
20	CTTTACTAGCTCCTCACA	193628476	193628493
21	AAAACCTTTACTAGCTCC	193628481	193628498
22	AGAGAAAAACCTTTACTA	193628486	193628503
23	CTGAAAGAGAAAAACCTT	193628491	193628508
24	AAGCTGAAAGAGAAAAAC	193628494	193628511
25	CTAAAGCTGAAAGAGAAA	193628497	193628514
26	AAGCTAAAGCTGAAAGAG	193628500	193628517
27	AACAAGCTAAAGCTGAAA	193628503	193628520
28	AGAAACAAGCTAAAGCTG	193628506	193628523
29	CGCAGAAACAAGCTAAAG	193628509	193628526
30	TCCTCCGCAGAAACAAGC	193628514	193628531
31	CGGAATCCTCCGCAGAAA	193628519	193628536
32	AAGAGCGGAATCCTCCGC	193628524	193628541
33	GGAGAAAGAGCGGAATCC	193628529	193628546
34	CTGATGGAGAAAGAGCGG	193628534	193628551

35	TGAAACTGATGGAGAAAG	193628539	193628556
36	GGCTATGAACTGATGGA	193628544	193628561
37	TCCAGGGCTATGAACTG	193628549	193628566
38	ACAATTCCAGGGCTATGA	193628554	193628571
39	TTTCTACAATTCCAGGGC	193628559	193628576
40	GAGCTTTTCTACAATTOC	193628564	193628581
41	AACCAGAGCTTTTCTACA	193628569	193628586
42	CTTGAAACCAGAGCTTTT	193628574	193628591
43	ATGGTCTTGAAACCAGAG	193628579	193628596
44	TATCAATGGTCTTGAAAC	193628584	193628601
45	ATGGATATCAATGGTCTT	193628589	193628606
46	CAGAAATGGATATCAATG	193628594	193628611
47	CCTGACAGAAATGGATAT	193628599	193628616
48	CACCCTGACAGAAATGGA	193628602	193628619
49	ACTCACCTGACAGAAAT	193628605	193628622
50	AAAACTCACCCTGACAGA	193628608	193628625
51	TTTAAAACTCACCTGAC	193628611	193628628
52	AAATTTAAAACTCACCT	193628614	193628631
53	AATAAATTTAAAACTCAC	193628617	193628634
54	CATGAAATAAATTTAAAA	193628622	193628639
55	TGCATCATGAAATAAATT	193628627	193628644
56	TTGTTTGCATCATGAAAT	193628632	193628649
57	ATATATTGTTTGCATCAT	193628637	193628654
58	GTTCAATATATTGTTTGC	193628642	193628659
59	CTGTTGTTCAATATATTG	193628647	193628664
60	ATGTCCTGTTGTTCAATA	193628652	193628669
61	AGTTCATGTCCTGTTGTT	193628657	193628674

[0688]

62	GAACAAGTTCATGTCCTG	193628662	193628679
63	AACAAGAACAAAGTTCATG	193628667	193628684
64	CTTACAACAAGAACAAAGT	193628672	193628689
65	AGCCACTTACAACAAGAA	193628677	193628694
66	AATTCAGCCACTTACAAC	193628682	193628699
67	GATAAAATTCAGCCACTT	193628687	193628704
68	TTACTGATAAAATTCAGC	193628692	193628709
69	GTGCTTTACTGATAAAAT	193628697	193628714
70	TTGATGTGCTTTACTGAT	193628702	193628719
71	TGGAGAAAGAGCGGAATC	193628530	193628547
72	ATGGAGAAAGAGCGGAAT	193628531	193628548
73	GATGGAGAAAGAGCGGAA	193628532	193628549
74	TGATGGAGAAAGAGCGGA	193628533	193628550
75	ACTGATGGAGAAAGAGCG	193628535	193628552
76	AACTGATGGAGAAAGAGC	193628536	193628553
77	AAACTGATGGAGAAAGAG	193628537	193628554
78	GAAACTGATGGAGAAAGA	193628538	193628555
79	ATGAAACTGATGGAGAAA	193628540	193628557
80	TATGAAACTGATGGAGAA	193628541	193628558
81	CTATGAAACTGATGGAGA	193628542	193628559
82	GCTATGAAACTGATGGAG	193628543	193628560
83	GGGCTATGAAACTGATGG	193628545	193628562
84	AGGGCTATGAAACTGATG	193628546	193628563
85	CAGGGCTATGAAACTGAT	193628547	193628564
86	CCAGGGCTATGAAACTGA	193628548	193628565
87	CTGATGGAGAAAGAGCGGAATC	193628530	193628551
88	CTGATGGAGAAAGAGCGGAA	193628532	193628551

[0689]

89	AACTGATGGAGAAAGAGCGGAA	193628532	193628553
90	AACTGATGGAGAAAGAGCGG	193628534	193628553
91	GAAACTGATGGAGAAAGAGCGG	193628534	193628555
92	GGCTATGAAACTGATGGAGAAA	193628540	193628561
93	GGCTATGAAACTGATGGAGA	193628542	193628561
94	AGGGCTATGAAACTGATGGAGA	193628542	193628563
95	AGGGCTATGAAACTGATGGA	193628544	193628563
96	CCAGGGCTATGAAACTGATGGA	193628544	193628565
97	TTCTTACCCATTTAATTA	193655041	193655059
98	TGCTTCTTACCCATTTAA	193655044	193655062
99	TAATGCTTCTTACCCATT	193655047	193655065
100	AGATAATGCTTCTTACCC	193655050	193655068
101	CAGATAATGCTTCTTACC	193655051	193655069
102	CCCTTCAGATAATGCTTC	193655056	193655074
103	CTACTCCCTTCAGATAAT	193655061	193655079
104	AGCTCCTACTCCCTTCAG	193655066	193655084
105	TTCACAGCTCCTACTCCC	193655071	193655089
106	TAAAAATTCACAGCTCCTA	193655076	193655094
107	AAATCTAAAAATTCACAGC	193655081	193655099
108	GAATAAAATCTAAATTC	193655086	193655104
109	GATGGGAATAAAATCTAA	193655091	193655109
110	GCTGTGATGGGAATAAAA	193655096	193655114
111	TAGAGGCTGTGATGGGAA	193655101	193655119
112	AAAGATAGAGGCTGTGAT	193655106	193655124
113	AAAAGAAAGATAGAGGCT	193655111	193655129
114	GACCTAAAAGAAAGATAG	193655116	193655134
115	ATAAAGACCTAAAAGAAA	193655121	193655139

[0690]

116	GAGATATAAAGACCTAAA	193655126	193655144
117	GGCTGTGATGGGAATAA	193655097	193655115
118	AGGCTGTGATGGGAATAA	193655098	193655116
119	GAGGCTGTGATGGGAATA	193655099	193655117
120	AGAGGCTGTGATGGGAAT	193655100	193655118
121	ATAGAGGCTGTGATGGGA	193655102	193655120
122	GATAGAGGCTGTGATGGG	193655103	193655121
123	AGATAGAGGCTGTGATGG	193655104	193655122
124	AAGATAGAGGCTGTGATG	193655105	193655123
125	TAGAGGCTGTGATGGGAATAA	193655097	193655119
126	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAA	193655098	193655120
127	GATAGAGGCTGTGATGGGAATA	193655099	193655121
128	AGATAGAGGCTGTGATGGGAAT	193655100	193655122
129	AAGATAGAGGCTGTGATGGGAA	193655101	193655123
130	GAGGCTGTGATGGGAATAA	193655097	193655117
131	AGAGGCTGTGATGGGAATAA	193655098	193655118
132	TAGAGGCTGTGATGGGAATA	193655099	193655119
133	ATAGAGGCTGTGATGGGAAT	193655100	193655120
134	GATAGAGGCTGTGATGGGAA	193655101	193655121
135	AGATAGAGGCTGTGATGGGA	193655102	193655122
136	AAGATAGAGGCTGTGATGGG	193655103	193655123
137	CTGTGATGGGAATAA	193655097	193655113
138	GCTGTGATGGGAATAA	193655098	193655114
139	GGCTGTGATGGGAATA	193655099	193655115
140	AGGCTGTGATGGGAAT	193655100	193655116
141	GAGGCTGTGATGGGAA	193655101	193655117
142	AGAGGCTGTGATGGGA	193655102	193655118

[0691]

143	TAGAGGCTGTGATGGG	193655103	193655119
144	ATAGAGGCTGTGATGG	193655104	193655120
145	GATAGAGGCTGTGATG	193655105	193655121
146	AGATAGAGGCTGTGAT	193655106	193655122
147	AAGATAGAGGCTGTGA	193655107	193655123
148	AGGCTGTGATGTGAATA	193655099	193655116
149	AGAGGCTGTGATGTGAAT	193655101	193655118
150	TAGAGGCTGTGATGTGAA	193655102	193655119
151	GATAGAGGCTGTGATTGG	193655104	193655121
152	GGCTGTGATGTGAATA	193655100	193655115
153	GAGGCTGTGATGTGAA	193655102	193655117
154	TAGAGGCTGTGATTGG	193655104	193655119
155	ATGAAACTGATGGAGA	193628542	193628557
156	CTATGAAACTGATGGA	193628544	193628559
157	GGCTATGAAACTGATG	193628546	193628561
158	GAAACTGATGGAGA	193628542	193628555
159	ATGAAACTGATGGA	193628544	193628557
160	CTATGAAACTGATG	193628546	193628559
161	GGCTATGAAACTGA	193628548	193628561
162	TAGAGGCTGTGATGGGAATAAAAT	193655096	193655119
163	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAAAA	193655097	193655120
164	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAAAAT	193655096	193655120
165	AAAGATAGAGGCTGTGATGGGAATA	193655100	193655124
166	GGCTATGAAACTGATGGAGAA	193628541	193628561
167	GGCTATGAAACTGATGGAGAAAGA	193628538	193628561
168	AGGGCTATGAAACTGATGGAGAAAG	193628539	193628563
169	CATTTAATTAAATTATAT	193655033	193655051

[0692]

170	CCATTTAATTAAATTATA	193655034	193655052
171	CCCATTTAATTAAATTAT	193655035	193655053
172	ACCCATTTAATTAAATTA	193655036	193655054
173	TACCCATTTAATTAAATT	193655037	193655055
174	TTACCCATTTAATTAAAT	193655038	193655056
175	CTTACCCATTTAATTAAA	193655039	193655057
176	TCTTACCCATTTAATTAA	193655040	193655058
177	GATAGAGGCTGTGATGG	193655104	193655122
178	GGCTGTGAAACTGATGGA	89481662	89481679
179	GGCTGTGAAACTGATGGAGA	89481660	89481679
180	GCTATGAAACTGATGG	193628545	193628560
181	TATGAAACTGATGG	193628545	193628558
182	GCTATGAAACTGAT	193628547	193628560
183	GCTGTGAAACTGATGGAGAA	89481659	89481678
184	GGGCTGTGAAACTGATGGAG	89481661	89481680
185	TGTGAAACTGATGGAGAA	89481659	89481676
186	CTGTGAAACTGATGGAGA	89481660	89481677
187	GCTGTGAAACTGATGGAG	89481661	89481678
188	GGGCTGTGAAACTGATGG	89481663	89481680
189	TGAAACTGATGGAGAA	89481659	89481674
190	GTGAAACTGATGGAGA	89481660	89481675
191	TGTGAAACTGATGGAG	89481661	89481676
192	CTGTGAAACTGATGGA	89481662	89481677
193	GCTGTGAAACTGATGG	89481663	89481678
194	GGCTGTGAAACTGATG	89481664	89481679
195	GGGCTGTGAAACTGAT	89481665	89481680
196	CGGTCCAGGAATGAC	193593285	193593303

[0693]

197	CCGGTCCAGGAATGA	193593286	193593304
198	CCCGGTCCAGGAATG	193593287	193593305
199	TCCCGGTCCAGGAAT	193593288	193593306
200	CTCCCGGTCCAGGAA	193593289	193593307
201	GCTCCCGGTCCAGGA	193593290	193593308
202	GGCTCCCGGTCCAGG	193593291	193593309
203	CGGGAGCCCCCGTGT	193593318	193593336
204	GCGGGAGCCCCCGTGT	193593319	193593337
205	CGCGGGAGCCCCCGT	193593320	193593338
206	ACGCGGGAGCCCCCG	193593321	193593339
207	CACGCGGGAGCCCCC	193593322	193593340
208	CCACGCGGGAGCCCC	193593323	193593341
209	GCCACGCGGGAGCCC	193593324	193593342
210	GGCCACGCGGGAGCC	193593325	193593343
211	CGGCCACGCGGGAGC	193593326	193593344
212	ACGGCCACGCGGGAG	193593327	193593345
213	GACGGCCACGCGGGA	193593328	193593346
214	AGACGGCCACGCGGG	193593329	193593347
215	GCTAGGGAGGGATGGTTA	193625988	193626006
216	TGTAAGCTAGGGAGGGAT	193625993	193626011
217	ACAGATGTAAGCTAGGGA	193625998	193626016
218	AAGGAACAGATGTAAGCT	193626003	193626021
219	CAACAAAGGAACAGATGT	193626008	193626026
220	GGGTGCAACAAAGGAACA	193626013	193626031
221	ACCAAGGGTGCAACAAAG	193626018	193626036
222	GTTAAACCAAGGGTGCAA	193626023	193626041
223	ATAATGTTAAACCAAGGG	193626028	193626046

[0694]

224	GGAGAATAATGTTAAACC	193626033	193626051
225	GGGGAGGAGAATAATGTT	193626038	193626056
226	AAATTGGGGAGGAGAATA	193626043	193626061
227	AGAGGAAATTGGGGAGGA	193626048	193626066
228	GGAGAAGAGGAAATTGGG	193626053	193626071
229	AATGAGGAGAAGAGGAAA	193626058	193626076
230	TTCACAATGAGGAGAAGA	193626063	193626081
231	ACGAGTTCACAATGAGGA	193626068	193626086
232	CTGCCACGAGTTCACAAT	193626073	193626091
233	AGACCCTGCCACGAGTTC	193626078	193626096
234	CAAGCAGACCCTGCCACG	193626083	193626101
235	CTCACCAAGCAGACCCCTG	193626088	193626106
236	GAGCTCACCAAGCAGACC	193626091	193626109
237	AGAATGAGCTCACCAAGC	193626096	193626114
238	GTAAGAGAATGAGCTCAC	193626101	193626119
239	TTGTTGTAAGAGAATGAG	193626106	193626124
240	ATTTGTTGTTGTAAGAGA	193626111	193626129
241	CTTGAATTTGTTGTTGTA	193626116	193626134
242	ATGCTCTTGAATTTGTTG	193626121	193626139
243	TCTTCATGCTCTTGAATT	193626126	193626144
244	CTTCCTCTTCATGCTCTT	193626131	193626149
245	GCGCGCTTCCTCTTCATG	193626136	193626154
246	GCTCTGCGCGCTTCCTCT	193626141	193626159
247	GGCCAGCGGCTCTGCGCG	193626149	193626167
248	ATATTGGCCAGCGGCTCT	193626154	193626172
249	GTGCTATATTGGCCAGCG	193626159	193626177
250	AGCTCGTGCTATATTGGC	193626164	193626182

[0695]

251	GGCATAGCTCGTGCTATA	193626169	193626187
252	TGTTGGGCATAGCTCGTG	193626174	193626192
253	GCTTCTGTTGGGCATAGC	193626179	193626197
254	CTTGCGCTTCTGTTGGGC	193626184	193626202
255	CACCTTGCGCTTCTGTTG	193626187	193626205
256	TCCATCACCTTGCGCTTC	193626192	193626210
257	AACCATCCATCACCTTGC	193626197	193626215
258	CCTTAACCATCCATCAC	193626202	193626220
259	AGCCCCCTTAAACCATCC	193626207	193626225
260	TCGGTAGCCCCCTTAAAC	193626212	193626230
261	ATGTATCGGTAGCCCCCT	193626217	193626235
262	TGTGAATGTATCGGTAGC	193626222	193626240
263	ATTAGTGTGAATGTATCG	193626227	193626245
264	GGCTGATTAGTGTGAATG	193626232	193626250
265	GAAATGGCTGATTAGTGT	193626237	193626255
266	TGGCAGAAATGGCTGATT	193626242	193626260
267	GATCTTGGCAGAAATGGC	193626247	193626265
268	GACATGATCTTGGCAGAA	193626252	193626270
269	GAGGTGACATGATCTTGG	193626257	193626275
270	AGATTGAGGTGACATGAT	193626262	193626280
271	TGAACAGATTGAGGTGAC	193626267	193626285
272	GTCCATGAACAGATTGAG	193626272	193626290
273	TTGGAGTCCATGAACAGA	193626277	193626295
274	TGTATTTGGAGTCCATGA	193626282	193626300
275	TTTCTTGTATTTGGAGTC	193626287	193626305

[0696]

[0697] 표 6. 예시적인 OPA1 ASO 서열

서열번호	영역	서열 (5'-3')	동등물: GRCh38/hg38: chr3	
			올리고 시작	올리고 말단
215	OPA1-IVS6-86	GCTAGGGAGGGATGGTTA	193625988	193626006
216	OPA1-IVS6-81	TGTAAGCTAGGGAGGGAT	193625993	193626011
217	OPA1-IVS6-76	ACAGATGTAAGCTAGGGA	193625998	193626016
218	OPA1-IVS6-71	AAGGAACAGATGTAAGCT	193626003	193626021
227	OPA1-IVS6-26	AGAGGAAATTGGGGAGGA	193626048	193626066
228	OPA1-IVS6-21	GGAGAAGAGGAAATTGGG	193626053	193626071
229	OPA1-IVS6-16	AATGAGGAGAAGAGGAAA	193626058	193626076
230	OPA1-IVS6-11	TTCACAAATGAGGAGAAGA	193626063	193626081
231	OPA1-IVS6-6	ACGAGTTCACAAATGAGGA	193626068	193626086
232	OPA1-IVS6-1	CTGCCACGAGTTCACAAT	193626073	193626091
233	OPA1-IVS6-EX7+5	AGACCCTGCCACGAGTTC	193626078	193626096
234	OPA1-IVS6-EX7+10	CAAGCAGACCOCTGCCACG	193626083	193626101
235	OPA1-IVS6-EX7+15	CTCACCAAGCAGACCCCTG	193626088	193626106
236	OPA1-EX7+1	GAGCTCACCAAGCAGACC	193626091	193626109
237	OPA1-EX7+6	AGAATGAGCTCACCAAGC	193626096	193626114
238	OPA1-EX7+11	GTAAGAGAATGAGCTCAC	193626101	193626119
239	OPA1-EX7+16	TTGTTGTAAGAGAATGAG	193626106	193626124
240	OPA1-EX7+21	ATTTGTTGTTGTAAGAGA	193626111	193626129
241	OPA1-EX7+26	CTTGAATTTGTTGTTGTA	193626116	193626134
242	OPA1-EX7+31	ATGCTCTTGAATTTGTTG	193626121	193626139
250	OPA1-EX7-21	AGCTCGTGCTATATTGGC	193626164	193626182
267	OPA1-IVS7+46	GATCTTGGCAGAAATGGC	193626247	193626265

[0698]

[0699] 표 7. 예시적인 OPA1 ASO 서열

서열번호	영역	서열 (5'-3')	동등물:	
			GRCh38/hg38: chr3	
			올리고 시작	올리고 말단
280	OPA1-EX7+27	TCTTGAATTTGTTGTTGT	193626117	193626135
281	OPA1-EX7+28	CTCTTGAATTTGTTGTTG	193626118	193626136
282	OPA1-EX7+29	GCTCTTGAATTTGTTGTT	193626119	193626137
283	OPA1-EX7+30	TGCTCTTGAATTTGTTGT	193626120	193626138
284	OPA1-EX7+32	CATGCTCTTGAATTTGTT	193626122	193626140
285	OPA1-EX7+33	TCATGCTCTTGAATTTGT	193626123	193626141
286	OPA1-EX7+34	TTCATGCTCTTGAATTTG	193626124	193626142
287	OPA1-EX7+35	CTTCATGCTCTTGAATTT	193626125	193626143
288	OPA1-EX7+26	TGAATTTGTTGTTGTA	193626116	193626132
289	OPA1-EX7+27	TTGAATTTGTTGTTGT	193626117	193626133
290	OPA1-EX7+28	CTTGAATTTGTTGTTG	193626118	193626134
291	OPA1-EX7+29	TCTTGAATTTGTTGTT	193626119	193626135
292	OPA1-EX7+30	CTCTTGAATTTGTTGT	193626120	193626136
293	OPA1-EX7+31	GCTCTTGAATTTGTTG	193626121	193626137
294	OPA1-EX7+32	TGCTCTTGAATTTGTT	193626122	193626138
295	OPA1-EX7+33	ATGCTCTTGAATTTGT	193626123	193626139
296	OPA1-EX7+34	CATGCTCTTGAATTTG	193626124	193626140
297	OPA1-EX7+35	TCATGCTCTTGAATTT	193626125	193626141
298	OPA1-EX7+36	TTCATGCTCTTGAATT	193626126	193626142
299	OPA1-EX7+37	CTTCATGCTCTTGAAT	193626127	193626143

[0700]

[0701]

실시예 19: ASO-14는 OPA1 반수체불충분 HEK293 세포주에서 ATP 상향조절을 매개한다.

[0702]

미토콘드리아의 산화적 인산화 및 해당 경로를 통해 생성된 ATP 수준을 제조사의 지침에 따라 상업적으로 이용 가능한 키트(Cat# ab83355, Abcam; USA)를 사용하여 HEK293 세포 용리물에서 측정하였다. 간단히 말해서, 약 3×10^5 OPA1+/+(야생형) 및 OPA1+/- HEK293 세포를 T-25 플라스크에 도말하고 10 μ M ASO-14로 처리했다. ATP 테스트를 위해 처리 96-시간 후 세포를 수확하고 2개 할당량의 세포 현탁액을 준비했다. 하나의 할당량을 총 ATP 수준을 측정하기 위한 ATP 형광 검정을 실행하기 위해 잔류 단백질을 제거하기 위해 상업적으로 이용 가능한 키트(Cat# ab204708, Abcam; USA)를 사용한 단백질제거를 위해 처리했다. 두 번째 할당량은 총 단백질 수준을 측정하기 위해 BCA 검정(Cat# 23225, Thermo Fisher, USA)에 사용하였다. ATP 수준을 그런 다음 측정된 총 ATP 수준을 측정된 총 단백질 수준으로 정규화함에 의해 계산했다.

[0703]

도 24a는 각 조건 하에서 측정된 ATP 수준을 요약한다. 모의 그룹에서, 미처리 OPA1+/- HEK293 세포는 미처리 OPA1+/+ HEK293 세포와 비교하여 0.79 ± 0.02 ATP 수준을 갖는 것으로 밝혀졌다. OPA1+/- HEK293 세포에서 약 20% ATP 결핍이 있었다. 대조적으로, ASO-14로 처리된 OPA1+/- HEK293 세포는 모의-처리된 OPA1+/- HEK293 세포보다 유의하게 높은 ATP 수준 0.88 ± 0.01 을 가졌고, 이는 ASO-14의 처리가 결핍을 약 50% 감소시켰음을 시사한다. 데이터는 3가지 독립적인 실험에서 수집되었다. (통계: 일반 일원 ANOVA; *** $P < 0.0001$; ** $P < 0.0080$).

[0704]

도 24b-24c는 각 조건 하에서 OPA1 단백질을 입증한다. ASO-14로 처리 또는 미처리(모의) 96시간 후, 세포를 RIPA 완충액으로 용리시키고 면역블롯 블롯을 OPA1 및 β -액틴을 표적화하는 항체로 조사하였다. 데이터는 ASO-14의 처리가 OPA1+/- 세포에서 약 18% OPA1 단백질을 상향조절함을 나타낸다. 도 24b는 면역블롯 겔 이미지를 나타낸다. 면역블롯 이미지 상의 다중 밴드는 OPA1의 다양한 이소폼을 나타낸다. 도 24c는 면역블롯 결과의 정량화를 요약한다. 미처리(모의) OPA1+/- HEK293 세포는 미처리(모의) OPA1+/+ HEK293 세포와 비교하여 $46 \pm 0.5\%$ OPA1 단백질 수준을 갖는 것으로 밝혀졌다. ASO-14로 처리된 OPA1+/+ 세포는 미처리된 OPA1+/+ 세포의 OPA1 수준 123.2 ± 1.3 을 가졌다. ASO-14로 처리된 OPA1+/- 세포는 미처리된 OPA1+/+ 세포의 OPA1 수준 $54.54 \pm 0.6\%$ 를 가졌다. 통계는 상응하는 모의로 수행했다. 일반 일원 ANOVA에 의한, *** $P < 0.0001$ 및 웰치의 t 테스트에 의한 ### $P < 0.0001$. 데이터는 3가지 기술 복제의 평균을 나타낸다.

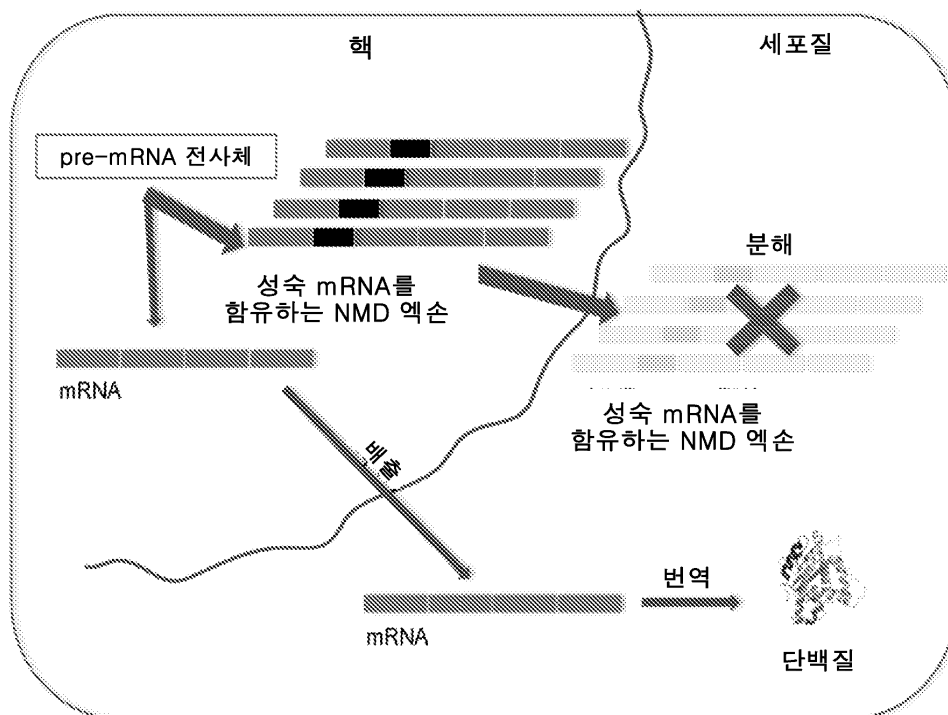
- [0705] 실시예 20: 예시적인 안티센스 올리고머는 진단된 환자로부터의 *OPA1* 돌연변이를 갖는 세포에서 *OPA1* 발현을 회복시킨다.
- [0706] 이 실시예는 상염색체 우성 시신경 위축(ADOA)으로 진단받은 환자로부터의 *OPA1* 유전자에 돌연변이가 있는 세포에서 *OPA1* mRNA 및 단백질 수준뿐만 아니라 환자 세포에서 *OPA1* mRNA 및 단백질 수준, 및 미토콘드리아의 생체 에너지에 대한 예시적인 안티센스 올리고머 ASO-14의 효과를 조사한다.
- [0707] 도 25a-25c는 *OPA1* 유전자: F34(c.1608+1delGTGAGG에서 *OPA1* 규범적 스플라이스 돌연변이); F35(c.2873_2876del에서 *OPA1* 프레임시프트 돌연변이); F36(c.635_636delAA에서 *OPA1* 프레임시프트 돌연변이)에서 반수체불충분 돌연변이를 갖는 진단된 환자로부터의 섬유아세포에서 *OPA1* 유전자의 mRNA 및 단백질 발현을 요약한다. 환자 세포에서 *OPA1* 유전자의 mRNA 발현 수준은 야생형(WT) 세포에서 mRNA 수준의 약 50% 내지 60%이고(도 25a); 환자 세포에서 *OPA1* 단백질 수준은 WT 세포에서 단백질 수준의 약 30% 내지 약 40%이다(도 25b). 도 25a-25b에서 히스토그램은 3개 독립적인 실험; WT 그룹과 비교한 일원 ANOVA(****P<.0001)의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다. 도 25c는 병든 섬유아세포에서 *OPA* 단백질 발현 수준의 대표적인 면역블롯 이미지를 나타낸다.
- [0708] 도 26a-26d는 야생형(WT) 섬유아세포 및 *OPA1* 유전자에 반수체불충분 돌연변이가 있는 진단된 환자로부터의 섬유아세포에서 *OPA1* NMD 엑손 함입, mRNA 수준 및 단백질 수준에 대한 예시적인 안티센스 올리고머인, ASO-14의 효과를 입증한다. 섬유아세포를 ASO-14(40nM)로 형질감염시키고, 형질감염 24시간 후 RNA를 단리하여 분석하였다. 비-생산적인 *OPA1* mRNA 측정을 위해 세포를 RNA 단리 이전 3시간 동안 사이클로헥시미드(50 μ g/mL)로 처리했다. 면역블롯은 *OPA1* 및 β -튜불린을 표적화하는 항체로 형질감염 72시간 후에 수행되었다. 도 26a에 도시된 바와 같이, ASO-14는 WT 세포 및 모든 병든 세포에서 비-생산적인 *OPA1* mRNA의 수준으로 측정된 NMD 엑손(엑손 7x)의 함입을 WT 세포에서 정규화된 수준의 20% 수준 미만으로 유의하게 감소시켰다. ASO-14의 처리에 의해 모든 유형의 세포에서 총 *OPA1* mRNA 수준이 증가하는 경향이 있었다(도 26b). 도 26a-26b의 히스토그램은 2-3개 독립적인 실험; 각 세포주에 대한 일원 ANOVA 대 모의(*P<.05; ***P<.001; ****P<.0001)의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다. 상응하게, *OPA1* 단백질 수준은 모든 유형의 세포에서 ASO-14의 처리에 의해 유의하게 증가하였다(도 26c-26d). 도 26c는 모든 유형의 조건 하에서 *OPA1* 단백질 및 장입 대조군 β -튜불린의 대표적인 면역블롯 이미지를 나타내고; 도 26d는 *OPA1* 단백질 수준의 통계적 요약을 나타내고, 히스토그램은 3개 독립적인 실험; 각 세포주에 대한 짝이 없는 t-테스트 대 모의(*P<.05, ** P<.01, ***< 0.001)의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.
- [0709] 도 27a-27e는 환자 섬유아세포(세포주 F35 및 F36)가 미토콘드리아의 생체에너지에서 결핍을 나타낸다는 것을 입증한다. 도 27a는 기준선 수준에서 그리고 올리고마이신, FCCP, 로테논 및 안티마이신 A로 순차적으로 켈린지될 때 WT 세포, F35 세포 및 F36 세포의 산소 소비율의 대표적인 시간 경과를 나타낸다. 환자 섬유아세포인, F35 및 F36 세포는 WT 섬유아세포와 비교하여 감소된 기초 산소 소비율(도 27b), ATP 연결된 호흡(도 27c), 최대 호흡(도 27d) 및 예비 호흡 능력(도 27e)을 갖는 것으로 밝혀졌다. 도 27b-27e에서 단위는 pmol/min/세포이며, 데이터는 야생형(WT)으로 정규화되었다. 도 27b-27e에서 히스토그램은 2개 독립적인 실험; 일원 ANOVA 대 WT(** P<.01; **** P<.0001)에서 >18 개별 측정의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.
- [0710] 도 28a-28d는 ASO-14가 F35 환자 세포주에서 미토콘드리아의 에너지를 증가시켰음을 입증한다. 도면에 나타난 바와 같이, 40nM 또는 60nM ASO-14로 처리는 용량 의존적 방식에서 F35 환자 세포의 기초 산소 소비율(도 28a), ATP 관련된 호흡(도 28b), 최대 호흡(도 28c) 및 예비 호흡 능력(도 28d)을 증가시켰다. 20nM ASO-14로의 처리는 또한 예비 호흡 용량을 상당히 증가시켰다(도 28d). 대조적으로, 비-표적화 ASO(NT ASO, 비관련된 유전자를 표적화함)는 임의의 테스트된 농도에서 매개변수를 유의하게 변경하지 않았다. 도면에서 단위는 pmol/min/세포이고; 산소 소비율(OCR)은 총 세포 수로 정규화되고 모의(무 ASO)로 플롯팅된다. 히스토그램은 최소 3개 독립적인 실험; 일원 ANOVA 대 모의(*P<.05; ***P<.001; ****P<.0001)에서 >20 개별 측정의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.
- [0711] 도 29a-29d는 ASO-14가 F36 환자 세포주에서 미토콘드리아의 에너지를 증가시켰음을 입증한다. 도면에 나타난 바와 같이, ASO-14는 또한 20nM, 40nM에서 60nM까지의 용량-의존적 방식에서 F36 환자 세포의 기초 산소 소비율(도 29a), ATP 관련된 호흡(도 29b), 최대 호흡(도 29c) 및 예비 호흡 용량(도 29d)을 증가시켰다. 대조적으로, 비-표적화 ASO는 40nM에서 매개변수를 유의하게 변경하지 않았다. 도면의 단위는 pmol/min/세포이고; 산소 소비율(OCR)은 총 세포 수로 정규화되고 모의(무 ASO)로 플롯팅된다. 히스토그램은 2-5개 독립적인 실험; 일원 ANOVA 대 모의(*P<.05; ** P<.01; *** P<.001 **** P<.0001)에서 >20 개별 측정의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.
- [0712] F35 및 F36 세포에서의 실험은 ASO-14에 의한 미토콘드리아의 생체에너지의 용량-의존적 개선이 돌연변이-비의존적임을 시사한다.

[0713] 전술한 전임상 데이터는 ADOA에서 TANGO 질환 변형 접근법을 뒷받침한다. 데이터에 의해 입증된 바와 같이, 예시적인 안티센스 올리고머인 ASO-14는 비-생산적인 엑손 함입을 감소시켰고, 3 환자 섬유아세포 세포주 모두에서 총 *OPA1* mRNA 및 단백질 발현을 증가시켰고; 증가된 ASO-14 용량은 2개 섬유아세포 세포주에서 미토콘드리아의 호흡을 증가시켰다. 데이터는 추가로 *OPA1* 단백질 발현에서 ASO 매개된 증가가 돌연변이-비의존적 방식으로 ADOA에서 변형하는 질환임을 시사한다.

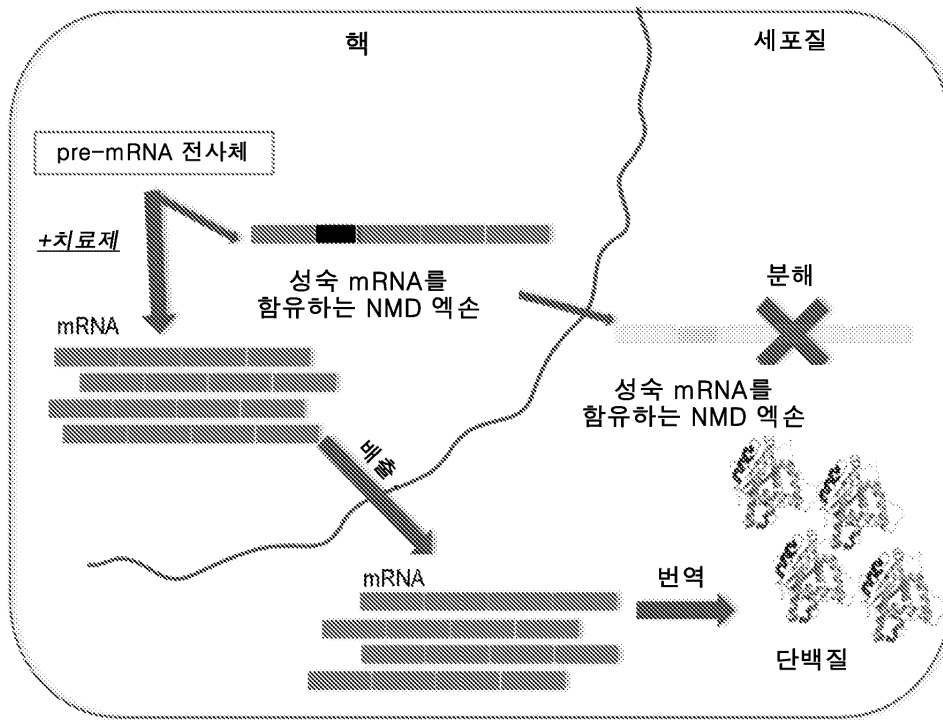
[0714] 본 개시내용의 바람직한 실시형태가 본 명세서에서 도시되고 기술되었지만, 그러한 실시형태가 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 수많은 변형, 변경 및 대체가 이제 개시내용을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 본 개시내용의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 개시내용을 실시하는데 이용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음 청구범위는 본 개시내용의 범주를 정의하고 이들 청구범위 및 그 균등물의 범주 내의 방법 및 구조가 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

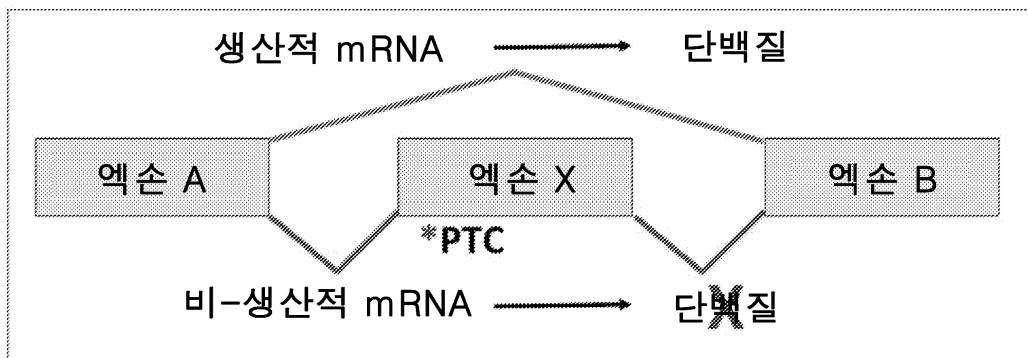
도면1a



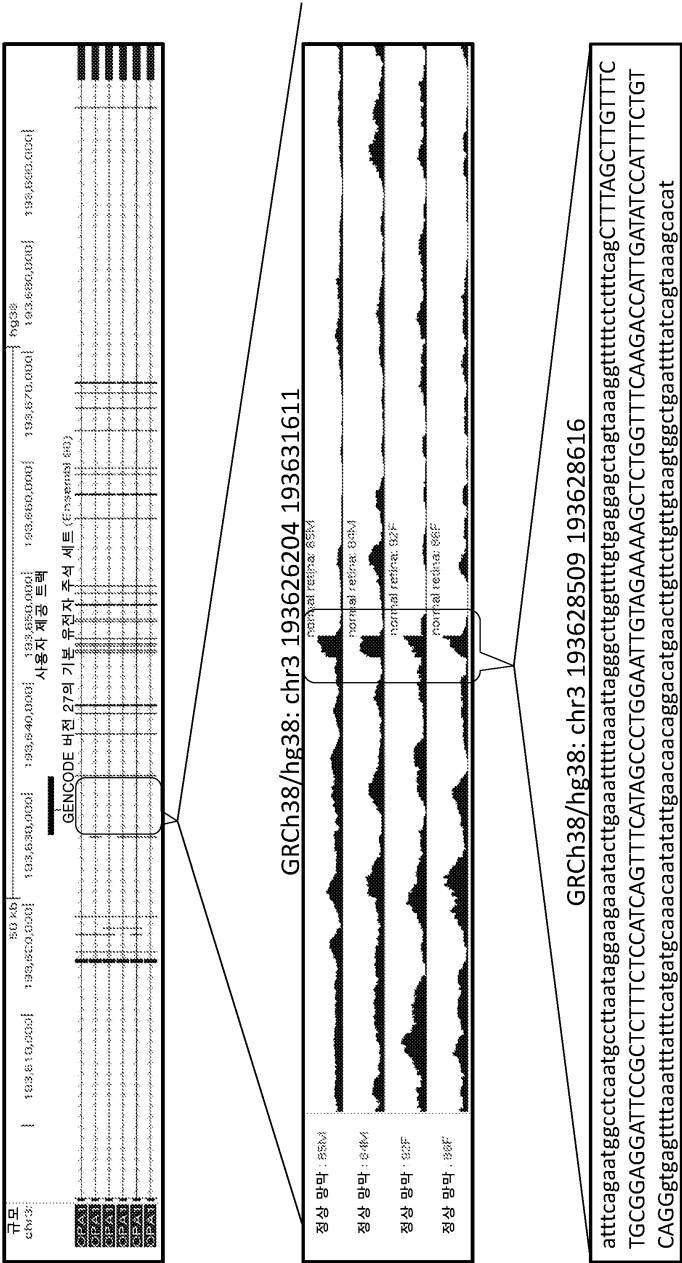
도면1b



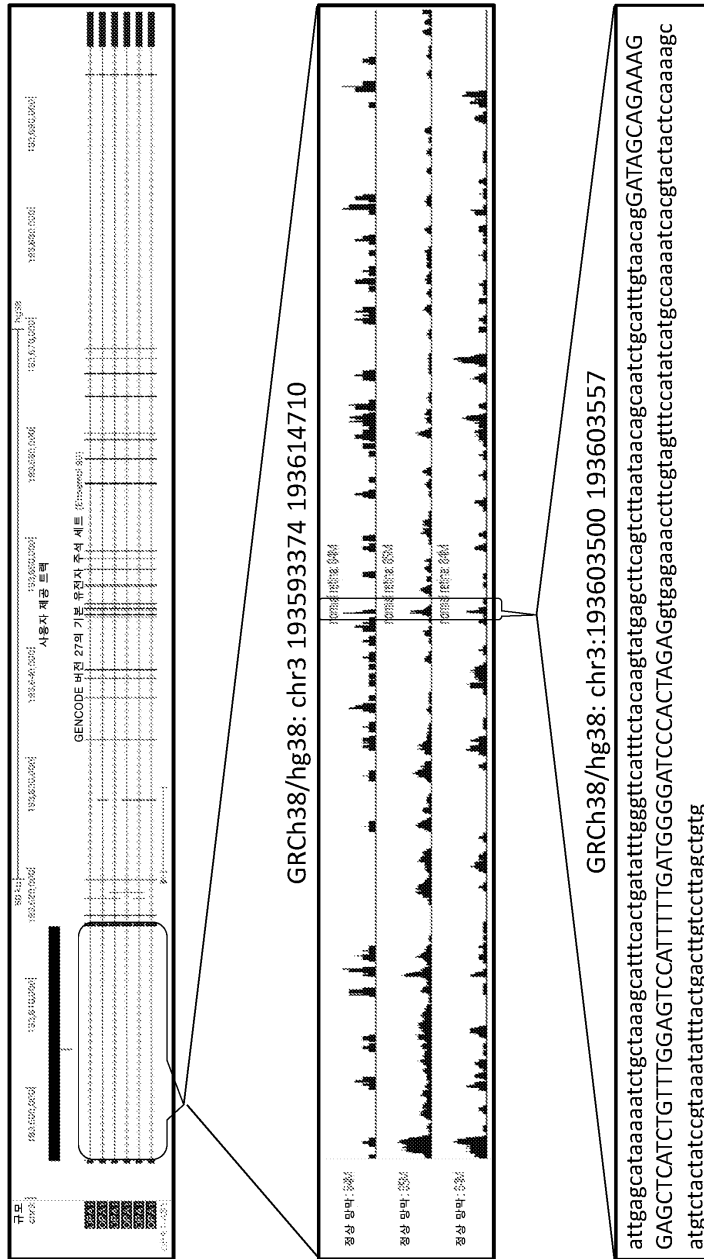
도면1c



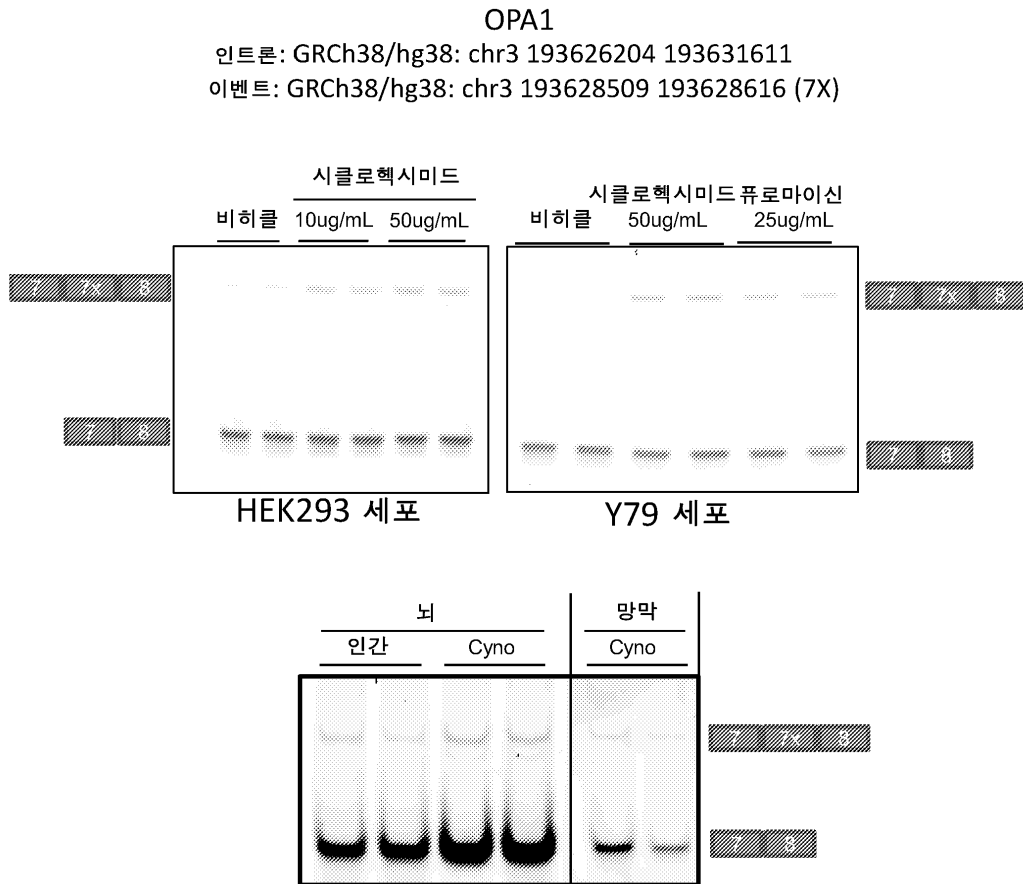
도면2



도면3



도면4



도면5

OPA1

인트론: GRCh38/hg38: chr3: 193626204 193631611

이벤트: GRCh38/hg38: chr3:193628509-193628616 (7X)

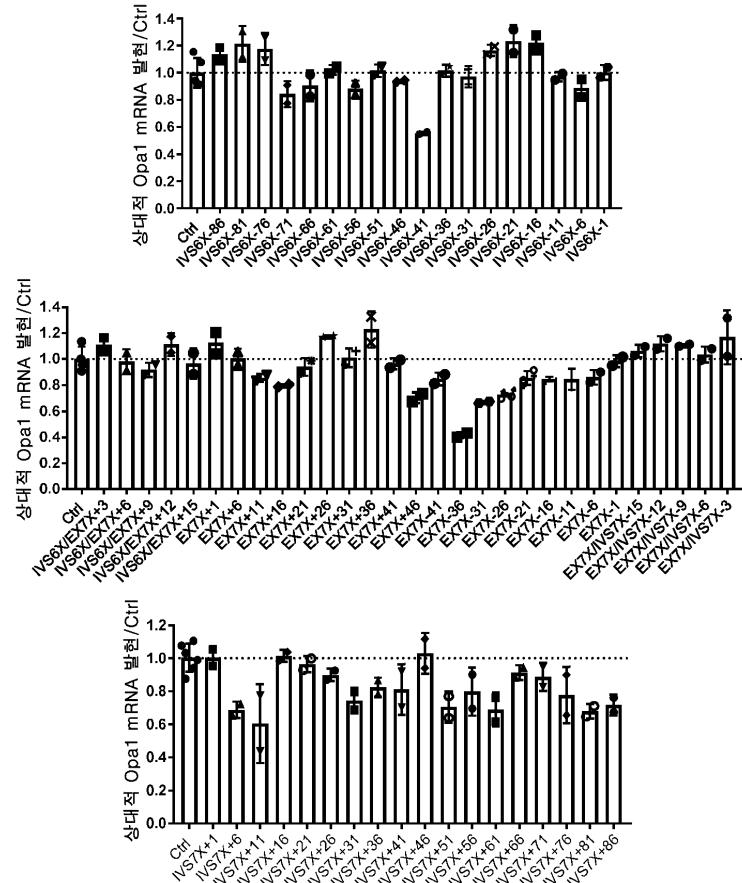
[illegible]

도면6

OPA1

인트론: GRCh38/hg38: chr3 193626204 193631611

이벤트: GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616 (7X)

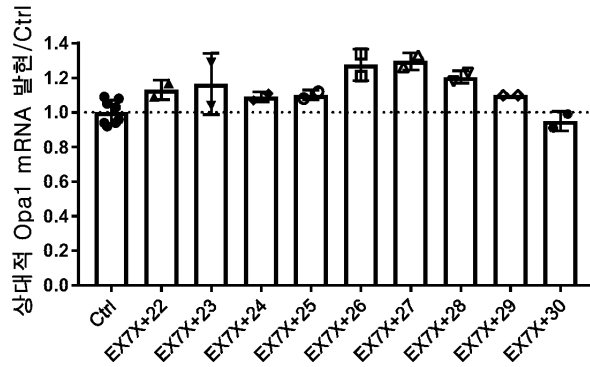


도면7

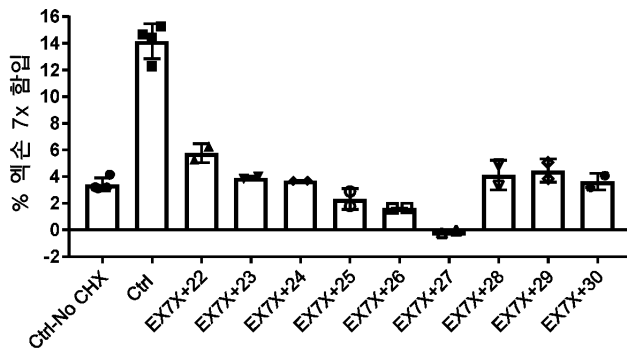
OPA1

인트론: GRCh38/hg38: chr3 193626204 193631611

이벤트: GRCh38/hg38: chr3 193628509 193628616 (7X)



n=2
Taqman qPCR
HEK293 세포
ASO: 80 nM
형질감염: 24 시간

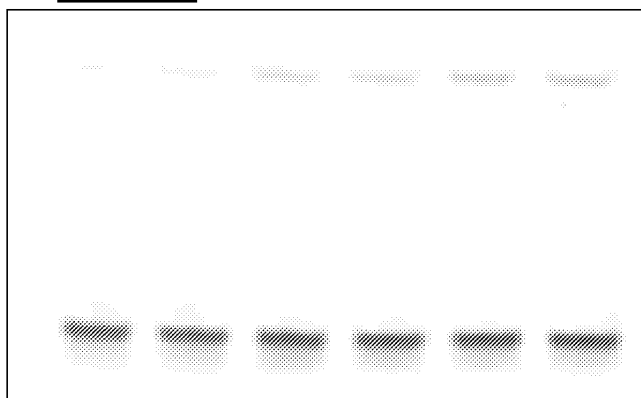


n=2
RT-PCR
HEK293 세포
ASO: 80 nM
형질감염: 24 시간

도면8

시클로헥시미드

DMSO 10ug/mL 50ug/mL

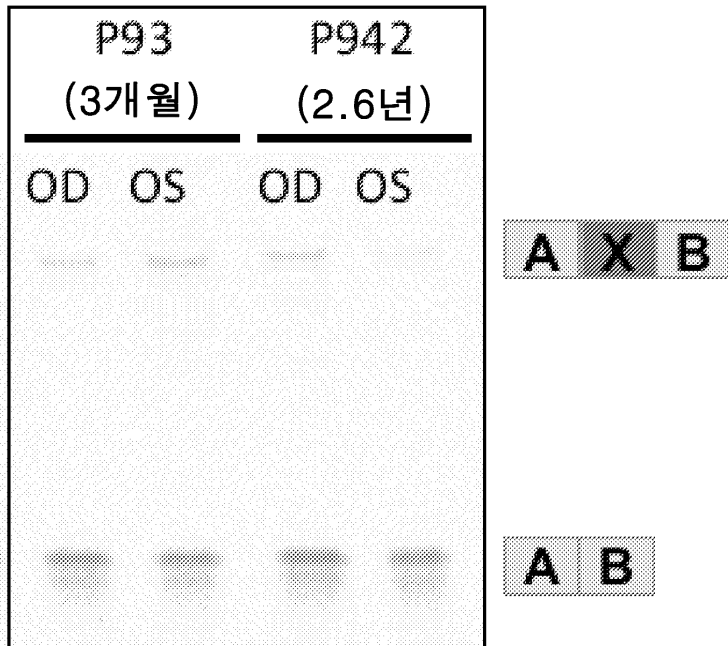


A X B

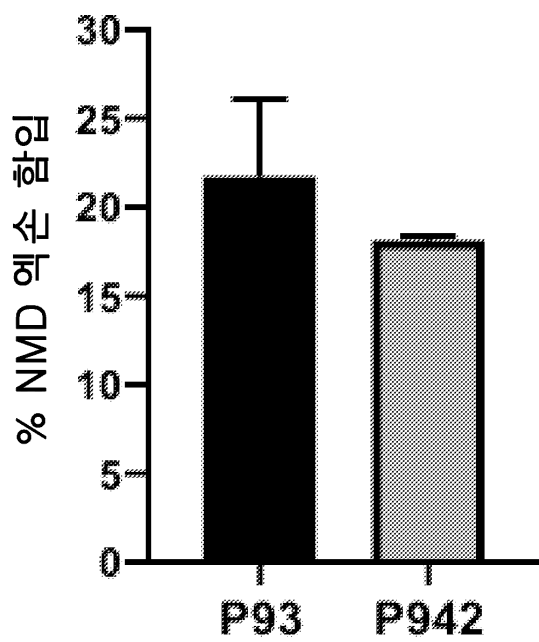
A B

HEK293 세포

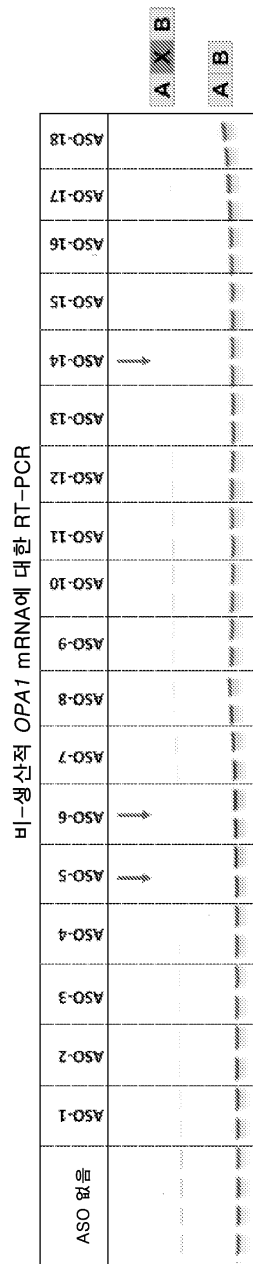
도면9a



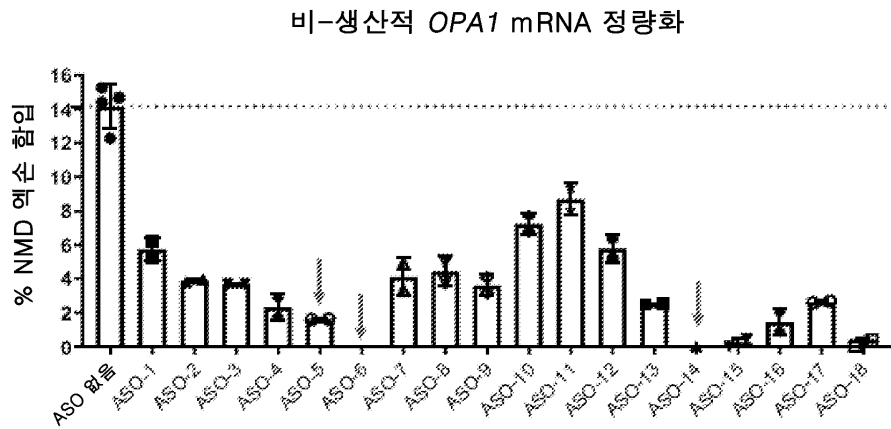
도면9b



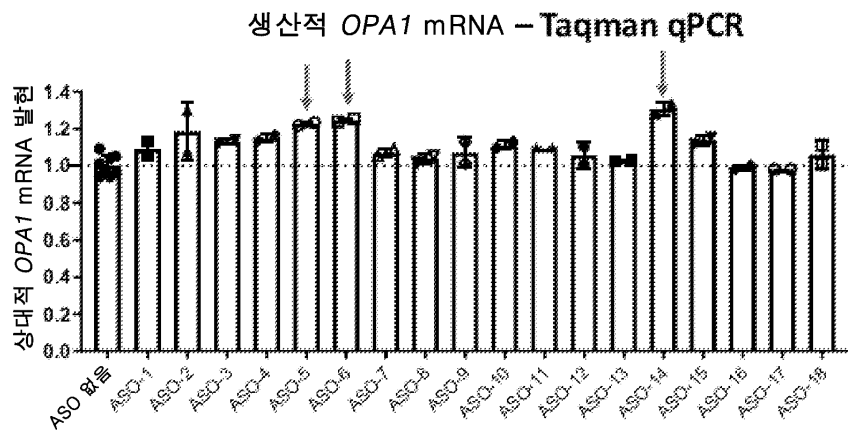
도면10a



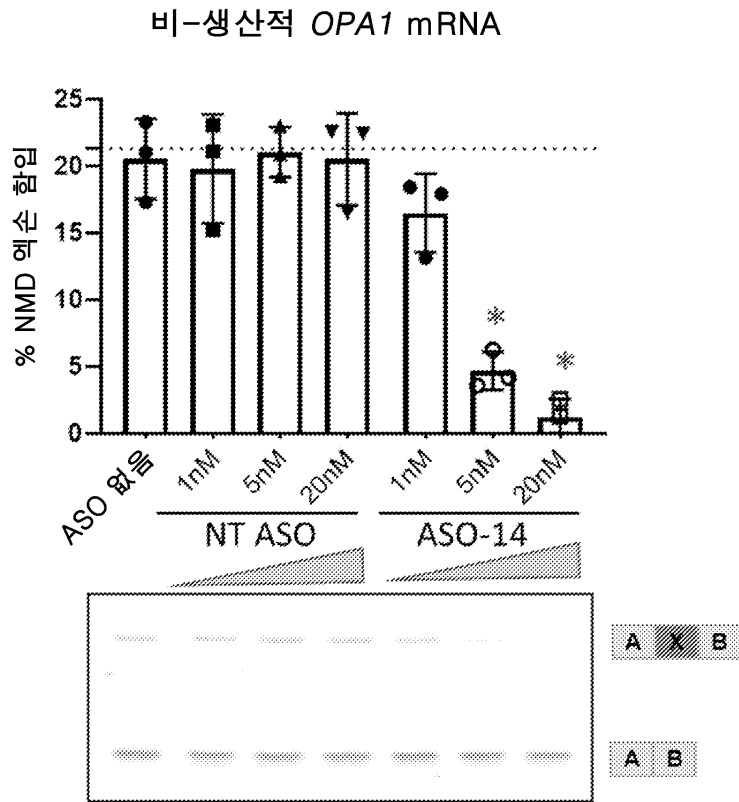
도면10b



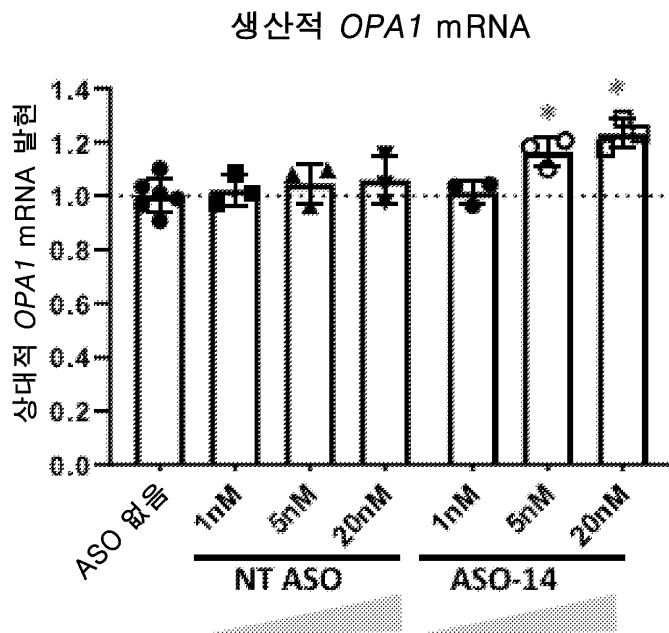
도면11



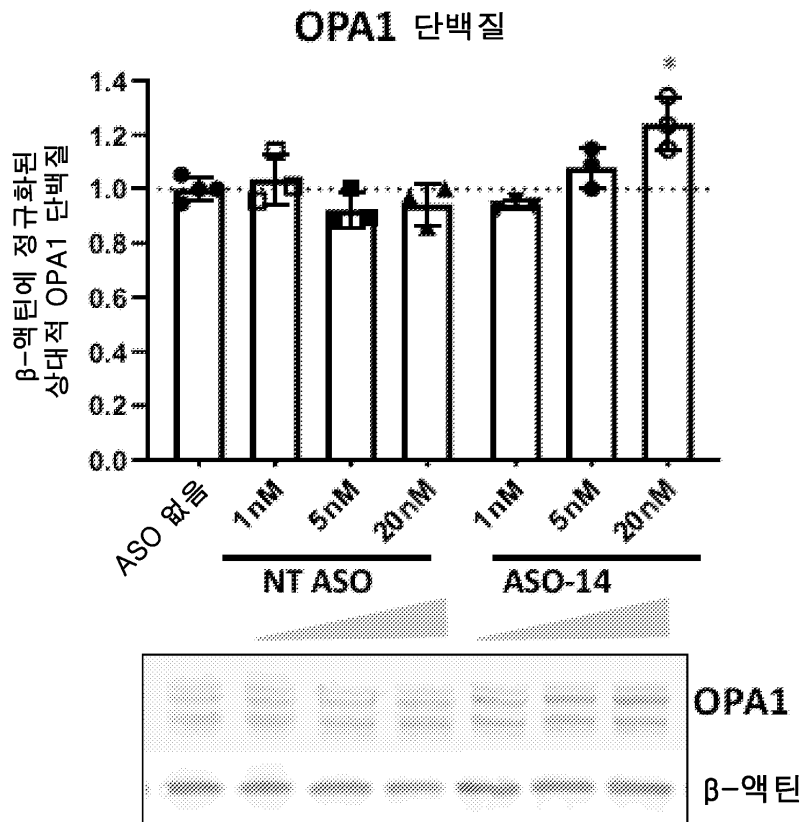
도면12a



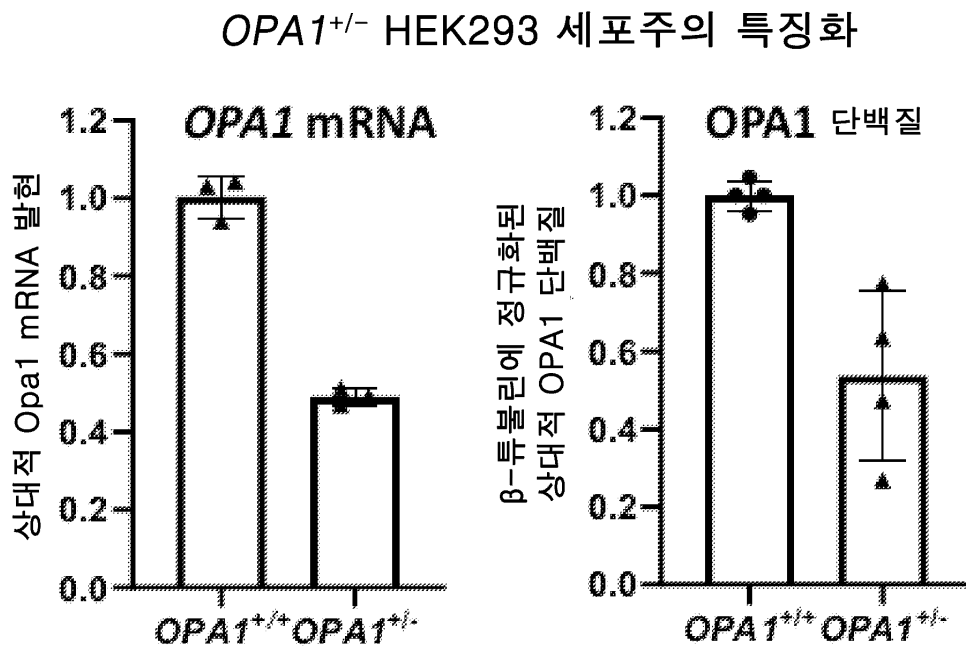
도면12b



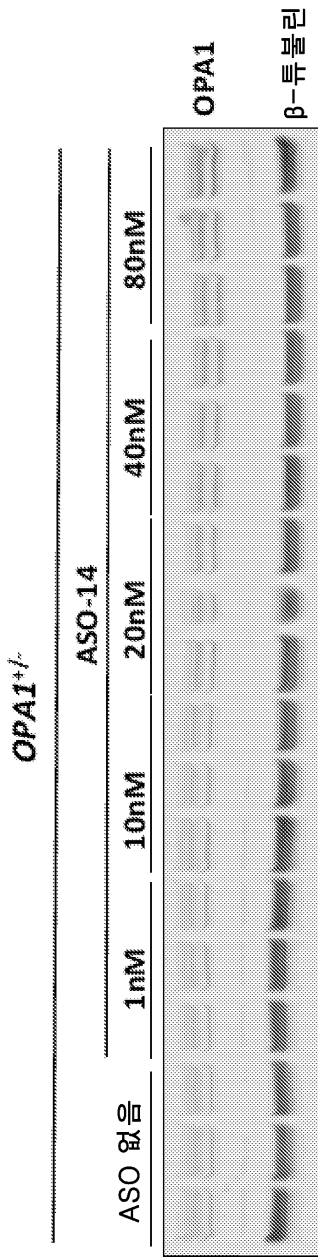
도면12c



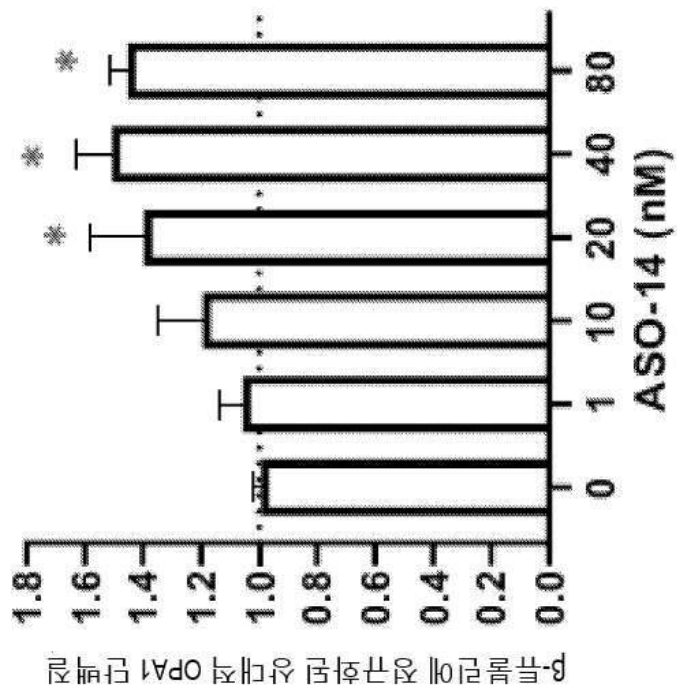
도면13a



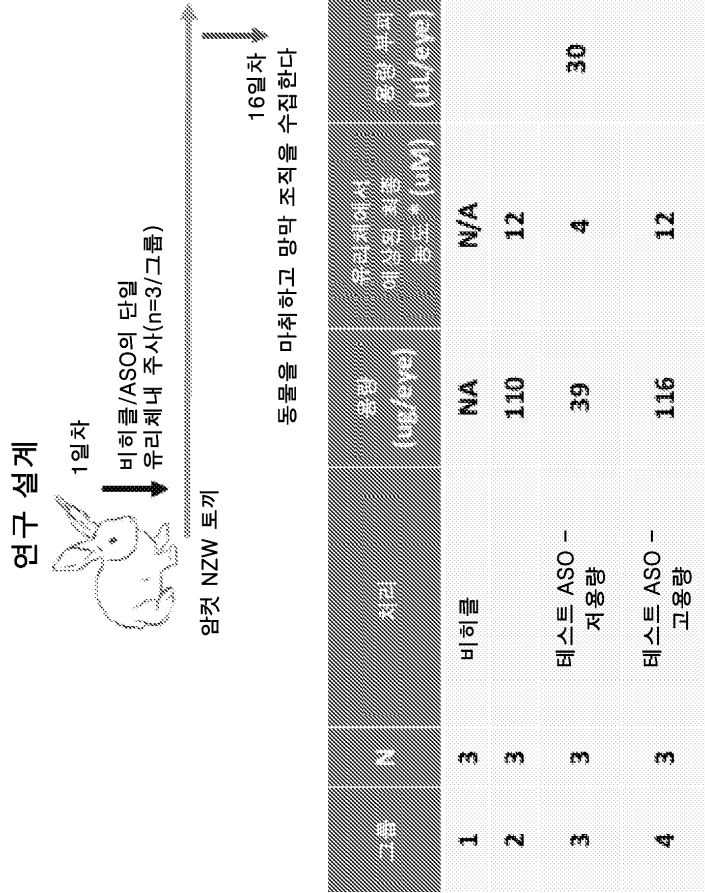
도면13b



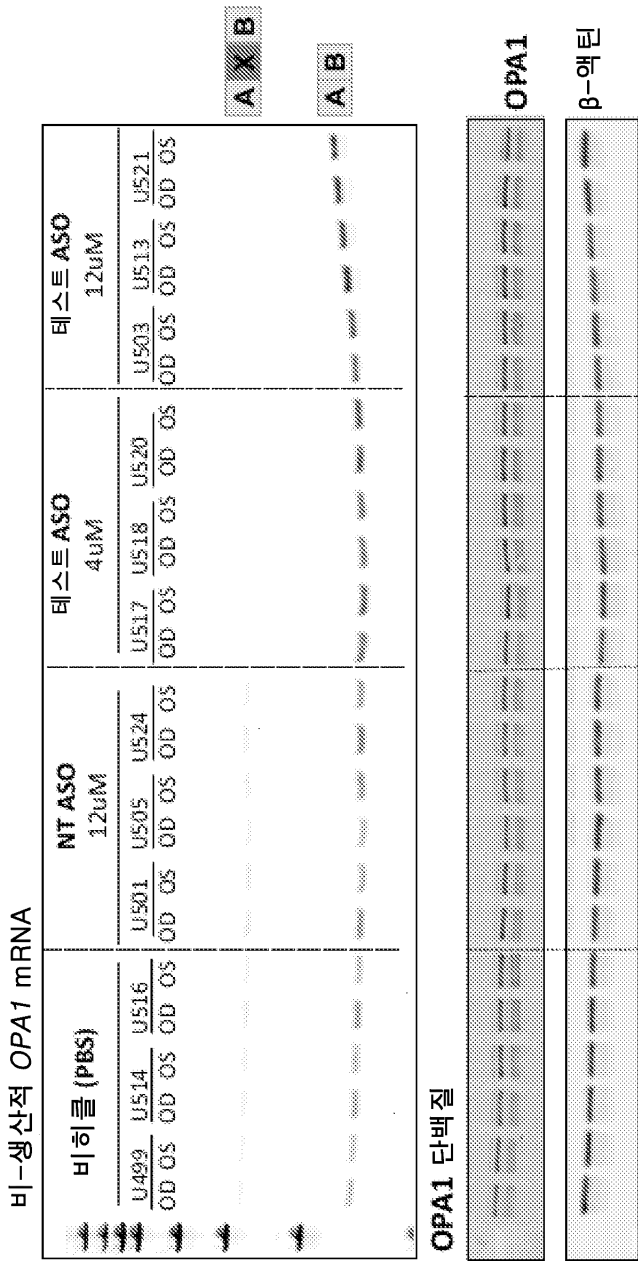
도면13c



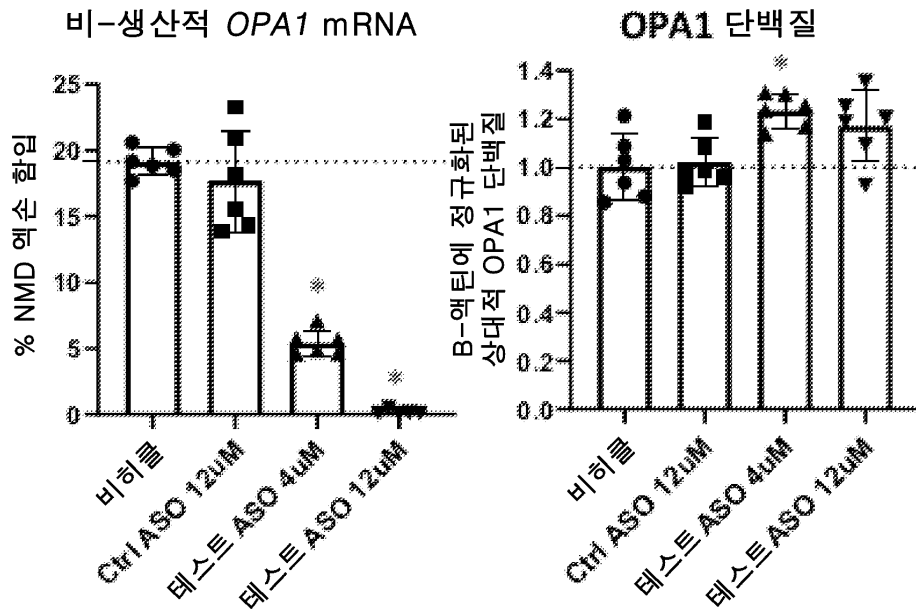
도면14a



도면14b



도면14c



도면 15a

화학	
화합물 ID 번호:	서열 (5'→3') (달리 명시되지 않는 한 모든 MOE; G-LNA, C-5MeC-MOE)
1	AGGCCATTCTGAAATTC
2	CATTGAGGCCATTCTGAA
3	TAAGGCATTGAGGCCATT
4	CCTATTAGGCATTGAGG
5	TTCTTCCTATTAGGCAT
6	AGTATTCTTCCCTATTAA
7	TTTCAAGTATTCTTCCT
8	AAAAATTTCAAGTATTC
9	AATTTAAAAATTTCAAGT
10	GCCCTAATTTAAAAATTT
11	ACCAAGCCCTAATTAAA
12	ACAAAACCAAGCCCTAAT
13	TCCTCACAAAACCAAGCC
14	CTAGCTCCTCACAAAACC
15	CTTTACTAGCTCCTCACA
16	AAAACCTTTACTAGCTCC
17	AGAGAAAACCTTTACTA
18	CTGAAAGAGAAAACCTT
19	AAGCTGAAAGAGAAAAC
20	CTAAAGCTGAAAGAGAAA

도면15b

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)
21	AAGCTAAAGCTGAAAGAG	AAGCTAAAGCTGAAAGAG	
22	AACAAGCTAAAGCTGAAA	AACAAGCTAAAGCTGAAA	
23	AGAAACAAGCTAAAGCTG	AGAAACAAGCTAAAGCTG	
24	CGCAGAAACAAGCTAAAG	CGCAGAAACAAGCTAAAG	
25	TCCTCCGCAGAAACAAGC	TCCTCCGCAGAAACAAGC	
26	CGGAATCCTCCGCAGAAA	CGGAATCCTCCGCAGAAA	
27	AAGAGCGGAATCCTCCGC	AAGAGCGGAATCCTCCGC	
28	GGAGAAAGAGCGGAATCC	GGAGAAAGAGCGGAATCC	
29	CTGATGGAGAAAGAGCGG	CTGATGGAGAAAGAGCGG	
30	TGAAACTGATGGAGAAAG	TGAAACTGATGGAGAAAG	
31	GGCTATGAAACTGATGSA	GGCTATGAAACTGATGSA	
32	TCCAGGGCTATGAAACTG	TCCAGGGCTATGAAACTG	
33	ACAATTCCAGGGCTATGA	ACAATTCCAGGGCTATGA	
34	TTTCTACAATCCAGGGC	TTTCTACAATCCAGGGC	
35	GAGCTTTTCTACAATCC	GAGCTTTTCTACAATCC	
36	AACCAGAGCTTTTCTACA	AACCAGAGCTTTTCTACA	
37	CTTGAAACCAGAGCTTTT	CTTGAAACCAGAGCTTTT	
38	ATGGTCTTGAAACCAGAG	ATGGTCTTGAAACCAGAG	
39	TATCAATGGTCTTGAAAC	TATCAATGGTCTTGAAAC	
40	ATGGATATCAATGGTCTT	ATGGATATCAATGGTCTT	

도면15c

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
41	CAGAAATGGATATCAATG	CAGAAATGGATATCAATG	(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, 5-MeC-MOE)
42	CCTGACAGAAATGGATAT	CCTGACAGAAATGGATAT	
43	CACCTGACAGAAATGGA	CACCTGACAGAAATGGA	
44	ACTCACCTGACAGAAAT	ACTCACCTGACAGAAAT	
45	AAACTCACCTGACAGA	AAACTCACCTGACAGA	
46	TTTAAACTCACCTGAC	TTTAAACTCACCTGAC	
47	AAATTTAAACTCACCT	AAATTTAAACTCACCT	
48	AATAAATTTAAACTCAC	AATAAATTTAAACTCAC	
49	CATGAAATAAATTTAAAA	CATGAAATAAATTTAAAA	
50	TGCATCATGAAATAAAT	TGCATCATGAAATAAAT	
51	TTGTTTGCATCATGAAAT	TTGTTTGCATCATGAAAT	
52	ATATATTGTTTGCATCAT	ATATATTGTTTGCATCAT	
53	GTTCAATATATTGTTTGC	GTTCAATATATTGTTTGC	
54	CTGTTGTTCAATATATTG	CTGTTGTTCAATATATTG	
55	ATGTCCTGTTGTTCAATA	ATGTCCTGTTGTTCAATA	
56	AGTTCATGTCCTGTTGTT	AGTTCATGTCCTGTTGTT	
57	GAACAAGTTTCATGTCCTG	GAACAAGTTTCATGTCCTG	
58	AACAAGAACAAGTTTCATG	AACAAGAACAAGTTTCATG	
59	CTTACAACAAGAACAAGT	CTTACAACAAGAACAAGT	
60	AGCCACTTACAACAAGAA	AGCCACTTACAACAAGAA	

도면15d

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE; G-LNA, C-5MeC-MOE)
61	AATTCAGCCACTTACAAC	AATTCAGCCACTTACAAC	
62	GATAAAATTCAGCCACTT	GATAAAATTCAGCCACTT	
63	TTACTGATAAAATTCAGC	TTACTGATAAAATTCAGC	
64	GTGCTTTACTGATAAAAT	GTGCTTTACTGATAAAAT	
65	TTGATGTGCTTTACTGAT	TTGATGTGCTTTACTGAT	
66	TGGAGAAAGAGCGGAATC	TGGAGAAAGAGCGGAATC	
67	ATGGAGAAAGAGCGGAAT	ATGGAGAAAGAGCGGAAT	
68	GATGGAGAAAGAGCGGAA	GATGGAGAAAGAGCGGAA	
69	TGATGGAGAAAGAGCGGA	TGATGGAGAAAGAGCGGA	
70	ACTGATGGAGAAAGAGCG	ACTGATGGAGAAAGAGCG	
71	AACTGATGGAGAAAGAGC	AACTGATGGAGAAAGAGC	
72	AACTGATGGAGAAAGAG	AACTGATGGAGAAAGAG	
73	GAACTGATGGAGAAAGA	GAACTGATGGAGAAAGA	
74	ATGAACTGATGGAGAAA	ATGAACTGATGGAGAAA	
75	TATGAACTGATGGAGAA	TATGAACTGATGGAGAA	
76	CTATGAACTGATGGAGA	CTATGAACTGATGGAGA	
77	GCTATGAACTGATGGAG	GCTATGAACTGATGGAG	
78	GGGCTATGAACTGATGG	GGGCTATGAACTGATGG	
79	AGGGCTATGAACTGATG	AGGGCTATGAACTGATG	
80	CAGGGCTATGAACTGAT	CAGGGCTATGAACTGAT	

도면15e

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE; G-LNA, C-5MeC-MOE)
81	CCAGGGCTATGAAACTGA	CCAGGGCTATGAAACTGA	
82	CTGATGGAGAAAGAGCGGAATC	CTGATGGAGAAAGAGCGGAATC	
83	CTGATGGAGAAAGAGCGGAA	CTGATGGAGAAAGAGCGGAA	
84	AACTGATGGAGAAAGAGCGGAA	AACTGATGGAGAAAGAGCGGAA	
85	AACTGATGGAGAAAGAGCGG	AACTGATGGAGAAAGAGCGG	
86	GAACTGATGGAGAAAGAGCGG	GAACTGATGGAGAAAGAGCGG	
87	GGCTATGAAACTGATGGAGAAA	GGCTATGAAACTGATGGAGAAA	
88	GGCTATGAAACTGATGGAGA	GGCTATGAAACTGATGGAGA	
89	AGGGCTATGAAACTGATGGAGA	AGGGCTATGAAACTGATGGAGA	
90	AGGGCTATGAAACTGATGGA	AGGGCTATGAAACTGATGGA	
91	CCAGGGCTATGAAACTGATGGA	CCAGGGCTATGAAACTGATGGA	
92	TTCTTACCCATTTAATTA	TTCTTACCCATTTAATTA	
93	TGCTTCTTACCCATTAA	TGCTTCTTACCCATTAA	
94	TAATGCTTCTTACCCATT	TAATGCTTCTTACCCATT	
95	AGATAATGCTTCTTACCC	AGATAATGCTTCTTACCC	
96	CAGATAATGCTTCTTACC	CAGATAATGCTTCTTACC	
97	CCCTTCAGATAATGCTTC	CCCTTCAGATAATGCTTC	
98	CTACTCCCTTCAGATAAT	CTACTCCCTTCAGATAAT	
99	AGCTCCTACTCCCTTCAG	AGCTCCTACTCCCTTCAG	
100	TTCACAGCTCCTACTCCC	TTCACAGCTCCTACTCCC	

도면15f

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
		(탈리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)	
101	TAAATTCACAGCTCCTA	TAAATTCACAGCTCCTA	
102	AAATCTAAAAATTCACAGC	AAATCTAAAAATTCACAGC	
103	GAATAAAATCTAAAAATTC	GAATAAAATCTAAAAATTC	
104	GATGGGAATAAAATCTAA	GATGGGAATAAAATCTAA	
105	GCTGTGATGGGAATAAAA	GCTGTGATGGGAATAAAA	
106	TAGAGGCTGTGATGGGAA	TAGAGGCTGTGATGGGAA	
107	AAAGATAGAGGCTGTGAT	AAAGATAGAGGCTGTGAT	
108	AAAAGAAAAGATAGAGGCT	AAAAGAAAAGATAGAGGCT	
109	GACCTAAAAGAAAAGATAG	GACCTAAAAGAAAAGATAG	
110	ATAAGACCTAAAAGAAA	ATAAGACCTAAAAGAAA	
111	GAGATATAAGACCTAAA	GAGATATAAGACCTAAA	
112	GGCTGTGATGGGAATAAAA	GGCTGTGATGGGAATAAAA	
113	AGGCTGTGATGGGAATAA	AGGCTGTGATGGGAATAA	
114	GAGGCTGTGATGGGAATA	GAGGCTGTGATGGGAATA	
115	AGAGGCTGTGATGGGAAT	AGAGGCTGTGATGGGAAT	
116	ATAGAGGCTGTGATGGGA	ATAGAGGCTGTGATGGGA	
117	GATAGAGGCTGTGATGGG	GATAGAGGCTGTGATGGG	
118	AGATAGAGGCTGTGATGG	AGATAGAGGCTGTGATGG	
119	AAGATAGAGGCTGTGATG	AAGATAGAGGCTGTGATG	
120	TAGAGGCTGTGATGGGAATAA	TAGAGGCTGTGATGGGAATAA	

도면15g

화합물 ID 번호:		서열 (5'→3')	화학
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)
121	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAA	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAA	
122	GATAGAGGCTGTGATGGGAATA	GATAGAGGCTGTGATGGGAATA	
123	AGATAGAGGCTGTGATGGGAAT	AGATAGAGGCTGTGATGGGAAT	
124	AAGATAGAGGCTGTGATGGGAA	AAGATAGAGGCTGTGATGGGAA	
125	GAGGCTGTGATGGGAATAAA	GAGGCTGTGATGGGAATAAA	
126	AGAGGCTGTGATGGGAATAA	AGAGGCTGTGATGGGAATAA	
127	TAGAGGCTGTGATGGGAATA	TAGAGGCTGTGATGGGAATA	
128	ATAGAGGCTGTGATGGGAAT	ATAGAGGCTGTGATGGGAAT	
129	GATAGAGGCTGTGATGGGAA	GATAGAGGCTGTGATGGGAA	
130	AGATAGAGGCTGTGATGGGA	AGATAGAGGCTGTGATGGGA	
131	AAGATAGAGGCTGTGATGGG	AAGATAGAGGCTGTGATGGG	
132	CTGTGATGGGAATAAA	CTGTGATGGGAATAAA	
133	GCTGTGATGGGAATAA	GCTGTGATGGGAATAA	
134	GGCTGTGATGGGAATA	GGCTGTGATGGGAATA	
135	AGGCTGTGATGGGAAT	AGGCTGTGATGGGAAT	
136	GAGGCTGTGATGGGAA	GAGGCTGTGATGGGAA	
137	AGAGGCTGTGATGGGA	AGAGGCTGTGATGGGA	
138	TAGAGGCTGTGATGGG	TAGAGGCTGTGATGGG	
139	ATAGAGGCTGTGATGG	ATAGAGGCTGTGATGG	
140	GATAGAGGCTGTGATG	GATAGAGGCTGTGATG	

도면 15h

화합물 ID 번호:		서열 (5'→3')	화학
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)
141	AGATAGAGGCTGTGAT	AGATAGAGGCTGTGAT	
142	AAGATAGAGGCTGTGA	AAGATAGAGGCTGTGA	
143	AGGCTGTGATGTGAATAA	AGGCTGTGATGTGAATAA	
144	AGGCTGTGATGTGAATAA	AGGCTGTGATGTGAATAA	
145	AGGCTGTGATGTGAATAA	AGGCTGTGATGTGAATAA	
146	AGAGGCTGTGATGTGAAT	AGAGGCTGTGATGTGAAT	
147	AGAGGCTGTGATGTGAAT	AGAGGCTGTGATGTGAAT	
148	AGAGGCTGTGATGTGAAT	AGAGGCTGTGATGTGAAT	
149	TAGAGGCTGTGATGTGAA	TAGAGGCTGTGATGTGAA	
150	TAGAGGCTGTGATGTGAA	TAGAGGCTGTGATGTGAA	
151	TAGAGGCTGTGATGTGAA	TAGAGGCTGTGATGTGAA	
152	GATAGAGGCTGTGATTGG	GATAGAGGCTGTGATTGG	
153	GATAGAGGCTGTGATTGG	GATAGAGGCTGTGATTGG	
154	GATAGAGGCTGTGATTGG	GATAGAGGCTGTGATTGG	
155	AGATAGAGGCTGTGATGG	AGATAGAGGCTGTGATGG	
156	GGCTGTGATGTGAATA	GGCTGTGATGTGAATA	
157	GGCTGTGATGTGAATA	GGCTGTGATGTGAATA	
158	GGCTGTGATGTGAATA	GGCTGTGATGTGAATA	
159	GAGGCTGTGATGTGAA	GAGGCTGTGATGTGAA	
160	GAGGCTGTGATGTGAA	GAGGCTGTGATGTGAA	

도면15i

화합물 ID 번호:	서열 (5'-3')	화학	
		(틸리 명시되지 않는 한 모든 MOE; G-LNA, C-5MeC-MOE)	
161	GAGGCTGTGATGTGAA	CAGCCTGTGATGTGAA	
162	TAGAGGCTGTGATTGG	TAGAGGCTGTGATTGG	
163	TAGAGGCTGTGATTGG	TAGAGGCTGTGATTGG	
164	TAGAGGCTGTGATTGG	TAGAGGCTGTGATTGG	
165	ATAGAGGCTGTGATTGG	ATAGAGGCTGTGATTGG	
166	GATAGAGGCTGTGATTG	GATAGAGGCTGTGATTG	
167	AGATAGAGGCTGTGATTG	AGATAGAGGCTGTGATTG	
168	GGCTATGAAACTGATGGAGA	GGCTATGAAACTGATGGAGA	
169	CTATGAAACTGATGGAGA	CTATGAAACTGATGGAGA	
170	GCTATGAAACTGATGGAG	GCTATGAAACTGATGGAG	
171	GGCTATGAAACTGATGGA	GGCTATGAAACTGATGGA	
172	ATGAAACTGATGGAGA	ATGAAACTGATGGAGA	
173	ATGAAACTGATGGAGA	ATGAAACTGATGGAGA	
174	CTATGAAACTGATGGA	CTATGAAACTGATGGA	
175	CTATGAAACTGATGGA	CTATGAAACTGATGGA	
176	GGCTATGAAACTGATG	GGCTATGAAACTGATG	
177	GGCTATGAAACTGATG	GGCTATGAAACTGATG	
178	GAAACTGATGGAGA	GAAACTGATGGAGA	
179	ATGAAACTGATGGA	ATGAAACTGATGGA	
180	CTATGAAACTGATG	CTATGAAACTGATG	

도면15j

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
181	GGCTATGAAACTGA	GGCTATGAAACTGA	
182	TAGAGGCTGTGATGGGAATAAA	TAGAGGCTGTGATGGGAATAAA	PMO
183	TAGAGGCTGTGATGGGAATAAAAT	TAGAGGCTGTGATGGGAATAAAAT	PMO
184	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAA	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAA	PMO
185	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAAAA	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAAAA	PMO
186	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAAAAT	ATAGAGGCTGTGATGGGAATAAAAT	PMO
187	AAAGATAGAGGCTGTGATGGGAATA	AAAGATAGAGGCTGTGATGGGAATA	PMO
188	GGCTATGAAACTGATGGAGAA	GGCTATGAAACTGATGGAGAA	PMO
189	GGCTATGAAACTGATGGAGAAA	GGCTATGAAACTGATGGAGAAA	PMO
190	GGCTATGAAACTGATGGAGAAAGA	GGCTATGAAACTGATGGAGAAAGA	PMO
191	AGGGCTATGAAACTGATGGAGAAAG	AGGGCTATGAAACTGATGGAGAAAG	PMO
192	CATTTAATTAAATTATAT	CATTTAATTAAATTATAT	
193	CCATTTAATTAAATTATA	CCATTTAATTAAATTATA	
194	CCCATTTAATTAAATTAT	CCCATTTAATTAAATTAT	
195	ACCCATTTAATTAAATTA	ACCCATTTAATTAAATTA	
196	TACCCATTTAATTAAATT	TACCCATTTAATTAAATT	
197	TTACCCATTTAATTAAAT	TTACCCATTTAATTAAAT	
198	CTTACCCATTTAATTAAA	CTTACCCATTTAATTAAA	
199	TCTTACCCATTTAATTAA	TCTTACCCATTTAATTAA	
200	GATAGAGGCTGTGATGG	GATAGAGGCTGTGATGG	

도면15k

화합물 ID 번호:	서열 (5'-3')	화학	
		(탈리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)	
201	GGCTGTGAAACTGATGGA	GGCTGTGAAACTGATGGA	
202	GGCTGTGAAACTGATGGAGA	GGCTGTGAAACTGATGGAGA	
203	CTATGAAACTGATGGA	CTATGAAACTGATGGA	
204	GCTATGAAACTGATGG	GCTATGAAACTGATGG	
205	GGCTATGAAACTGATG	GGCTATGAAACTGATG	
206	ATGAAACTGATGGA	ATGAAACTGATGGA	
207	TATGAAACTGATGG	TATGAAACTGATGG	
208	CTATGAAACTGATG	CTATGAAACTGATG	
209	GCTATGAAACTGAT	GCTATGAAACTGAT	
210	GGCTATGAAACTGA	GGCTATGAAACTGA	
211	GCTGTGAAACTGATGGAGAA	GCTGTGAAACTGATGGAGAA	
212	GGGCTGTGAAACTGATGGAG	GGGCTGTGAAACTGATGGAG	
213	TGTGAAACTGATGGAGAA	TGTGAAACTGATGGAGAA	
214	CTGTGAAACTGATGGAGA	CTGTGAAACTGATGGAGA	
215	GCTGTGAAACTGATGGAG	GCTGTGAAACTGATGGAG	
216	GGGCTGTGAAACTGATGG	GGGCTGTGAAACTGATGG	
217	TGAAACTGATGGAGAA	TGAAACTGATGGAGAA	
218	GTGAAACTGATGGAGA	GTGAAACTGATGGAGA	
219	TGTGAAACTGATGGAG	TGTGAAACTGATGGAG	
220	CTGTGAAACTGATGGA	CTGTGAAACTGATGGA	

도면151

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화합물
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE;G-LNA, C-5MeC-MOE)
221	GCTGTGAAACTGATGG	GGTGTGAAACTGATGG	
222	GGCTGTGAAACTGATG	GGCTGTGAAACTGATG	
223	GGGCTGTGAAACTGAT	GGGCTGTGAAACTGAT	
224	CGGTCCAGGAATGAC	CGGTCCAGGAATGAC	
225	CCGGTCCAGGAATGA	CCGGTCCAGGAATGA	
226	CCCGTCCAGGAATG	CCCGTCCAGGAATG	
227	TCCCGTCCAGGAAT	TCCCGTCCAGGAAT	
228	CTCCCGTCCAGGAA	CTCCCGTCCAGGAA	
229	GCTCCCGTCCAGGA	GCTCCCGTCCAGGA	
230	GGCTCCCGTCCAGG	GGCTCCCGTCCAGG	
231	CGGGAGCCCCCGTGT	CGGGAGCCCCCGTGT	
232	GCGGAGCCCCCGTGT	GCGGAGCCCCCGTGT	
233	CGCGGAGCCCCCGT	CGCGGAGCCCCCGT	
234	ACGCGGAGCCCCCG	ACGCGGAGCCCCCG	
235	CACGCGGAGCCCCC	CACGCGGAGCCCCC	
236	CCACGCGGAGCCCC	CCACGCGGAGCCCC	
237	GCCACGCGGAGCCC	GCCACGCGGAGCCC	
238	GGCCACGCGGAGCC	GGCCACGCGGAGCC	
239	CGGCCACGCGGAGC	CGGCCACGCGGAGC	
240	ACGCCACGCGGAG	ACGCCACGCGGAG	

도면 15m

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
241	GACGGCCACGCGGA	GACGGCCACGCGGA	(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE; G-LNA, C-5MeC-MOE)
242	AGACGGCCACGCGG	AGACGGCCACGCGG	
243	GCTAGGGAGGGATGGTTA	GCTAGGGAGGGATGGTTA	
244	TGTAAGCTAGGAGGGAT	TGTAAGCTAGGAGGGAT	
245	ACAGATGTAAGCTAGGGA	ACAGATGTAAGCTAGGGA	
246	AAGGAACAGATGTAAGCT	AAGGAACAGATGTAAGCT	
247	CAACAAAGGAACAGATGT	CAACAAAGGAACAGATGT	
248	GGGTGCAACAAAGGAACA	GGGTGCAACAAAGGAACA	
249	ACCAAGGGTGCAACAAAG	ACCAAGGGTGCAACAAAG	
250	GTTAAACCAAGGTGCAA	GTTAAACCAAGGTGCAA	
251	ATAATGTTAAACCAAGGG	ATAATGTTAAACCAAGGG	
252	GGAGAAATAATGTTAAACC	GGAGAAATAATGTTAAACC	
253	GGGGAGGAGAAATAATGTT	GGGGAGGAGAAATAATGTT	
254	AAATTGGGGAGGAGAAATA	AAATTGGGGAGGAGAAATA	
255	AGAGGAAATTGGGGAGGA	AGAGGAAATTGGGGAGGA	
256	GGAGAAAGAGGAAATTGGG	GGAGAAAGAGGAAATTGGG	
257	AATGAGGAGAGAGGAAA	AATGAGGAGAGAGGAAA	
258	TTCACAATGAGGAGAGA	TTCACAATGAGGAGAGA	
259	ACGAGTTCACAATGAGGA	ACGAGTTCACAATGAGGA	
260	CTGCCACGAGTTCACAAT	CTGCCACGAGTTCACAAT	

도면 15n

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화합물
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)
261	AGACCCCTGCCACGAGTTC	AGACCCCTGCCACGAGTTC	
262	CAAGCAGACCCCTGCCACG	CAAGCAGACCCCTGCCACG	
263	CTCACCAAGCAGACCCCTG	CTCACCAAGCAGACCCCTG	
264	GAGTCACCAAGCAGACC	GAGTCACCAAGCAGACC	
265	AGAAATGAGCTCACCAGC	AGAAATGAGCTCACCAGC	
266	GTAAGAGAATGAGCTCAC	GTAAGAGAATGAGCTCAC	
267	TTGTTGTAAGAGAATGAG	TTGTTGTAAGAGAATGAG	
268	ATTGTTGTTGTAAGAGA	ATTGTTGTTGTAAGAGA	
269	CTGAATTTGTTGTTGTA	CTGAATTTGTTGTTGTA	
270	ATGCTCTTGAATTTGTTG	ATGCTCTTGAATTTGTTG	
271	TCTCATGCTCTTGAATT	TCTCATGCTCTTGAATT	
272	CTTCCCTTCATGCTCTT	CTTCCCTTCATGCTCTT	
273	GCGGCTTCCTCTTCATG	GCGGCTTCCTCTTCATG	
274	GCTCTGGCGGCTTCCTCT	GCTCTGGCGGCTTCCTCT	
275	GCCAGCGGCTCTGCGCG	GCCAGCGGCTCTGCGCG	
276	ATATTGCCAGCGGCTCT	ATATTGCCAGCGGCTCT	
277	GTGCTATATTGCCAGCG	GTGCTATATTGCCAGCG	
278	AGCTCGTGTATATTGGC	AGCTCGTGTATATTGGC	
279	GGCATAGCTCGTGTATA	GGCATAGCTCGTGTATA	
280	TGTTGGGCATAGCTCGTG	TGTTGGGCATAGCTCGTG	

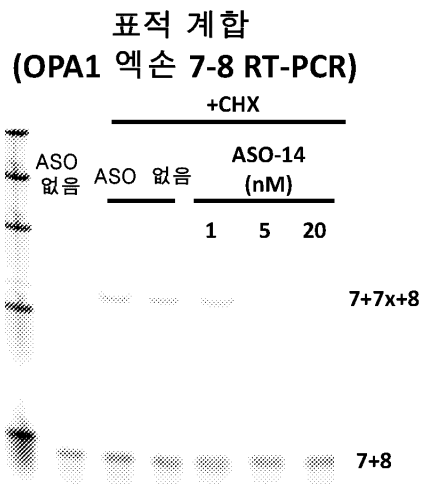
도면150

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
281	GCTCTGTGGGCATAGC	GCTCTGTGGGCATAGC	(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)
282	CTTGGCTTCTGTGGGC	CTTGGCTTCTGTGGGC	
283	CACCTTGGCTTCTGTG	CACCTTGGCTTCTGTG	
284	TCCATCACCTTGGCTTC	TCCATCACCTTGGCTTC	
285	AACATCCATCACCTTGC	AACATCCATCACCTTGC	
286	CCTAAACCATCCATCAC	CCTAAACCATCCATCAC	
287	AGCCCTTAAACCATCC	AGCCCTTAAACCATCC	
288	TCGGTAGCCCCCTAAAC	TCGGTAGCCCCCTAAAC	
289	ATGTATCGGTAGCCCCCT	ATGTATCGGTAGCCCCCT	
290	TGTGAATGTATCGGTAGC	TGTGAATGTATCGGTAGC	
291	ATTAGTGTGAATGTATCG	ATTAGTGTGAATGTATCG	
292	GGCTGATTAGTGTGAATG	GGCTGATTAGTGTGAATG	
293	GAAATGGCTGATTAGTGT	GAAATGGCTGATTAGTGT	
294	TGGCAGAAATGGCTGATT	TGGCAGAAATGGCTGATT	
295	GATCTTGGCAGAAATGGC	GATCTTGGCAGAAATGGC	
296	GACATGATCTTGGCAGAA	GACATGATCTTGGCAGAA	
297	GAGTGACATGATCTTGG	GAGTGACATGATCTTGG	
298	AGATTGAGGTGACATGAT	AGATTGAGGTGACATGAT	
299	TGAACAGATTGAGGTGAC	TGAACAGATTGAGGTGAC	
300	GTCATGAACAGATTGAG	GTCATGAACAGATTGAG	

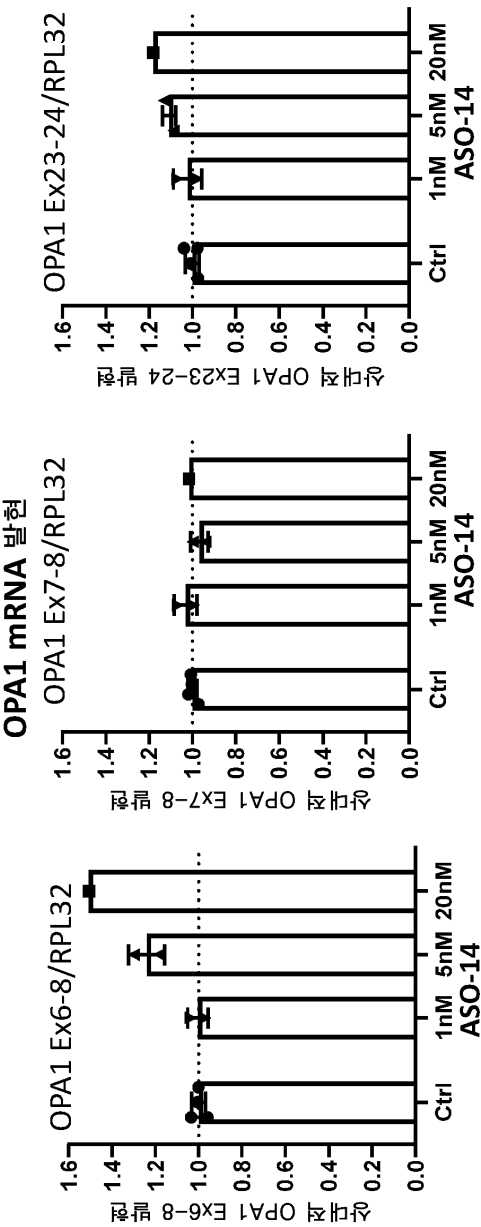
도면15p

화합물 ID 번호:		서열 (5'-3')	화학
			(달리 명시되지 않는 한 모든 MOE: G-LNA, C-5MeC-MOE)
301	TTGGAGTCCATGAACAGA	TTGGAGTCCATGAACAGA	
302	TGTATTGGAGTCCATGA	TGTATTGGAGTCCATGA	
303	TTTCTTGTATTGGAGTC	TTTCTTGTATTGGAGTC	

도면16a



도면16b

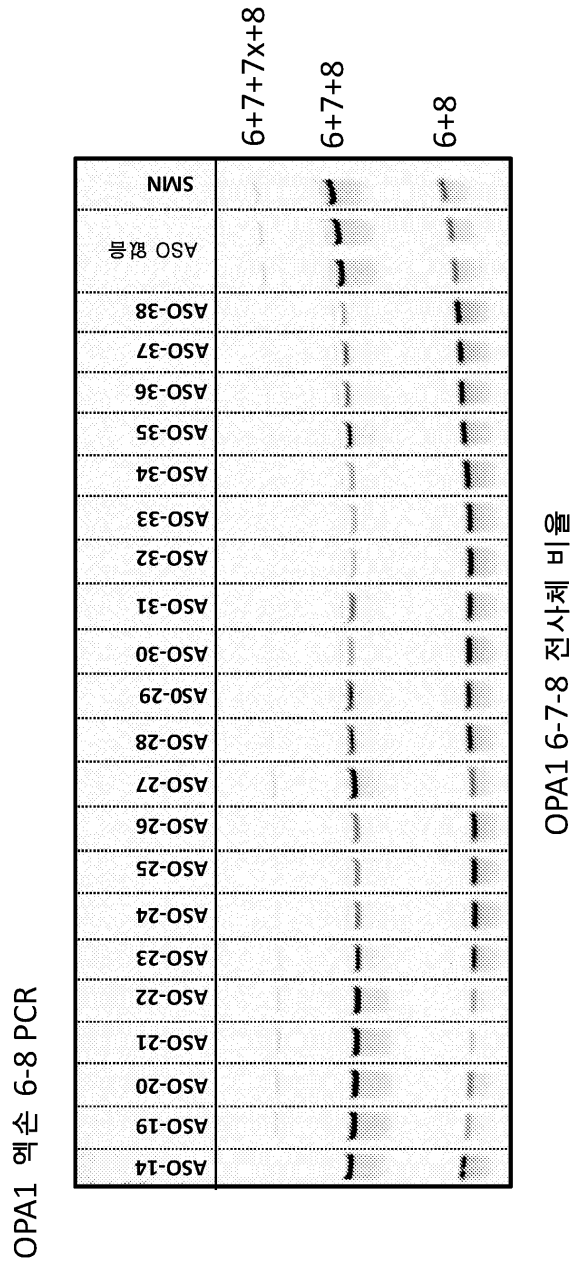


도면16c

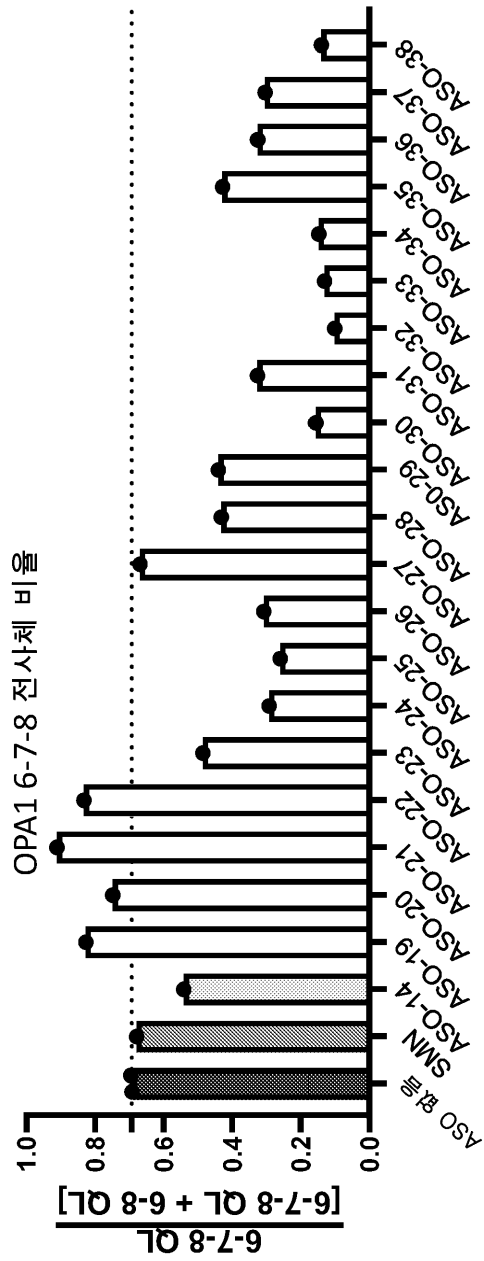
ASO-14로 형질감염된 HEK293 세포에서 MinION 시퀀싱 데이터

	이소폼	엑손	모비	ASO-14
1		6-7-8	60.1%	49.0%
2		6-8	35.8%	47.3%
3*		6a-8	1.2%	1.3%
4*		6-7x-8	n.d.	n.d.
5*		6-7-7x-8	0.6%	0.0%

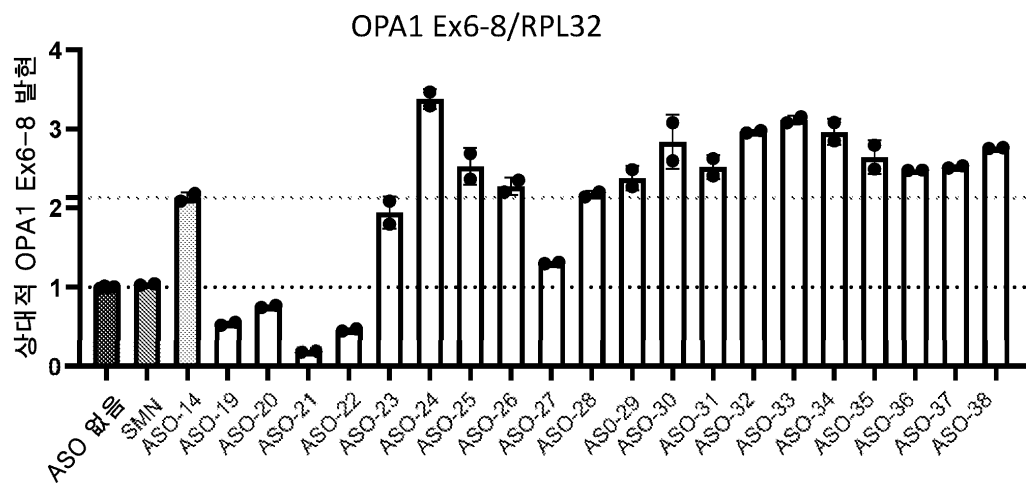
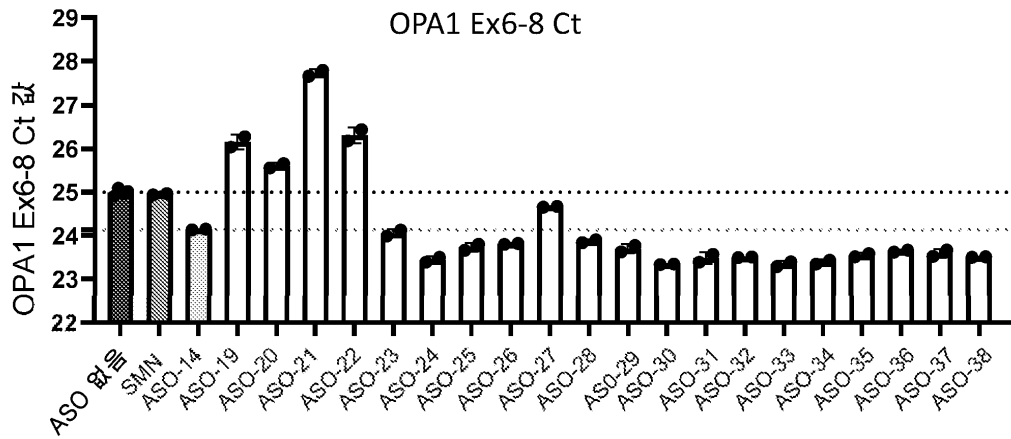
도면17a



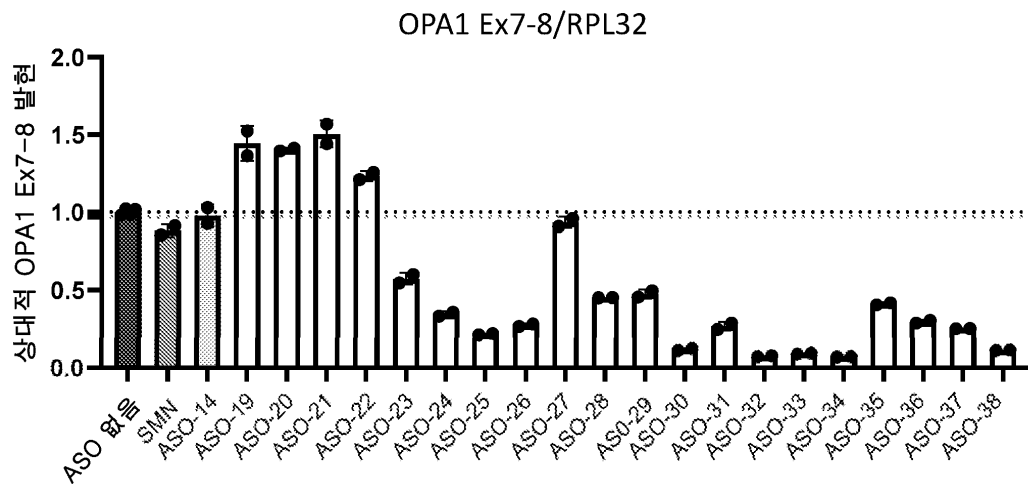
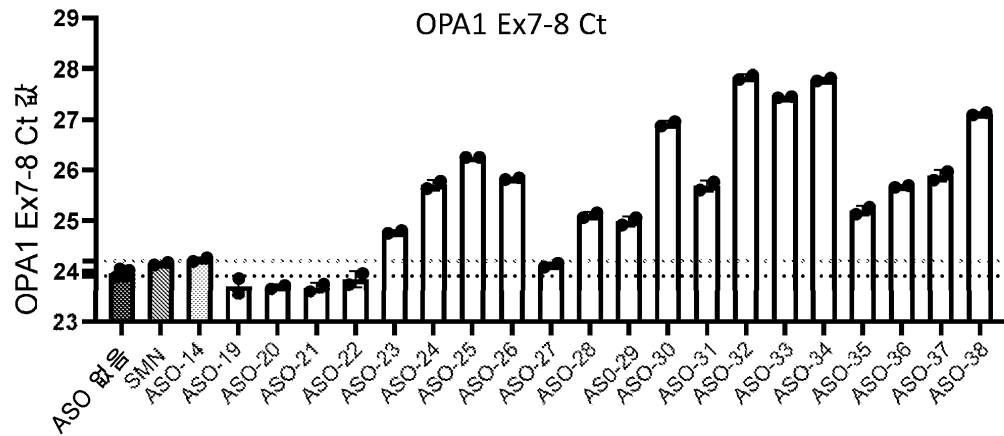
도면17b



도면17c

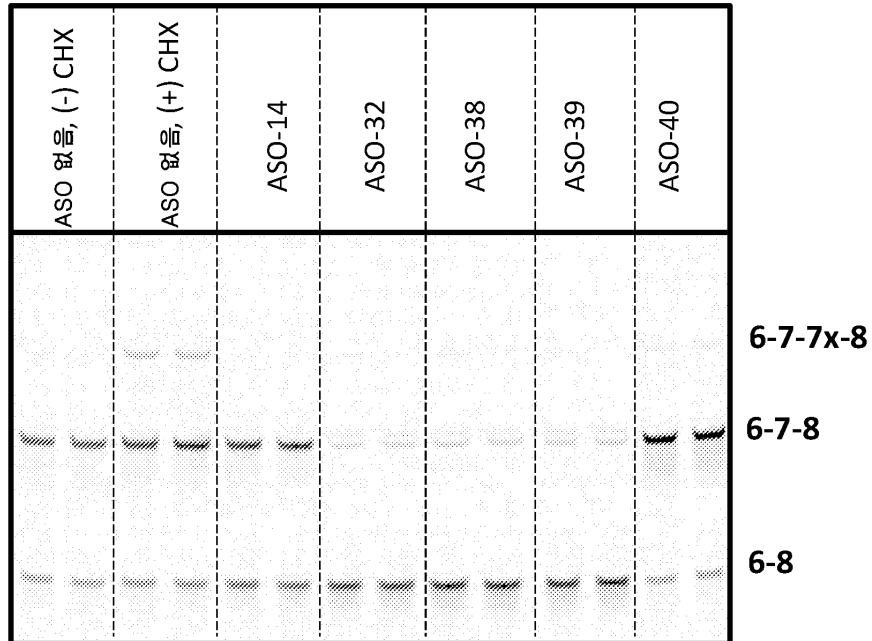


도면17d



도면18a

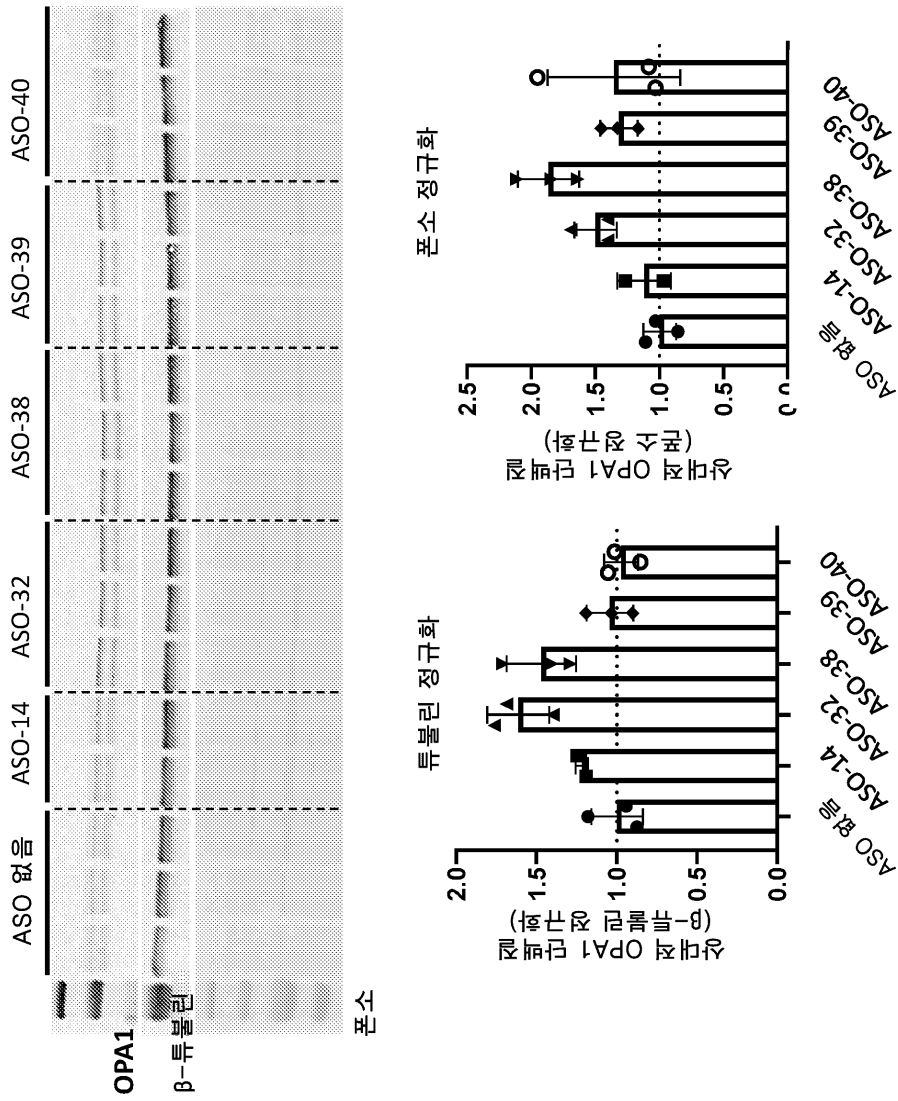
OPA1 엑손 6-8 PCR



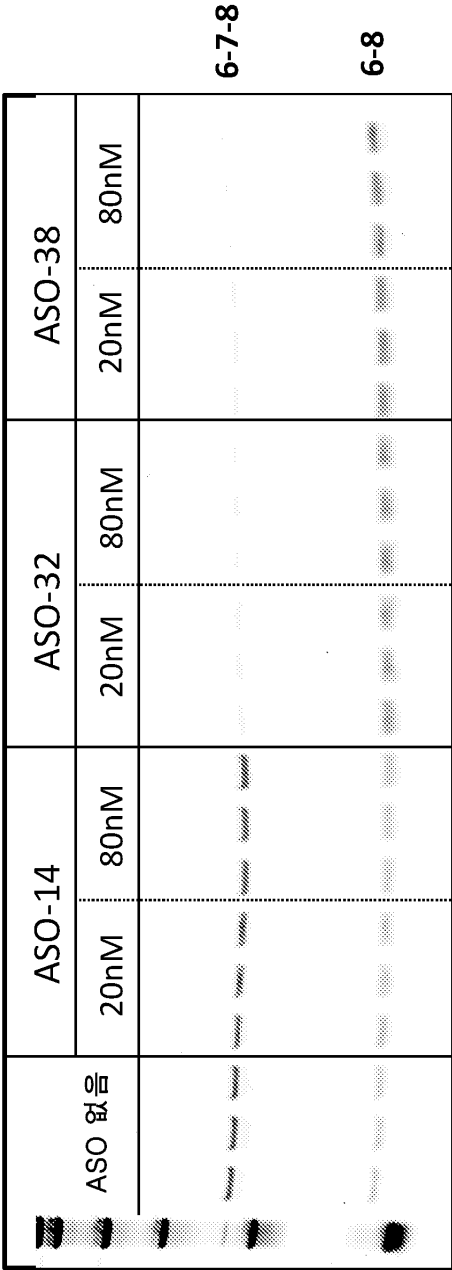
OPA1 엑손 7x-8 PCR



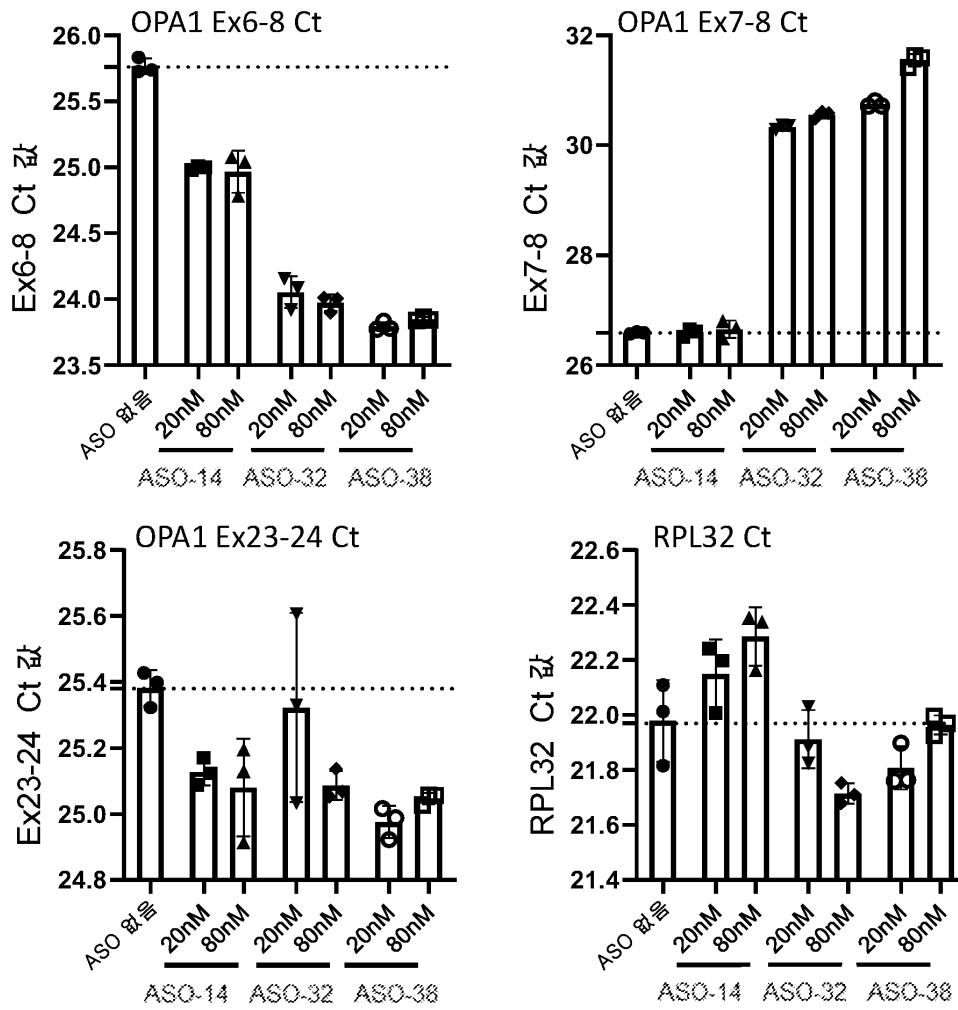
도면18b



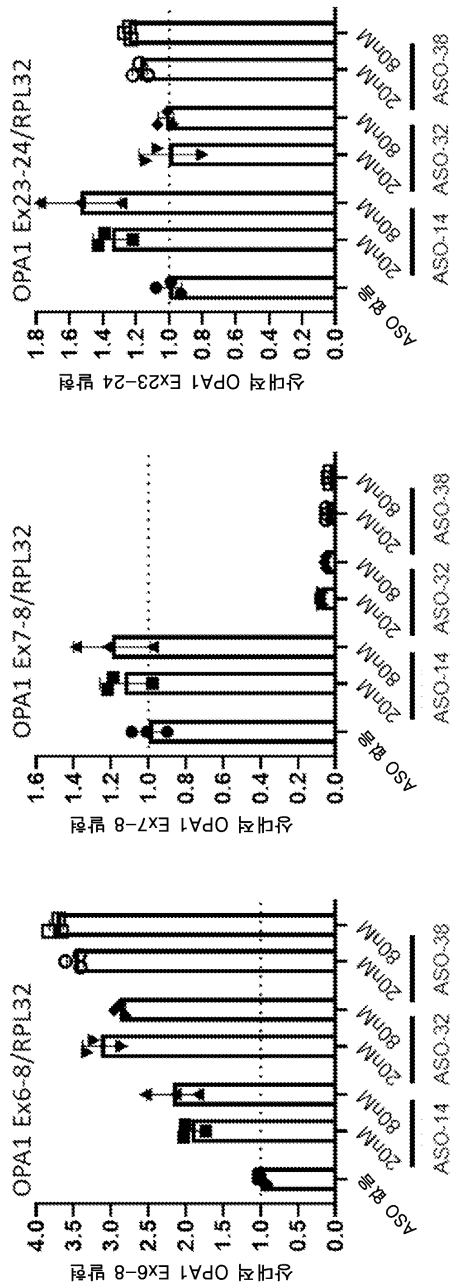
도면18c



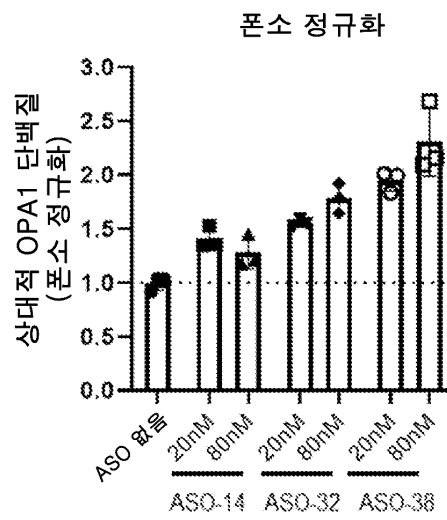
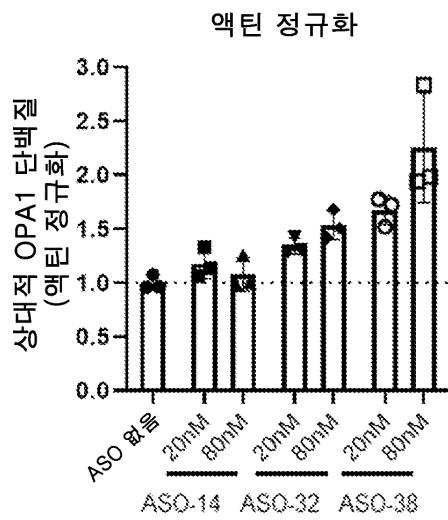
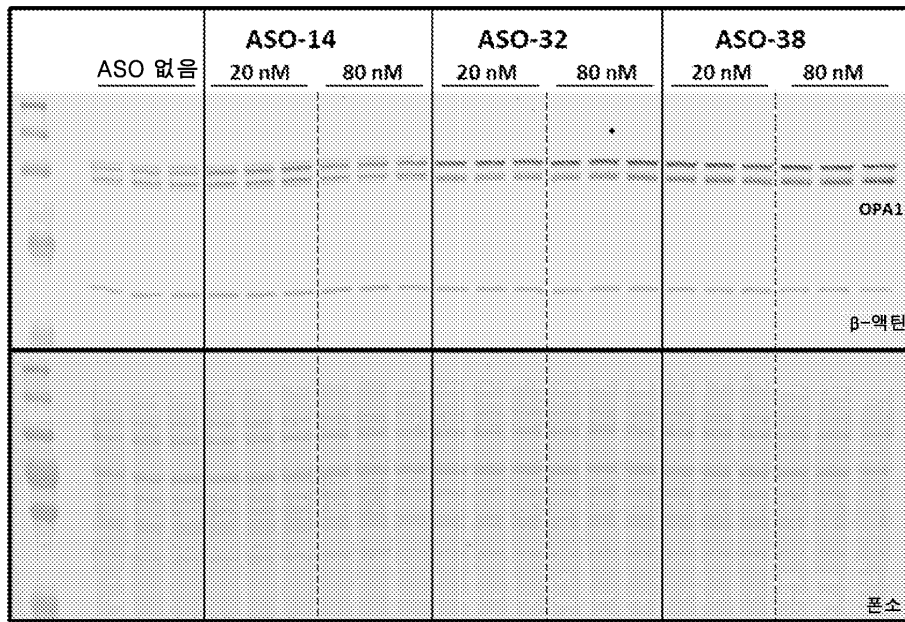
도면18d



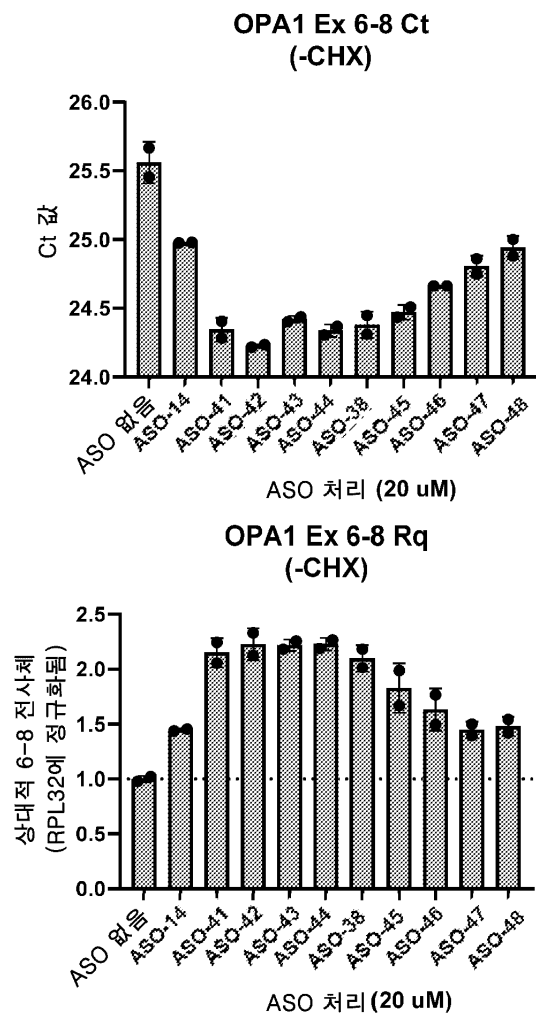
도면18e



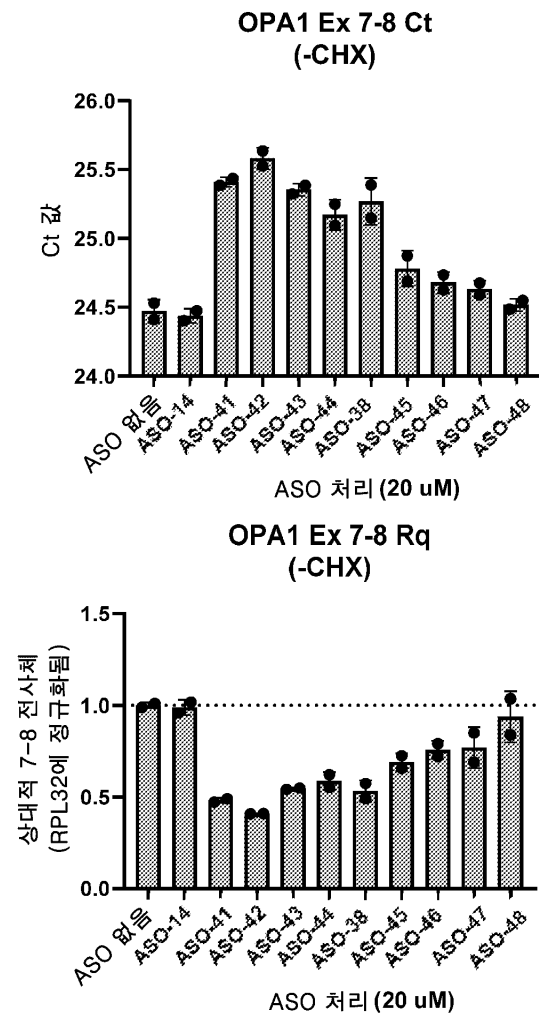
도면18f



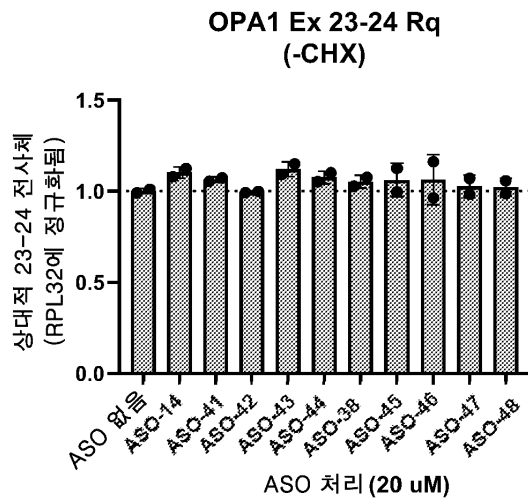
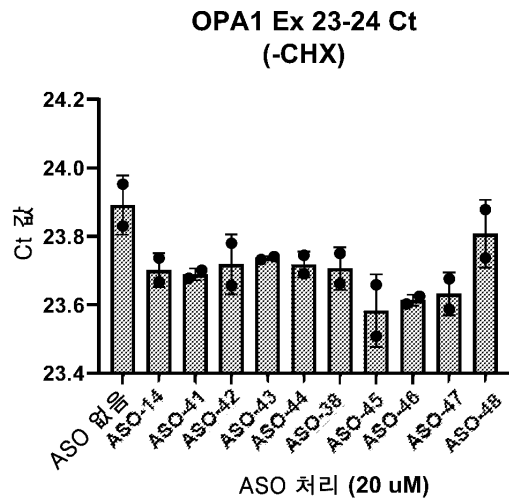
도면19a



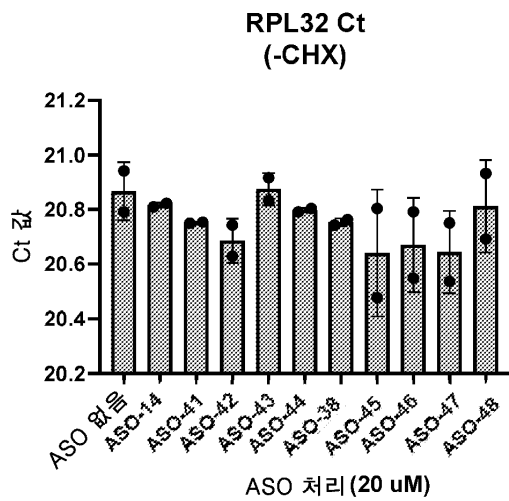
도면19b



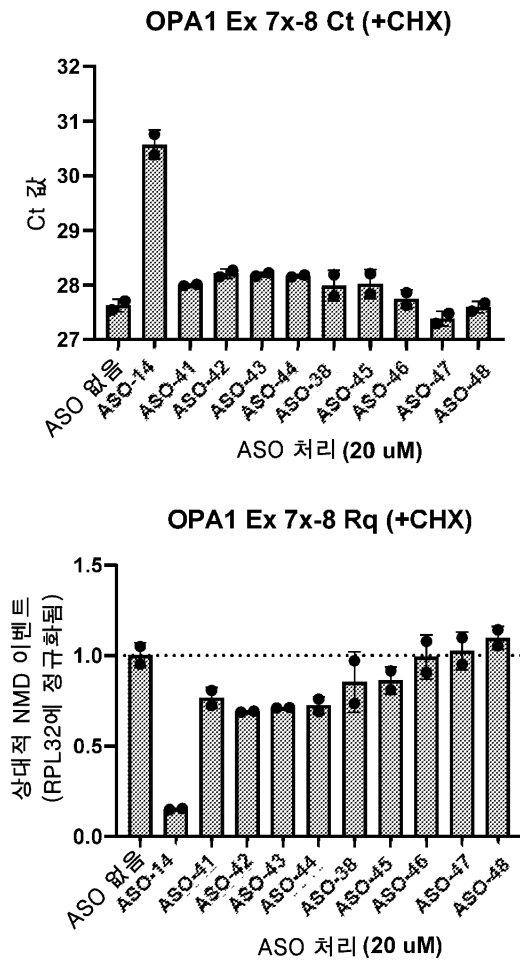
도면19c



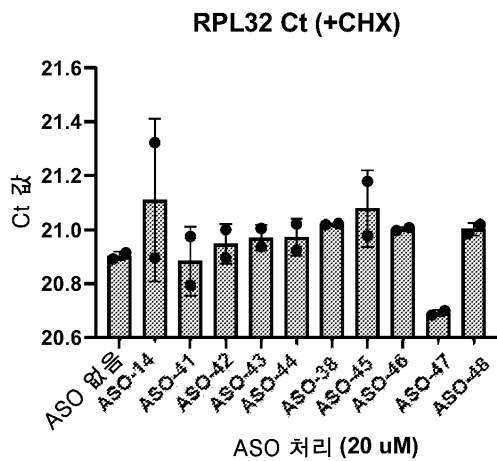
도면19d



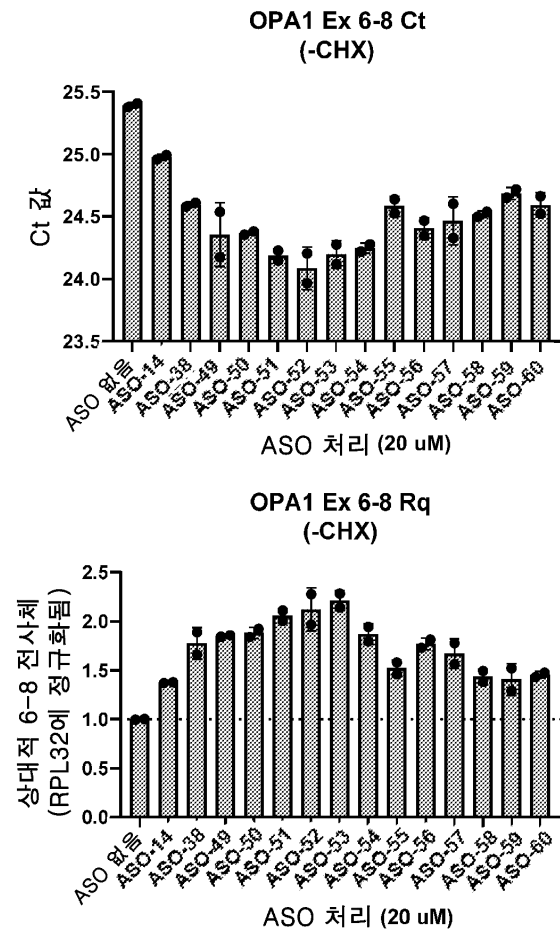
도면20a



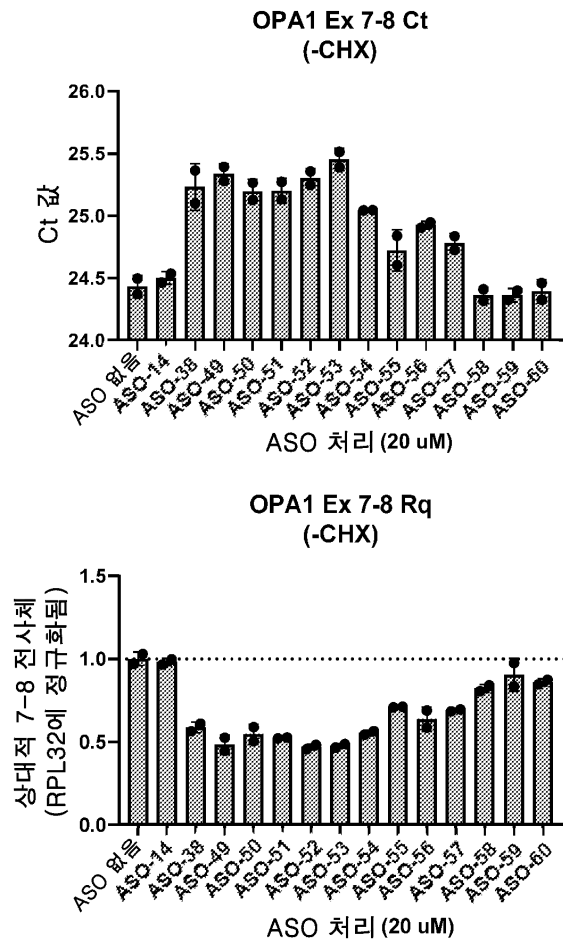
도면20b



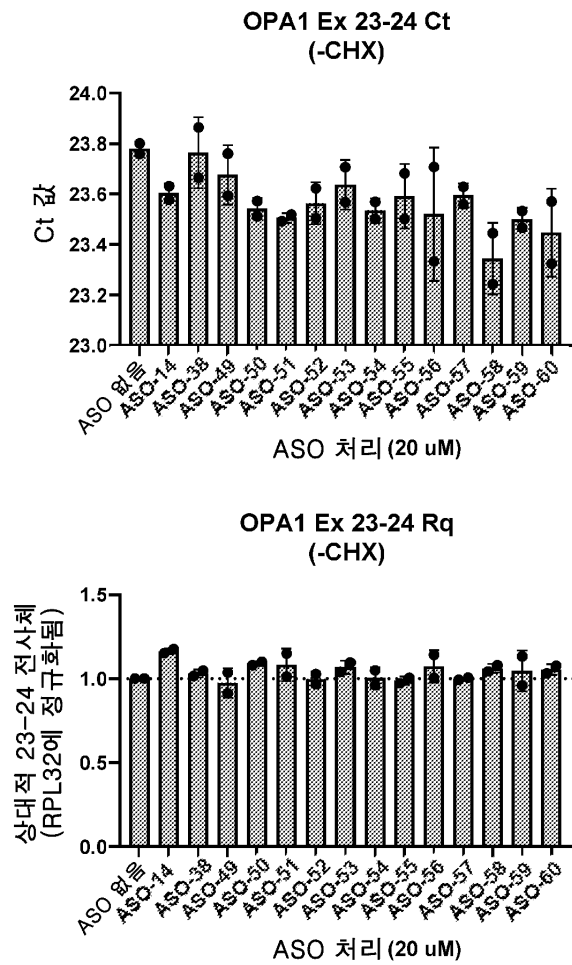
도면21a



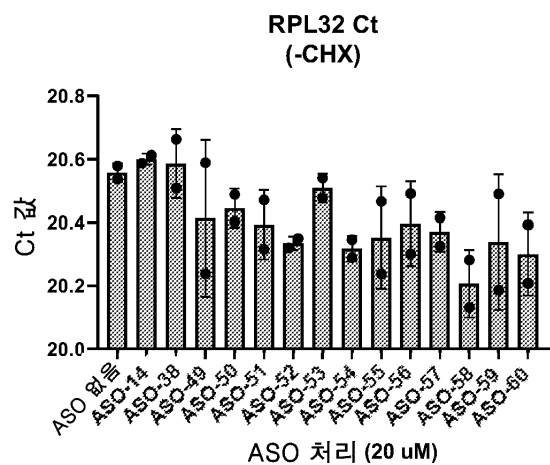
도면21b



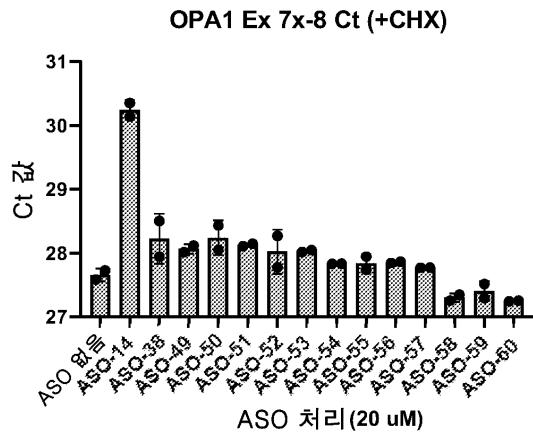
도면21c



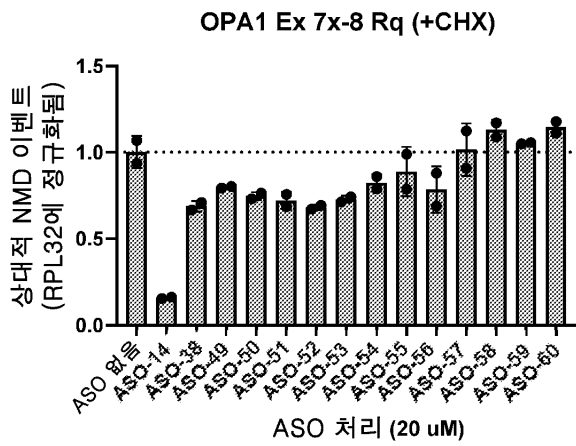
도면21d



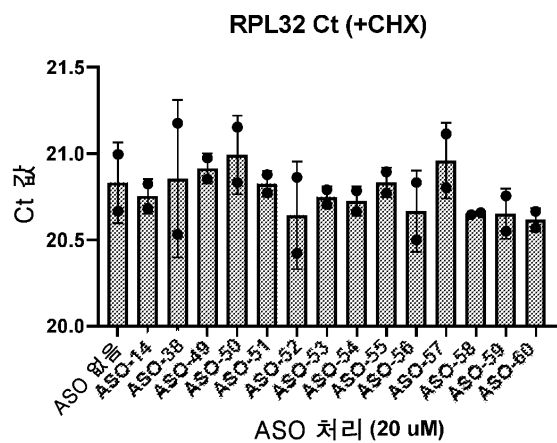
도면22a



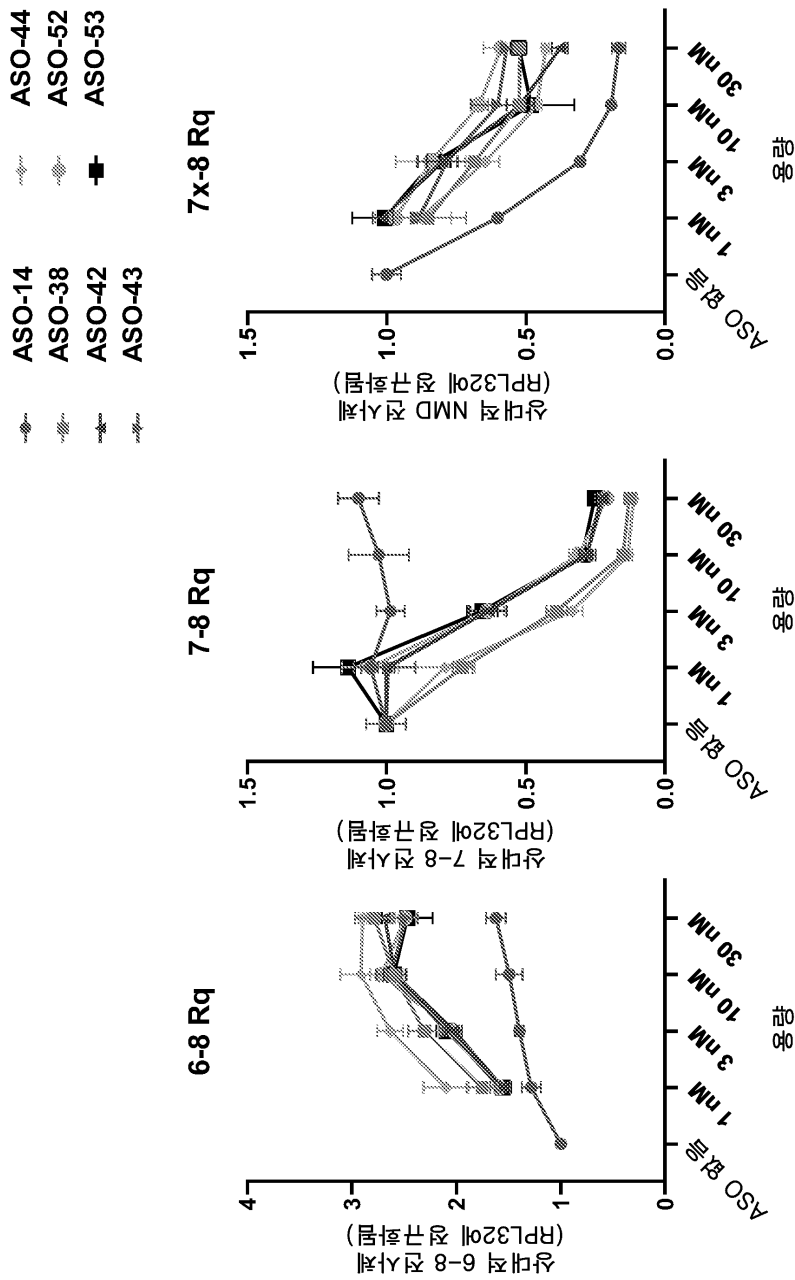
도면22b



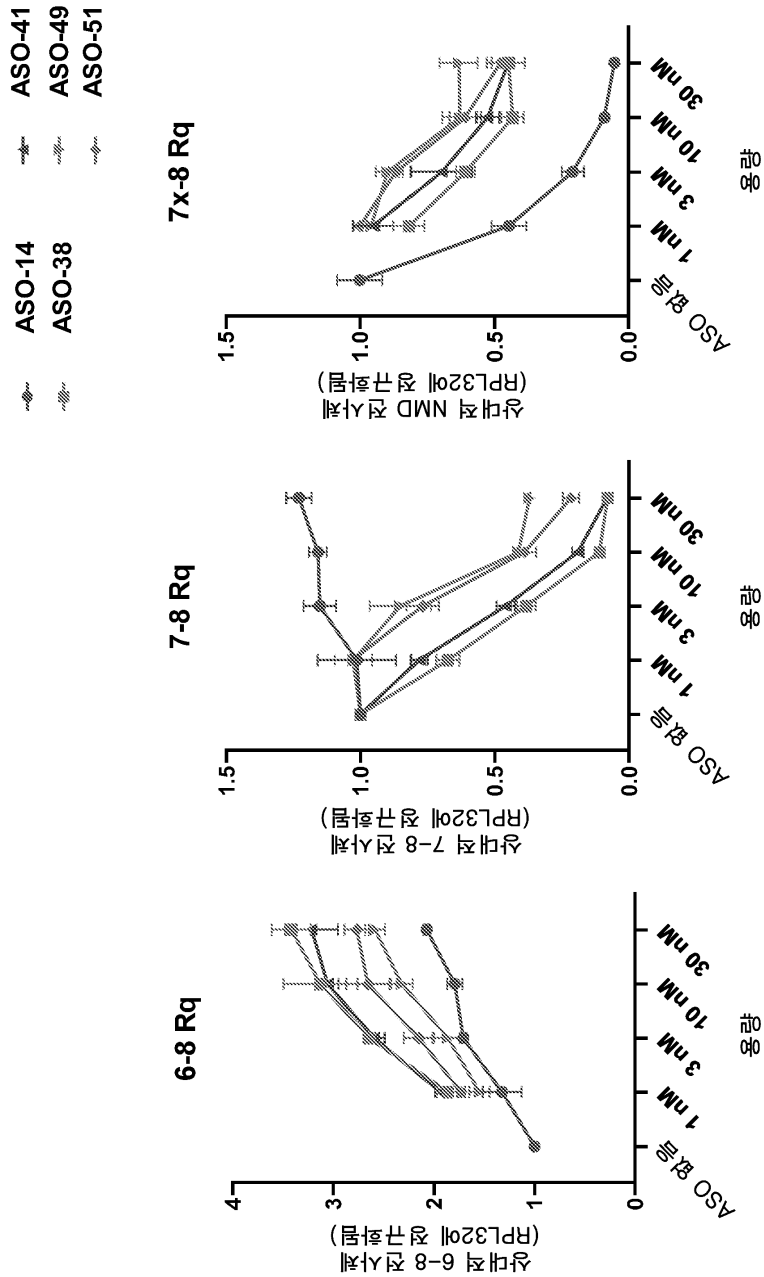
도면22c



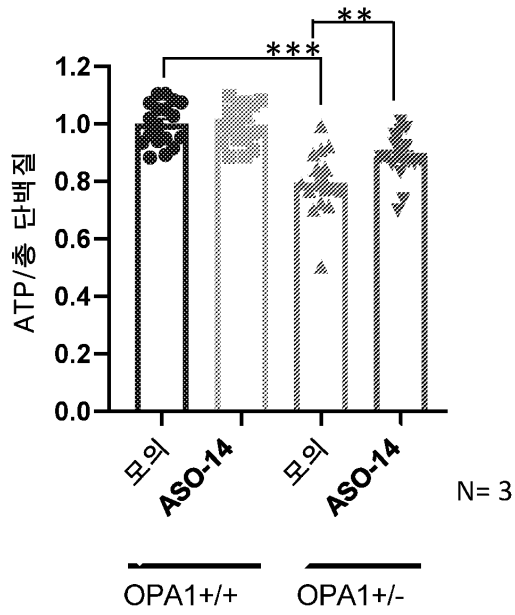
도면23a



도면23b



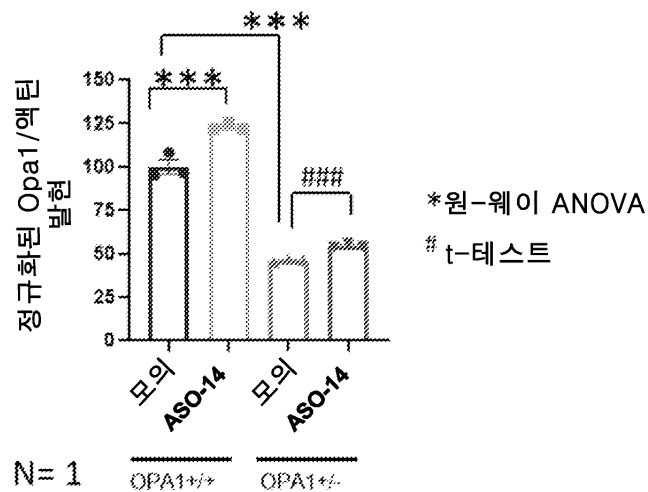
도면24a



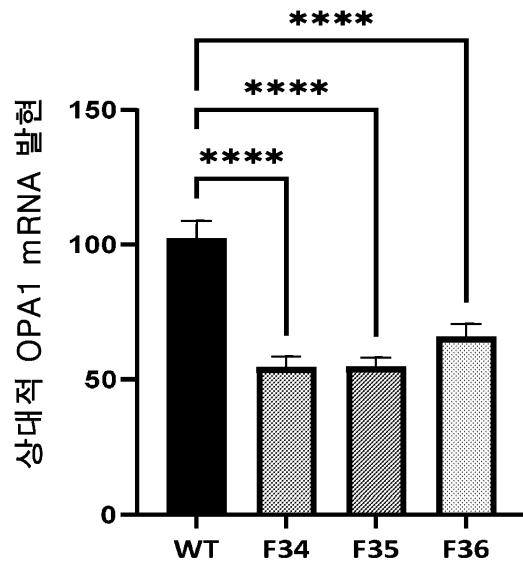
도면24b



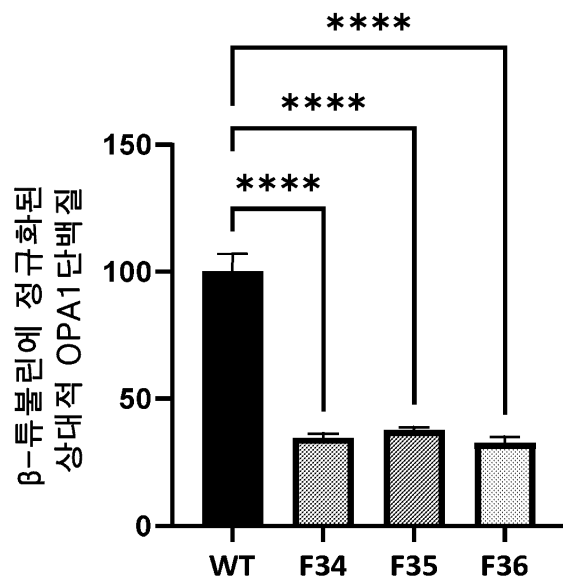
도면24c



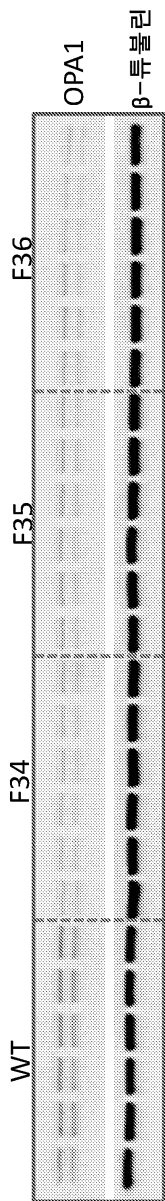
도면25a



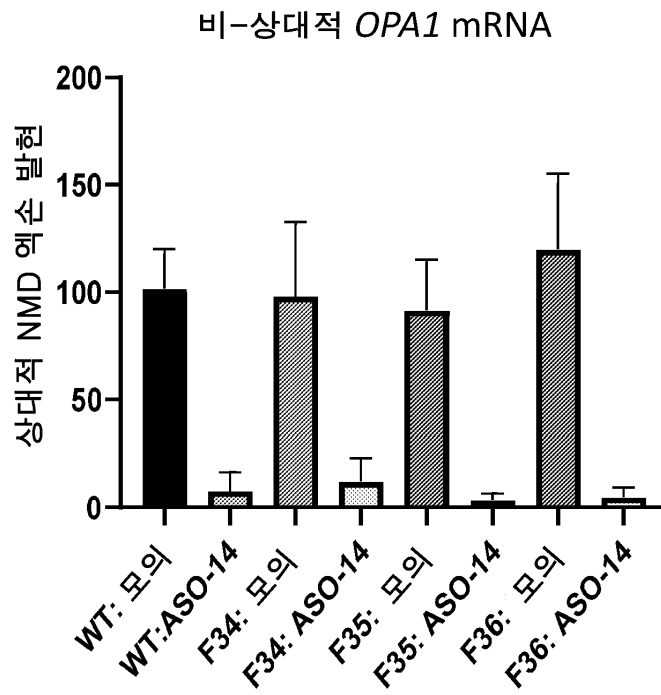
도면25b



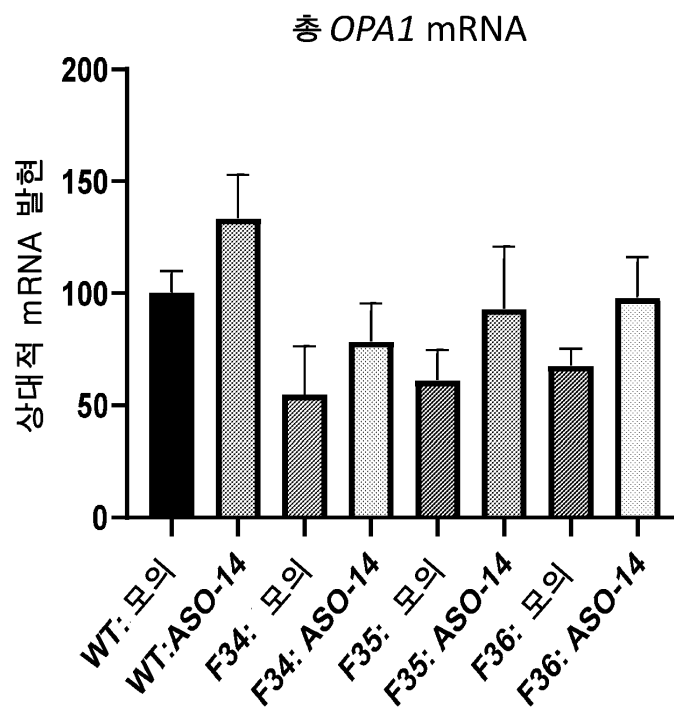
도면25c



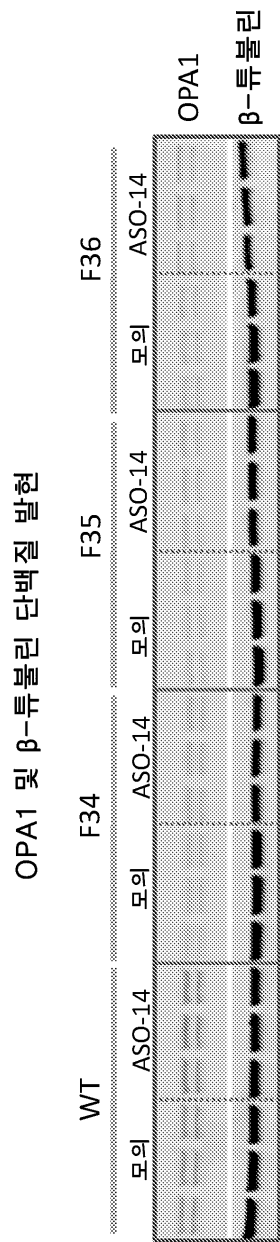
도면26a



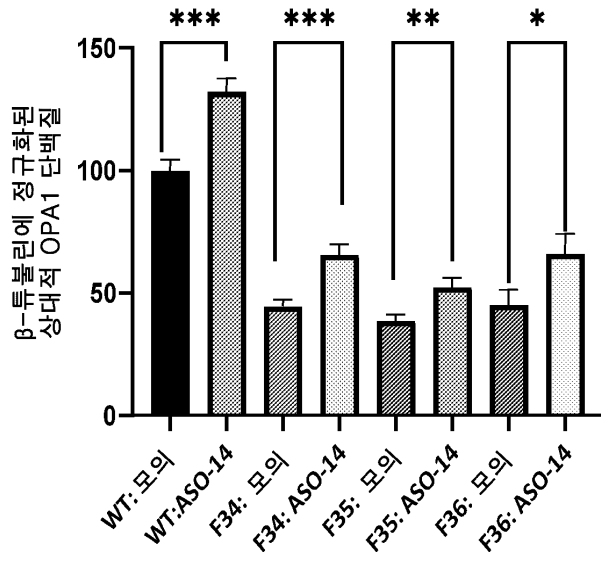
도면26b



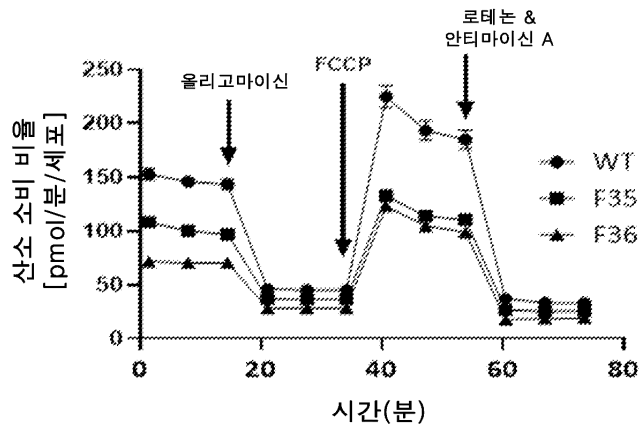
도면26c



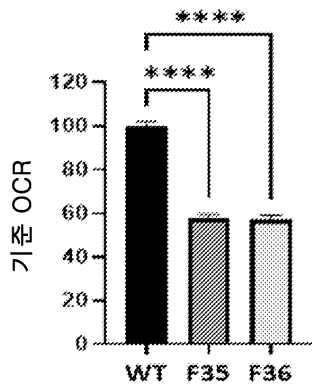
도면26d



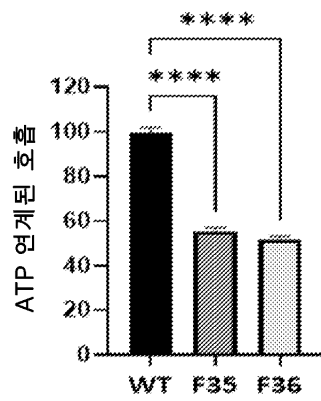
도면27a



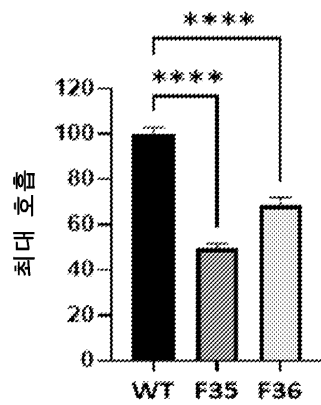
도면27b



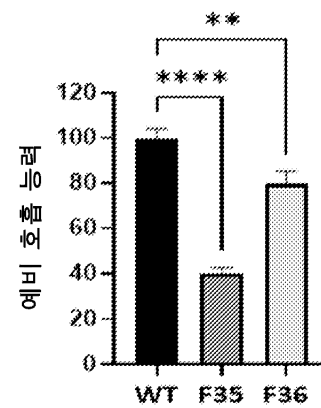
도면27c



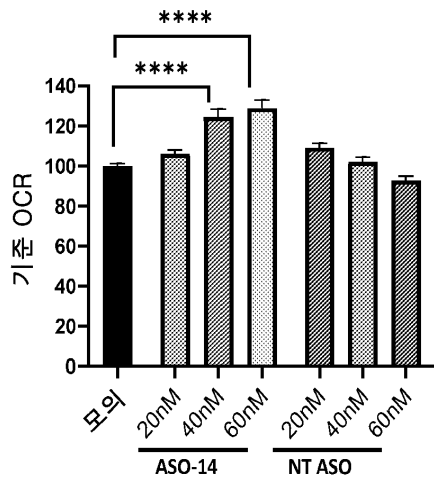
도면27d



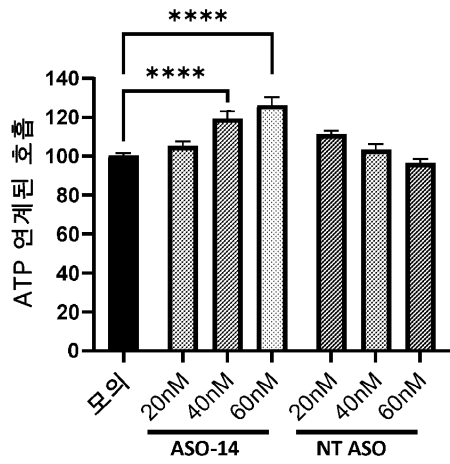
도면27e



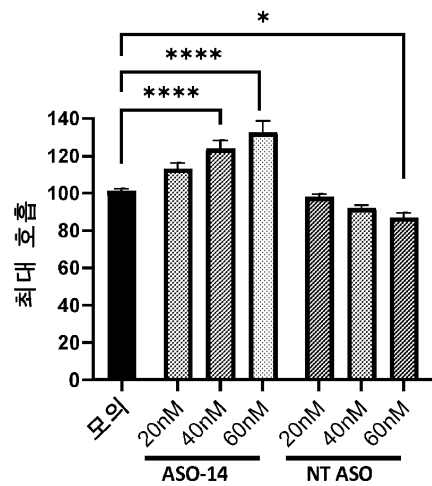
도면28a



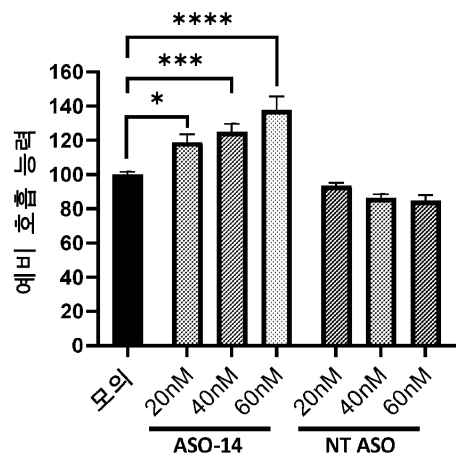
도면28b



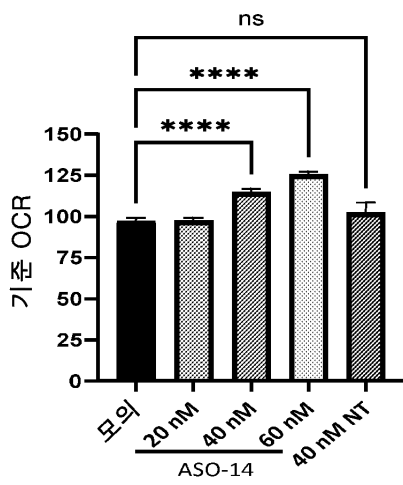
도면28c



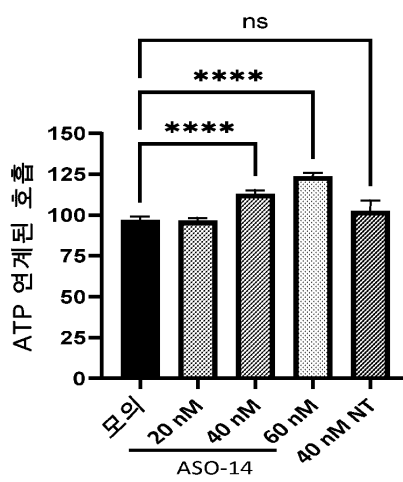
도면28d



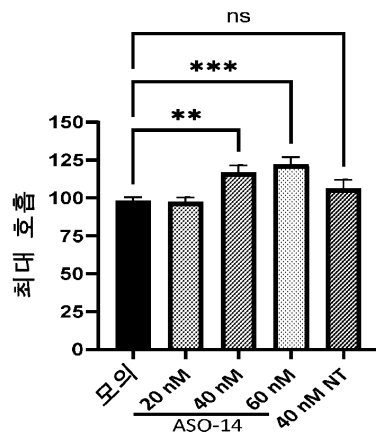
도면29a



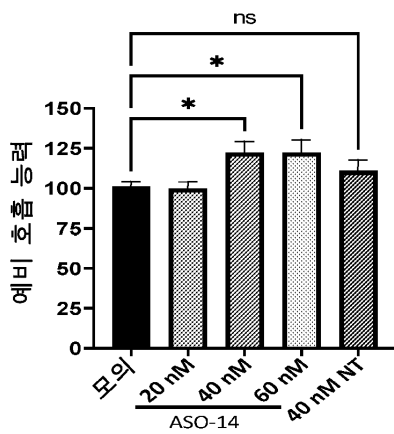
도면29b



도면29c



도면29d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> STOKE THERAPEUTICS, INC.

<120> OPA1 ANTISENSE OLIGOMERS FOR TREATMENT OF CONDITIONS AND DISEASES

<130> 47991-731.601

<140> PCT/US2021/030254

<141> 2021-04-30

<150> 63/112,458

<151> 2020-11-11

<150> 63/023,013

<151> 2020-05-11

<160> 607

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 111668

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ataaacaac attataaat aatgtggatt taatcattaa caaacaattt caagttcttg	60
cacagtttca caaagggtta tgtgacccaa agcttcacct ttataaagac aactctcgaa	120
tctgtattgc aagcccatc tcctgtgga actccaaagc ttgatttcta actgccacct	180
gaataacca ttcacacttc agcaccaatc atcattccaa agccagcatt atcatccct	240
tgtaatcagc ttttctatat ttgtgactgt tactaataat gtcaattgac ttgggttca	300
acccattat cttttgattc ctcttcctag tttcttcatt tagcttttca ttgtttttaa	360
tactcgaag tatcctttca aagaatctct cacttcttcc cattaccagg ctttggttaa	420
gggccctcac acttgacttt ctcaacagcc cctatccag tcttctgac cctcagtttc	480
cctctttaca aattcatcct tttctgtttc tccaggatta tcttttttga gccacttta	540
tgacactata gtctgcctct gtgggtagta actgttgcta cccattactt ggtcctcagc	600
ttgtactacc tcacattaat gtttaccttt tatgtatgtc tgtcttcta accaaacct	660
ggttagttga ggggtgggaac tgtggtttac tctttttaa aaaatatac ctgagcctg	720
gcacggtggc tgatgcctgt aatcctagca ctttgaagg ttgaggcagg cagattactt	780
gaggtcagga gtttgaaacc agcctggcca aaatggtgaa acccgtctc tactaaaata	840
caaaaactta gccaggcatg ttggcatgca cctgtaatcc cagctactca ggagactgag	900
gcaggagaat cacttaaac tgggaggtgg aggttacagt gagccgagat tgtgccactg	960
cgctccagcc tgggcgacaa agtgagactc tgtctcaaaa caaacaaca aacaacaaa	1020
aacaaatat atatatatgt gtgtgtgtgt gtgtatataa tttgtgtgtg tatatatatg	1080
tatttatatc ctgactagg gttcatagga agtgactgta aatgtttgtt aataaggatt	1140
ataacatgct tttctgaggg ctggggagag ttgataatg atgatggtgc aaacatgtat	1200
gacttcagct aattattggc ttctccagga aaccacaaag agtagtgta aggaacttgg	1260
agatctccca agaagaactt tgcaaaagct tttatgtata aatttaaata taaaacttat	1320
gaaatcaatt ttaaacaatt ccatttccat taacatctct cattaccttc ctttctgaaa	1380
atttctgatt cgittgataa ttctgaaaag ggtccctttt cctgctaagg taaatatata	1440
gagttttacc tggatgaattg ctcaattccc agctgaactg gaaaatttag tttaaagtag	1500
taaaattatt tcatgacttc tggatcagaa aaatatattt aacatgtttt tacaagtaat	1560
taatacacia gttcagagta taaaagggtt tacaataaat gtaagcctcc ctccactca	1620

tgaccacta acttcaagtc cttccttgac tctgcccttc actagggtt atcaactcaa	1680
atattttcgt gggtaggca tgaacataa atgagtaatg caagtatgtc tgttgtataa	1740
tgtcatatta aattgtattc atataattta ttcataataa ttacttggc tacttgcata	1800
cttgtgttct ttigccaaaa aaaaaaaaaa aaaaagctct ttctcattgt ttggaaatg	1860
gctgaccctc tcagtccttc attttctctc acttttcata ttgtaatcat ccagcaggtt	1920
cttctgtctc actgcacaga caaatcatt tcactgagac caggcatcg cagtagaaaa	1980
agagttaac tgattcaaga ccagcctatg caggagaact ggagttgtca ctcaaatcaa	2040
tcttctgaa ggctctgagg ttagaggttt ttatggacaa tttagtggc aagggtagg	2100
gaatggatgc tgcgtattgg ttggggatga aataatagga aaacattcct tgtgtgctga	2160
gtccacctct gggcggggcc acaggatcac ttgagtcatg agtcataagt ctcgatgggg	2220
tgagtctgaa atataccgca aaaaagcagt cttagattct atagtaatga tgttatctat	2280
aggagcaatt ggggaagtc taagatttgi gagttctggc cacattgatt cctgagcagt	2340
aagggactat agaaaccata cctacgtctt agcacagttc agggccctct catgatcctg	2400
ttctcttggc ctttcttaca aaggtgggtt ttggttcctg agcaacgagg gagttagctt	2460
taggaaggga ctattataat cttttcttc aagttaaact ataaactaca ttctcccca	2520
aagttcattt ggcttaagtc caggaatgag caaggacagc ttggaggtca gaagcaagat	2580
ggagtcaact atgtcaggtt cctcttgtca taattttgcc aaggcagttt caatataagt	2640
agtggttgtt tttcctctta attttacta agaaaagtag aagcacaagc ttcattgataa	2700
acagtaattg atgtgttcaa tticagaaag atgaaggagt gtgaactacc ggagaggaca	2760
tgagtgcctg aaggataaaa ctactacttg gctcctgggt cagagacatt ttttgtatat	2820
aagaattgaa ggttgatgtt gtaggcac ctagatattt tatgtgattt tttaaaatgt	2880
gaaatttgtt gatttttatt tggcaacaaa ttagcatatt ttttgcttgt ttgtttttga	2940
gacggagtct cgatctgtcg ctgaggtgg agtgcagtgg cacaatctca gctcactgca	3000
acctctgcct cctgggttca agcaattttt ctgcctcagc ctccgagtag ctggctaatt	3060
tttttatatt tagtagagac agggtttcac catattggcc aggtgtgtct caaactcctg	3120
acctcgtgat ctgccttcct cggcctccca aagtgtggg attacaggca taagccgcca	3180
tgccagccc aaatgtagtg ttatttttaa aacctgcat agccaacac tgtctaaacc	3240
aaacaaaaca ggctgtggg ctgaatttgg tccaatggtt gcagtttatt atacaacagt	3300
ttgccctttt ttcattggca cactatgtat ctatgggaga tcattcctta tcaggacata	3360
cagacctaaa gcataggttt tcatggctag tacggatgta atttatgtgt ctagttccta	3420

tacatggaca tttatactga ttccaatctt ttcccatctc atacagtga gaaataaaca	3480
tcatcatgca tacatctttg catacatggg aatgattcca caggataaat gcctagaagt	3540
agaactgcaa aacaagggtc tcataaaaca tatgataacc atatataaat ggtgatggtg	3600
gttagtttct ccttttttta tggttaaagt cttttatccc taatttttct tttttgttgt	3660
tgttgttaaa gtctcttggt ttctcttatt ttattttcta aaataacaag gaagtaacga	3720
ttacaaagac actttttgta caaccctaca atcccaggaa gatctacagt ttgcacaggt	3780
tggtagacga aattgctctc tggacctgcc attgaaacag tcaccacaat aaataaagaa	3840
aattctaaga gtctgcatt tgggaagttt actatcaatg gctaggtcta ctcttggtgg	3900
tattgtgagt gcatgggtcc agacttatga ttctgacaat taagggaata ggaattgtct	3960
ttatgctctg tgtatttgtg tatgtgtgtg gcatgggtgg ggggcgggta gtggggagga	4020
ggtgaaaggt cctgaagta aagaggatgc acaggacctt tttattttag tccctaaaaa	4080
ttggcttcat aaccgttcac aggccacatc ccttttacgg gccctggttt cttacaaaa	4140
cataaaaggt ttgtgttga aggggaaagg agtattttaa gtgatggagg agaggagctc	4200
aagatggctg agatctgggc ctgtccaaca ttgagaaatt tgggagggga gccatcaaag	4260
aagcctggga gcagcagttc cagggaataa ggagaatgtg atggccagag agccaaaaga	4320
aaaagtagtt gaaggagtgc tcagcactag gcatctgaac tgaatgctgt ggcaggtca	4380
ctggccacaa acaataggga gctggtggag gccttgacga ggaccatttc aacaaactgg	4440
tgggcttaaa atccggaaga aacagtga ccaatcattt tgacgccttt tataaaccac	4500
acaagcttat tccaaacccg ttactggcct aactgattta agtcccttc ccatctgac	4560
ctcagagatt ctaagggact tagcctatcc atgactcttc gtctgtcttc tcacctccca	4620
tgattgccct aacgatgta aagtgtcttc aaacaaagat gcccaagaaa gaaggtaggc	4680
aatgtgcaa gcattagttt gtagtacgt attactgtat ttacacctgc actctctagt	4740
ttccttcgtg ctccctcaat atccaactct taataaatc atggctcccg gtgagcattc	4800
atcaattctc attccacgcc tttagccctt cccgttcccg cccaactctc gtccctccc	4860
ctggccaaat cttaacctg caaggcta at tccgaattcc aaatcggaag caagaggcg	4920
gggccccgtg agaggcgatg gattgtcca gtccgttccc gacgcactgt gcgcatgcgc	4980
tggctctccg cggaccgttc gtgtgtcccc cctagaaagg gtgaagtggg tgtttccgtg	5040
acggactgag tacgggtgcc tgtcaggctc ttgcggaagt ccatgcgcca ttgggagggc	5100
ctcgcccgcg gctctgtgcc cttgtgtgtg agggccactt cctgggtcat tcctggaccg	5160

ggagccgggc tggggctcac acgggggctc ccgcgtggcc gtctcggcgc ctgcgtgacc 5220
 tccccccgg cgggatgtgg cgactacgtc gggccgctgt ggcctggtaa gtgcaggctc 5280
 taatctggcc ccgttaattc tggggcctct tgagagtggg gctgtcttat ctctatctcc 5340
 aaaaatgtgc aggtgactct caggccaggc cgacggcagt tggagaattc ccagatgttc 5400
 ttgaggaccc agaatacag gagccctggc tgggcttacg ttcggagccg gcttcaatac 5460
 tggccctttt ctctggccct acccaaccg aaaattctgg acgcctctca atcttgcccc 5520
 gtctctattg tcttttctc tctgcccctt acacccttgt gtcttcagtg ttctgtctgt 5580

 ctctggttgc ctcttttgcc tttttctgt cctctccctg ccaggtttgg ctctgtccat 5640
 gagtcacctc tctccacatt tctcctaact ctcggtgtct tctttttctt ccatttcac 5700
 gccatgtgta cattgcatct tcaggtaact gggctcttct atcggggaaa ggggcgtccg 5760
 tctctttccc tagcccgtg atagaagtca gaactagagc aatgacgcac acggtgtcag 5820
 agacggtgat tcgagatgcc ctttcaatag cagctttttt ctgtgtttcg ggaggagac 5880
 ttactttttg atgcaaggc gtgaacgtgg caccacctt ctaatctcaa tcattgttgc 5940
 cctgggggtg ttttaattcta aatagaaaat catagaaatc ttttcatttc tgtgcgttac 6000

 tatatgcatt gtaatgagat taaattggat tttataggaa atttgttct agtatcatta 6060
 gataccttca agcttagctc attgttgacg gcatttgata ggaagtaaga tgcataagc 6120
 aaaattggaa aaacgtgggt ttcctgaatt aacttctaag cagttgtttt gaattttttc 6180
 cagacctttt taagtggat agataattta tcgtgtttat aaggaaatgga atgcattcgt 6240
 tagtttgttt ttgttttgtt ttgagacgga gtcttgctct gtcgtccagg ctggagtga 6300
 gtagcgctat ctcggtcac tgcaacctcc gcctcccagg ttcaagcaat tctcctgtct 6360
 ccgcctccgg agtagctgga attacaggca cgcgccagca cgcctagcta atttttgtat 6420

 ttttagtaga gaggggggtt caccattttg gccaggtgg tctcgaactc ctgacctcat 6480
 gtgatccacc ctctcgact tcccaaagt ctgggattac aaccgtgagc caccgcgcc 6540
 ggcccaattt gttttatata ggtaactgg agtccaaaat acagaactag atgagataac 6600
 aatagttaac agtgtagtc agttagaatt attgcatagg tatttttaac tcatggaat 6660
 tttagcttt gagtaagtc acagcccttg gtattaaagt aagtattta caaccctgc 6720
 atttctact ctcaatatt agtgaggaaa catatctgat tttcttttaa taaaagaga 6780
 aaagactgca gaagatagca ttctctgttg gagcaattaa gatgtataag aagaactaca 6840

 aagacggagt tttaaaaca actgatttat aagtgttatt tatttaattg gctgtcattg 6900
 ggctaaatta tttctaagt tacatggat gccattgagt catggcttaa aaatgtctcc 6960
 tggatgatgc acagtttagc tacctaaga agtagagatg tgggaagcca gaagcccaa 7020

gctctgcagt ttttcttttg ctatagttcc ttgtcatgtt gtgaaagaat acagttaa	7080
tcctgtctcc taacagatga gagcataagc atttctttgg gcatacatat gtaaatacat	7140
gctcatggac atgtgaaaag atcaatacta acatttgggt gcaataaata attgtgtaaa	7200
attattttta aaagaattac atattaggaa atgatatatt gattaaaagt gatagtcaat	7260
gaacaagaga gtagatttct gggggaaacc tttttgcat catacttgat ttttagtttt	7320
gactgaatat tgaagtctat attcaaaatt cttttccttt agaactgtaa aggcatgtct	7380
gcattttctt ctaatgtaat tgtttattgc tgctgagaat tcttatgaca atctgatttt	7440
ttcatcttca tgattatctt gtttttcctt tcatggaatc tgttagggtc ttgactttat	7500
cctttatcct aaattttctca aggcttggac cagggtgtggg tttggttttg ttttcttttg	7560
ctactcattt gacttggcac actcagtggg cctttccctt tatctttctt catttctgag	7620
acgtttttct ctcttatttt ttattatctt cctttcattt ttctgtcctt ttttctttct	7680
agacatctct taggaggata gtggtcctct tagattgata tgttatgtcc gtgatttcca	7740
aagtaagatt tgtactcgtc gtctgttaaa aggaaaagca tacatatacc ctatgtatat	7800
atgcacactt ttttattttt aaattatata tgtatctgta ctaattattt acattgtaag	7860
tcaacctaa cataatctta aaggataaga taaaaacat actgcatcta gaagcttcag	7920
tactttcttc ctgaatccca gtagatcctt ttgttcatcc cacgggatgc attccgcccc	7980
catcctccca ctccctttgg ataccacatt accacagctc tgcatcactt aactttcttc	8040
ttatgttttt cactttttt ttttttttt ttttgcatth tatgtcctgg ggaatttctt	8100
taattcattt catggtttta ctgttgattt ttttaatatt ggccatcgca acttttcttt	8160
tcttttctt tcttttctt tcttttctt tcttttctt tcttttctt tcttttctt	8220
aattttctt tcttttctt tcttttctt tcttttctt tcttttctt tcttttctt	8280
cacacaggat cttggcgtgt tgtccaggtt ggccctgaac tctgggctc aggtaatcct	8340
ctcaccttgg cctcccaaaa tgccaggatt acaggcgtgc gccactgcat ttggcggcaa	8400
cttaattttt ttatttttat ttttctttt agaggacacc tagcactgag cattgcaact	8460
tttcatttcc atgaactttt aagaaaactc ttaaagacat gttaattctt gtacacttcc	8520
tattgttctt tgattgctgt ttttgaataa caacaaggag tacgccttag cattttgatg	8580
gtatcctctt aatagtctga ataatagtcc ccttggcgct ctgtatactc tcaagtctta	8640
aatgttttgt atgcagctgt acgttgacag ttgaatggct tcgctccaag tggatcagca	8700
agaacataaa gaatcattta actggtacag gctgcggctt gtgaattccc tattaacacc	8760
aaagaagacg tgtgagactc cgtactgaaa ctaaagacga cttgtgagtt ccacactgag	8820
atcaataaag tctttatgat ggtgacagag agtgggtgtc acgcctaaag ttttggttaa	8880

tctctctaaa ttgaggggct gacccaaaagg gggaacttaa ctgtattaga cataatittg	8940
agaaacatgg gtatgtggat ggtaatggag gaaatgggtg tagatgagat tgcctaggga	9000
gagtgagaag taggttaggt ctaagccttg atgagttccc aacattttcca agggtagttg	9060
aggatactga aaatgagtgg ccagtggagat agaggtaaag ctagagactg cccaggggag	9120
aggaattttc aacaatgagg aggtgtcaac attgtcaggt attgtcgaga ggtcagataa	9180
aaccagaatt gagcaaaatg gccattggaa gcctatgggtg ccctccgtaa gagctgtttc	9240
gctgaagtga tagaaacgga aatcaggctg ggcacagtgg ctactcctg taatcccagc	9300
actttgggag gccgaggtgg gcggatcacc tgaggttagg agttcgagac cagcctggcc	9360
aacatgggtga aaccctgtct ctactaaaaa taaaaaaagt agccaggtgt ggtggcaggt	9420
ccctgtaatc ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tcgcttgagc cccagaggcg	9480
gaggttgtag tgagcagaga tcgagccact gcactccaac ctgggtgaca gagcaagact	9540
ccgtttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaagaaa tggaaatcag gatggtttgg cttttatitt	9600
aataaaatag ctagagcagg gaaatggggt actttttttc ccccttttaa gatgagacat	9660
agccaggtgc agtggcttac acctgtaatc ccaacacttt gaaaggagg gtcgcttgag	9720
ctcaggagtt tgagaccagc ctaggcaaca tagcaagacc ttgtctctac taaaattcaa	9780
aaaaaattaa ctgggcatgc tggcacacac ctctagtccc agctatttat gaagctgagg	9840
caggaggatc acacttgagc ccagatacgt ggggctgcag tgagccctga taatgccatt	9900
gcactccagc ttgggcaaca gagcaagact tcgtctcaaa aataaataaa taccctgtct	9960
caaaaataaa aaataaatat gggaggagag atttgactta gattcctcaa agggcaggag	10020
gaaagagaat tccaaacagt gattcacctt taatgggaga aagatcgctt aattttacat	10080
gaggaagaag aggattgggt gagatacagt aggtgaacag tttttgtatg aggaagttga	10140
acatgtgtca ttctaatagc ttccattctc tgtgaagtag agggcaaggt catctactga	10200
gagttgggga ggtcaagaga gataagggga gattagaaga gctcttctag cagagagtgg	10260
aagaatgaat tgctaagaga gatgaagtag gattgttaag tagttttgag ggccctgttg	10320
agatgtgctt ccagttgggt gtgattttct ccagtagtgc tttattttcc tgggtacagg	10380
cagagagaaa aacaataagg ctcatgtagg gtttgtatit tgttggacaa gtcaaacaga	10440
aaagtcagag gacgagggag tttagaatgt ttgcaaaaga gttattgaaa cgatgaaccg	10500
cataatctaa ggttgtaagt gggtagaatg ataaggagga tgtgaatagg taaggagaag	10560
aaagaaatat cagattattg attattgatg gcgactctct aatacagcta ttatgccatt	10620

ttaaccgatt aagaaactaa ggcttttagaa aattcataat ttgccctaac tgcacagcta	10680
gtaagcagtg gaaatgtgat tggaaaccaga gtctctctga ctcaatagac taaatggatg	10740
taaggatgta gttgaaagaa gggtagagcta aacgttgttg aaccatgagc tctttctctg	10800
gttgatatcc ctctctgtaa gtgataacat gggtcacgct ggataaaacc ttgtggatgat	10860
tggtagcttt cctttgtcct tctctctgtg cctagtctgg cgagtatctg cctttccctt	10920
tcctttctca ttgctgccac ctaacttttag gctcttcccc ttacatctgg gtaactgaaa	10980
taagatcacc tttttgttcc ccttctgatt tactttgacc taacattatc tttactattt	11040
tctttaaatt aatgtttcat tagtcttatt ctactcagga actctgtagt tccccattgc	11100
ctacgaaaaa aagttaagcc tcagccttat attcagtgac tcttcaattg gatattcagt	11160
ccagttttac tctctctatg agccttctat gccagctcct tgggtctctt gccctttcat	11220
tgtctcagct ctgcaccctt ctttctcttt ttattctttt ttttttttg tacttttttg	11280
gttttctttt tggtttcttt tttgtttta ttattaaac ctccatcaca cttcaccta	11340
tggagttttg aaccacagca aggtgcagta tcactctggg gctctggagg aagtggcagg	11400
gagtccaaaa tgtcacctta gcttcttacc tggggccaca tgtatttctg catctgctgc	11460
ttcccacact ctigcccaca agtgtcgctt gtggaaataa tttgagattt actgtctggc	11520
tgaccctagt ttcaatctct ttccaccat ttgctaata tttaccttg ggcaaaacat	11580
agaattaaaa gaaaacttca gacaagttaa atttgatgga gtttaattga gcaaagaaaa	11640
aaaatgatcc acaaattggg cagtctccag aatcaccgca gattcagaga gactccaggg	11700
gtgcctcgtg gtcagaacaa atttatagac agaaaaggta aagtaccta caggaatcag	11760
aattgagaca tagaaacagt gagattgggt acagctcggc gtttgcctta ttgaacgca	11820
gtttgaacac tcagcagctt atgagtgggt gaagtatggc cgctgggatt ggccaacact	11880
cagctgttat tacagatgca tactactaag ttaggttttc gattttgtct gcctatttga	11940
gctaggttac agttcgcca caaggactca aatataaaag tacggagtcc tcttcgggcc	12000
atatttagtt cgctttaaca attccccctt ttggtcagcc cctcaattta gagagattga	12060
ccaaaacttt aggcgttgac accactctct gtcacatca taaagactta ttgggtctca	12120
gtgtggaact cacaagtcgt ctttagtttc agtatggagt ctcacacatc ttctttggtg	12180
ttaatagga attcacaagt tgcaactttg taccagctaa atgattcttt atgttcttgc	12240
tgatccagtt ggagtaagac cattcaactg tcaatgtaca gctgcataca aaacatttaa	12300
gacttgagag tatacagtcg accaagggga ctattattat gactgttaag aggacaccgt	12360
caaatgcta aggtgtactc cttaataaaa gtctttatga aatgaactga accaaatcag	12420
ccaagttaag gttcagacaa tataagcagc tcagcagtat tggggtctga ttggtcagag	12480

tcttcagttg gagtatgata gtgattaagg atcatagttc gctgtaaagt agcttgactt	12540
aaagaggtgc tcgttttcat tgttaccttg ttaatacaag tcataataac ttgaaaacct	12600
gctagaagag atataaagat tagaaacctt tggaaaaccc aagcttgcca ttcaccactt	12660
aggatgcctg caaaccaact gttagtgtct cctataaaca tatcgtgggt tcctttctct	12720
tgagagattt ctttattgta cttggtggca gtgtctaagg aaacagcagt atcagccacc	12780
ttttaaatta agctttttgt agtaacagaa tcaggggagg gattagtaca aaattcagtt	12840
ttgtttaaca ccaaacatag gcctccagct tgagcaaaaa gaagatctaa gactgcatga	12900
tcttccatta agtgttttct ttgaatatgt atgttgtcat gtgcctttct gagagtagct	12960
tctaccatc tgaaacctg ggaggtctga ttggctacca aatccaagaa ttttccaat	13020
atacaaatta gttttaatt ccgtacaaat ggtacttcac taccaccaag agtgagcccc	13080
caggaacccc agtggaatct tccccggtg gaaactagct tctctcgtc tatttcgagg	13140
ctagtgctaa tttcagttat tgatcathtt ggctccaag tataagggt atcatgagaa	13200
ttttcagggg aagcaattcg aaagcgagga gcaggccagg ccagataaca agaaccaaac	13260
caaccaagga ggcagaacag aatatgcaga ttctccacag acccaataga gacctcagg	13320
ggttggaaaa gggggccacc tagttgtatt tgagcaggga tcattcaggt ttgttcgacc	13380
atgaatctgt agctcctgaa taacatccag tgggaaattt acttttctat ggcccccttg	13440
tagtgtgttg taagggtgta taaccacatc tagtaaaaag agaccctact ggatatacaa	13500
gcaatcactt gtactaacat aagtaattcc caaatctga gtatgtgatg cctgcaagca	13560
caatatacgt tttgtaggca tcatttggat ttgtttttta tatttgggtg gatcgacttt	13620
atcagttgaa aaagagtgtt gtttttagtg agttaggaa agcaagtact agtgatgttt	13680
agagtatcaa gaatagcttt ccattcttcc ctgggggttt cagggtgact cattgggaaa	13740
cgtggagggg cactggcacc ctgggaatca tttcctgatt ttttggcatt agcccacaaa	13800
cccaacagtt accttggttt tgtgctagag cataagcttg agctgaagcc atccactgat	13860
tatggtccca tggattttca tgtaaggaaa aggaaaggat tagggaaaaa aataaggaaa	13920
acagaaaaac acataaggct ttcattggtg tagagaagtc ttgatctgtg atctagggaa	13980
agctgtctgt aaccaggatg ctgtctgctt ctgggaagag atttccctgg tcagctttac	14040
ctaaagtct ccaacgggta tatagtacca ggagtctgag ggggcccttt tgaattgtga	14100
gatgtggacc catggttcaa agccctgaag ctctctgca ctgtgggtgg taagaaggac	14160
ttggtatggt cccatccaac gaggttcaag agtgatcttc ttctgatgtc atttccggaa	14220
ggcccagttt ccaaattcca gaccatggag ggtttgattg tctcagttg gtggatcttg	14280
aaatgcttcc ttacctggt ggaagtatac ttggcgtaa tacattaaag cttgcagta	14340

tttagtcata tcagagttta agagagcagg agaagcatga gatgctatta ttagggacat	14400
gggcctccca gtgactatit cataaggggt caatttatgt tttccaacag gattgaaatct	14460
gattgccatt aaaacaaaaa ggtagtacct ttggccaagg caactcaatt gattcagtta	14520
acttggacag tttcagtttt caaatgccat ttgttctttc aagctttcct gaagactgag	14580
ggtaataagg acaatggtaa tgcaactgtg tcagtaacac cttatttaac tgctttataa	14640
cttgctcagt aaaatgagtt cctctatcac tggagacttt tagagggatc ccccataaag	14700
gaaaaacatt ttctaataat ttcttagcta tggtcacagc atcagctttc ctacatggga	14760
aggcctttat ccaaccagaa aacatgcaaa ctattacaag aacatactga taccctattg	14820
agggtggtaa ctgaatgaag tccatctgia aatgttcaaa tgggccatca ggtggiggaa	14880
atatactgcc tctagttttt ctgggattat gagtttgaca agtcaaacad tgattataag	14940
ccattttagt aatgtcagaa tagtcacccc accagtatit tttcataatt tggatcactt	15000
tgtctgttcc atgatgagct gtggagagct ttcaataatg gaagcttcaa agattcagga	15060
aggaccaggc ggccgtccgg gccctttgtg agtctttgct tcacgttaaa tttacatcct	15120
tttagatacc agttttgttt ttgcaaatca gatgcgttgc actgtttatt aaataggtea	15180
tcgtaaggaa attggttgg attaatctta tggagtcat tcagattgcg tatcttgatg	15240
gttccagcac tagctgattg agcataaaaa tctgctaaag catttactg atatttgggt	15300
tcatttttac aagtatgagc ttcagtttta ataacagcaa tctgcatttg taacaggata	15360
gcagaaagga gtcacatctg ttggagtcca tttttgatgg ggatcccact agaggtgaga	15420
aaccttcgta gtttccatat catgccaaaa tcacgtacta ctccaaaagc atgtctacta	15480
tccgtaaata tttactgact tgtccttagc tgtgtgacat gttcaggtaa gggcagaaag	15540
ttctgcaggt tgggctgact tgacttgaag agttcgcttc tctattaact ctttttgggt	15600
ggtaacagca tatcctgact gatatttttt tttctgagtt tttggcatag gaccatcaa	15660
caaaaagtgt taattcagga ttatccagtg gagtatcttg tatagcaaca cgaggggcca	15720
ctatttttga tactacactc acaccgttgt ggtcttcacc atcatcagc agagataaca	15780
gagtagcagc attaagtaga ttacagcctt ttagatgaag ataagaagga gataggagaa	15840
glaattcata agatgttagt ctactcactg aaaaatgctg ggtttgattg gaatttaata	15900
gactttccac agcgtgtggg acttgcaaat taagttcatt tctaaaaacc agatctgatg	15960
aagcttctac cagcttggct gctgctactg cttttaaaca attaggatat gccttagaga	16020
ctgggcctaa ttgcaggcta tagtatgcag tggtcctatg tttagcaccg tgttcctgat	16080

tattacattc atgaacaaac aaagtgaag gtttagtgta atttgaagt cctaaagctg	16140
ggggctgttg taaggccaac ttcatttggc taaaagcctg ctcatgactg tcttccaag	16200
gtaaaggctc tggtagacga tttttagtga gctcatcacag tggtagaagt attaaggaaa	16260
aatttgaac ccaggatctg caatatcctg caagcctaag aaagcctttt gcttttgggt	16320
tgcaggctga ggaacacttt aaataggttt tatcctctca ggtaagaggg aaatcccttc	16380
agcagccaag tcatgtccca aatagtggac tttttctttt gaaaattgaa gttttggcca	16440
ggcatggtgg ctaacgcctg taatcccagc actttgggag gctgaggcag gcggtacacc	16500
tgaggtcggg agttcaagga cagcctgacc aacatggaga aaccctgtct ctactaaaaa	16560
tacaaaatta gccaggcgtg gtgggtgatg cctgtaatcc cagctactcg ggaggctgag	16620
gcaggagaat cgcttgaacc caggaggcag aggttgtgggt gagccagtat cacaccattg	16680
cactccagcc tgggcaacaa gagtgaact ccactcaca aaaaaaaaaa aagaaaaaag	16740
aaaagaaaaa attgaagttt ttccattgaa gccctgtgac ctttatatgc aagttgctgt	16800
aaaaggtaaa ctgagtcaat ttccgggcac tccttaatag gagagcataa caataagtta	16860
tctacatact gaatgagagt agaattttga ggaaactgta gtgtcattaa ctctgatgc	16920
agtgccctggg gaaaatatga aggggcttca gtaaaccctt gtggcattac actccagggtg	16980
tattgctgat tttccaagt aaaggcaaac aagtattgac tttctttatg gaatgctaga	17040
gaaggctgag ccaagatcta ttactgtgga caacttggaa tcagtgggta cattaggtta	17100
taaagtatta ggatttggga ctacaggaaa tcttgggtatt acaattttat taattgcctg	17160
taaatctgga acaaatctcc agtctcatcc attttgtttt ttaactggta ggattggagt	17220
gttacagggg ctgggtgatg gaattatgag tccttgttta attaaatctt ctacaattgg	17280
tgagagccct taaattgctt caggtttttag tggatatgtt ggtaattagg caaaggttta	17340
gaatgatctg ttagtacttt tataggttct acacttttaa ttcttctat atcagttggg	17400
aagaggccca taacattag gtgttttcga aagatcaggg gtattacagg cttagatttc	17460
gatcttatca atttctgcct gtagacagca taacaattct agttcaggag aatcaggaaa	17520
actcttaaga ttatttctgt ttctgaggaa aattttaggt gcccttttag ctttgaaagt	17580
aaatcttgcc ctaccaagtt tactggaaca gtatcacgta gtaaaaaact gtgttttct	17640
gaaagggggc tcagagttaa ttggatgggt tcagatatgg gaacctctgg aacttgattt	17700
gaaaccctg tcacagaaat gaccttttta ctctaaggga tttgttggct tattaaggtg	17760
gggtttatgg tagatagagt agccctggta tccataagga ctatacaca ctcctattt	17820
attttaacct ctgtttcccc atgttccttt aaaggtattt cggggagcaa tccactggag	17880
aatcccttag agcctccttt aagttgaata ttgtcaggag gactaaggtc tcttgggctc	17940

cctctagtgg tgaacagtt tggcctagag ggaggtttat cagccgacaa tcccttttcc	18000
agtgccctgg ttgtttgcaa tacaggcaga catcttgggg taaagaaatt ctgttcttgg	18060
gacctcttga ttgtattttt ttaatatata attttaaaaa tattttccaa agtgtgactt	18120
aaaaaaaaat ttttttatta tactttaagt tttagggtac atgtgcacaa cgtgcagggt	18180
tgttacatat gtatacatgt gccatgttgg tgtgctgcac ccattaactc atcatttaca	18240
ttaggtatat ctctaagtc tateccctcc ccctcccca accccacaaac aggccccagt	18300
gtgtgatgtt ccccttccctg tgtccaagt tttctactgt tcagttccca cctacgagtg	18360
agaacatgcg gtgtttgggt ttttgcctt gtgatatgtt gctgagaatg atggtttcca	18420
gcttcatcca tgccttaca aaggacattt actcatcatt ttttatggct ccatagtatt	18480
ccatgggtga tatatgccac attttcttaa tccagtctat cattgttgga catttgtgtt	18540
ggttccaagt ctttgcatt gtgaatagt ctgcaataaa catacgtgtg catgtgtctt	18600
tatagcagca tgatttataa tcccttgggt atataccag taatgggatg gctgggtcaa	18660
acggtatttc tagttctaga tccctgagga attgccacac tgacttccac aatggttgaa	18720
ctagtttaca gtcccacaa cagtgtaaaa gtgttctat tttctccat cctctccagc	18780
acctgttgtt tctgacttt ttaatgattg ccatttcaac tgggtgtagt tggatatca	18840
ttgtggtttt gatttgcatt tctctgatgg ccagtgatga tgagcatttt ttcattgttc	18900
ttttggctgc ataatgtct tcttttgaga agtgtctgtt cataccttc acccacttgt	18960
tgatgggggt gtttgtttt ctcttgtaag ttgtttgag ttcctttag attctggata	19020
ttagcccttt gtcagatgag aagtttcaga aattttctcc cattctgtag gttgcctgtt	19080
cactctgatg gtagtttctt ttgctgtgca gaagctcttt actttaatga gatccattt	19140
gtcaattttg gcttttgttg ccattgcttt tgggttttta gacatgaagt ccttggccat	19200
gcctatgtcc tgaatggat tgcctagggt tttctctagg atttttatgg ttttaggtct	19260
aaattaagtc ttaatctat cttgaattaa tttttgtata aggtgtaagg aagggatcca	19320
gtttcagctt tctacatat gctagccagt tttccagca ccatttatta aatagggat	19380
cgtttccccg tttcttgttt ttgtcagggt tgtcaaagat cagatagttg tagatatgcg	19440
gcgttatttc tgagggtctt gttctgttcc attgccctat atctctgttt tggtagcagt	19500
accatgctgt tttgggtgact gtagccttgt atagtttgaa gtcaggtagc gtgatgcctc	19560
cagctttgtt ctttggctta ggattgactt ggcaatgcag gctctttttt ggttccatat	19620
gaactttaaa gtagtttttt ccaattctgt gaagaaagtc tttggtagct tgatggggat	19680
ggcattgaat ctataaatta ccctgggcag tatggccatt ttcacgatat tgattcttcc	19740
tacctatgag catggaatgt tcttccattt gtttgtatcc tcttttattt ccttgagcag	19800

tggtttgtag ttctccttga agaggtcttt cacatccctt gtatgttgga ttcctaggta	19860
ttttattctc tttgaagcaa ttgtgaatga gagttcactc atgatttggc tctctgtttg	19920
tctgttattg gtatataaga atgctctctt ttgttctttg ttagtcttgc tagcggctca	19980
tcaattttgt tgatcttttc gaaaaaccag ttactggatt cattgatttt ttgaagggtt	20040
ttttgtgtct ctatctcctt cagttctgct ctggctcttat ttatttcttg ccttctgctg	20100
gcttttgaat gtgtttgctc ttgcttctct agttctttta attgtgacgt taggggtgca	20160
attttagatc ttctactctt tctctgttgg gcatttagtg ctataaattt ccctctacac	20220
actgctttga atgtgtccca gagattctgg tatgttgtgt ctttgttctc attggtttca	20280
aagaacatct ttacttctgc ctctatttcg ttatgtaccc agtagtcatt caggagcagg	20340
ttgttcagtt tccatgtagt tgagcagttt tgagtgagtt tcttaatcct gagttctagt	20400
ttgattccac tgtggctga gagacagttt gttataattt gtattctttt acattttctg	20460
aggagagctt tatttccaac tatgttggtca attttggaa aatgacagtg tgggtgctaag	20520
aagaacgtat gttctgttga tttgggggtgg agagttctgt agatgtgtat taggtccgct	20580
tgggtgcagag ctgagttgaa ttcttgata tcttgttaa ctttctgtct cgttggctg	20640
tctaattgtt acagtggggt gttaaagtct cccattattg ttgtgtggga gtctgagctt	20700
ctttgtaggt cactcagggc ttgctttatg aatctgggtg ctctgtatt ggttgcatat	20760
atatttagga tagttagctc ttctgttga attgatccct ttaccattat gtaatggcct	20820
tctttgtctc ttttgatctt tgttggttta aagtctgttt taccagagac taggattgaa	20880
accctgcct tttttgttt tccatttgc tggtagatct tctccatcc ctttattttg	20940
agcciatgtg tgactctgca cgtgagatgg gtttctgaa tacagcacac tgatgggtct	21000
tgactcttta tccaatttgc cagtcctgtt cttttaattg gagcatttag cccatttaca	21060
tttaaggtta atatgttat gtgtgaattt gatcctgtca ttctctcaac atttgcctgt	21120
ctgtaaagga tttatttct ccttcactta tgaagcttag ttggctgga tatgaaattc	21180
tgggttgaaa attctttct ttaagaatgt tgaatatgg cctccactct cttctggcgt	21240
gtagagtttc tgccgagaga tcagctgttg gtctgatggg cttccctttg tgggtaacct	21300
gaccttctc tctagctgcc attaacattt ttctctcat ttcaactttg gtgaatctga	21360
caattatgtg tcttggagtt gctcttttcg aggagtatct ttgtggcatt ctctgtgttt	21420
cctgaatttg aatgttggcc tgccttgcta gattggggaa gttctcctgg ataatacct	21480
gcagagtgtt ttccaacttg gttccattct tccgctcact ttcaggtaca ccaatcagac	21540

gtagatttgg tcttttcaca tagtcccaata tttcttggag gctttgttcg tttcttttta	21600
ttcttttttc tctaaacttc tcttcccgtc tcatttcatt gatttgatct tccatcactg	21660
ataccctttc ttccagtta tcgaatcggc tactgaggct tgtgcatccg tcacgtagtt	21720
ctcgtgcctt ggttttcage tccatcaggt cctttaagga cttctctgca ttagttattc	21780
tagttagccg ttcgtcgaat tttttcaag gtttttaact tctttgcat gggttcgaac	21840
ttctctcttt agcttggata gtttgattgt ctgaagtctt cttctctcag ctcgtcaaag	21900
tcattctctg tccagctttg ttccgttgcg ggtgaggagc tgcattcctt tggaggagga	21960
gagggtctct gatttttaga attttcagta tttttgctct gtttcttccc catctttgtg	22020
gttttgtcta cctttggctc ttgatgatgg tgatgtacag atgggttttt ggtgtggatg	22080
tcctttctgt ttgttagttt tccttctaac agtcaggacc ctgagctgca ggtctattgg	22140
agtttctggt aggtccactc cagaccatgt ttgcctgggt atcagcagcg gaggtgcag	22200
aacaacgaat attggtgaac agcagatgtt gctgcctgat cgttcctctg gaagttttgt	22260
ctcagagggg tacccggcca tgtgaggtgt cagtctgccc ctactggggg gtgcctccca	22320
gttaggctat tcgggggtca gggacccact tgaggaggca gtctgtctgt tctcagatct	22380
caagctgtgt gctgggagaa ccactgctct ctccaagct gtcagacagg gacatttaag	22440
tctgcagagg tttctgtgc cttttgttcg gctatgccct gcctgcagag gtggagtcta	22500
cagaggaagg caggcctcct tgagctgcag tgggctccac ccagttcag cttcccagct	22560
gcttttttta cctgctcaag cctccgcaat ggcgggcacc cctccccag ctcgctgcc	22620
accttgacgt ttgatctcag actgctgtgc tagcaatgag cgaggctcca tgggcatagg	22680
acccgtgag ccaggcgcgg gatatagtct cctggtgtgc tgtttgctaa gaccatcgga	22740
aaagcgcagt attaggttgg gagtgacca attttcagg tgctgtctgt caccctttc	22800
cttggttagg aaaggaatt ccctgacccc ttgtgcttcc tgggtgaggc gatgcctcgc	22860
cctgcttttg ctatgctcg gtgcgtgca ccactgtcc tgcacccact gtctgacaat	22920
ccccagttag atgaaccag tacctcagtt ggaaatgcag aatcacccg ttttctgcgt	22980
cgctcaagct gggagctgta gactggagct gttcctatit ggccatcttg gaaccgccc	23040
attgtgattt aaaatgagaa cgagatggtc cctttggttc ctggtccttg taactgttgc	23100
aattgaagg gcataagctt attagccttt tgaggttttt tttgctctag agtcttctca	23160
aatgcttag ctaggttggg cacgatggct cagcctgta atcccagcac tttggaaggc	23220
caaggtggga ggatcacgag gtcaggagat caagaccatc ctggctaaga tggtgaaatc	23280
ccatctctac taaaaataca cagattagct gggcatggtg gcacacgcct gtagtcgcag	23340
ctactcgga ggctgaggca agagaattgc ttgaacctgg gaggcagagg ttgcagttag	23400

ccgagattgc gccactacac tctagcctgg gtgacagagc aagactccac ctcaaaaaaa	23460
aaaaaaaaaa aaaaaaaagt tcagctaagg ccaccaattc agtcacatct ctaacttccc	23520
attgcaactt atgtttttta gttaaactgc taagttcagg atggagtcca ttataagta	23580
aagcagttaa tgctgtttca gcccctgcag ggaatactcc ttgctgtact ttgagcccag	23640
gatgtttcac aaatatttct aagcgacttc tgtaatctga aactggttca tcttttcttt	23700
tctttttttt ttgcttaca gattgtatga tggaccaatt ttttgtggaa aaattttagg	23760
aactgaatgt taaaaggttt tcagcgattt ttctagctat ttttggctct tcttgtgagg	23820
agctcttaga gggcccttta aaatgtctc ctcaggtttg tcccattctg ctgctgccat	23880
ccatttctga gcttcaccag cccccagtat catatgaata aattggtaaa ttcataaggt	23940
cctggatcgt aagctcctat taggattcta aattcctcag taaatttttg agacttttcc	24000
cttgaccag ggaagtcctt cacaatgggg ctaagctcag ttttagacca tggagtgaaa	24060
glagttacag caggcaggcc tggctgatat aaggcttcac tttgtaagac atctgtctaa	24120
cttccttttt tttttttttt tttttttaa tcactttcag ggtgaaagt taatttaaca	24180
aaaagttag tggactcaga gtatgtaggt agagatggac aaagaaggaa cagtccgagt	24240
tagatcagtc aaagtacagt cctctttctt catgtccttg gtctgttgct taagcttttc	24300
atttggtttt tgcaaagaat cttttaagga ggcacttttt gattcactta gtcttttgga	24360
ggcctttgcg tatccatgag acaatacatc ccactgtatt tgtgggggct ttgatccct	24420
ttttctaata tgccttgcaa acaattttat ccaaattaaa acttctccat tgtggccatt	24480
ttaattctaa gttttcttta gtgaggttaa cccattttac tgaaaatgca catgttctgg	24540
gcccataatt ttiatacgt aaattagctg gagtccctga agatggagtc ccagactcct	24600
tggattgaga tgatccatt attaaataag gtacttatca gaggtctgag gcctctaact	24660
gaatccaatc cagttaatta tcaaatccaa tttgatcttg gatccagtcc aggctaagta	24720
ttgcttgagt aaactcggag agctcaaac acaagttagt ggagctcgga atctgagaga	24780
aaactcacc atgacctca gttacaatca agagaccagt gagagcaacg gcctcagtgg	24840
gtacctcacc aggtcacctg gtgttccagg gggttgccag agtttttctt caaatccac	24900
ttctgacacc agatctgtta aaagaaaact tcagacaagt taaatttgat ggagttaat	24960
taagcaagga aaataaacac tttgcaaatc aggcagcctc cagaattgaa tgcagtttga	25020
acacttagca gtctattagt gcttgaagta tggccactgg gattggccaa cactcagcta	25080
ttattacaga tgcatactac tcaggttttc cattttgtct gcctattgtg ctaggttatg	25140
gtttgtccac aagaacacaa atatagaagt atggagtcct tctcaggcca tatitagttt	25200
gctttaacaa tacttaaaaa aaaaatttgi aaaataagga tacttaacct tactcggtgt	25260

ttctgagagt taacatttat atagttatgc ttagtgaaa acagctagcg taatgtctgg	25320
tatgtatagg aacacaagag ataccgcttt tcccatatcc ccataccatt cttcacagca	25380
ttgtcctgt cttccttgat tectectect cttctttgt ttttttttg ttgtttgtt	25440
tgttttttt tggaggtaga gtctcactct gtggccagg ctggagtga gtggtgtgat	25500
ctcagcttac tgcaacctct gcctcctggg ttcaagtga tctctgcct cagcctcctg	25560
aatagctggg attacaggca cacaccaaca cactcagcta atttttgtat ttttagtagg	25620
gatggggttt caccatgttg gccaggctgg tcttgaactc ctgacctcag gtgattcacc	25680
cacctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc caccacaccc tgcctccttc	25740
ttaagaagtt tccagtcctt tgtaattaaa ggaattaata ttttttaact acttagaatc	25800
agactggccc tgattattag taagcaacta atagtaagca agcaactatg tatgcaacta	25860
tgagtgtatg ttaagatag gtgtttgga acctttcatt ctcttcagga agaagaagag	25920
ggtggagctc tacagtcaat gtgtacattt aaattctgtt ccttttcgag cttttttgct	25980
actttcattc ttctggggat ccaggtgctt gatttgggat tgattaaact ccttaatttc	26040
cacctctgtg ctgtcaggat cgggagacat agatgaaggt gttctaaact gctagaaatt	26100
ttgtttttga aagcaaaagt ttgcatgcat tttgttttc aacttttact tacagtgaat	26160
agtagttaat aaaataagtc cctgcctttt ctctctttgg tttcaattcc tgagaccagg	26220
atcatagccc acatattaga gtggagtccc actgctttgg tttgaatcat gcctttgttt	26280
cttatgtcag tgtgactttg ggcaagttat ttaagtcttt gcaccacatt ttcctcatct	26340
gtaaaatgag gataaacta gtactttcta catgggattg ttagcaggat taaatgagat	26400
agcacatact gtaacctagt ctggcacata gtcaatggtt agtaaatgtg aactattgtg	26460
tgacattgtg gtagtcacg tatggggctg tgtttccttt agtatattgc tcttttaatg	26520
tcatttcctt tgtactgtta ccctctctga tctttcttcc atattcattt ttctttcagt	26580
gaggtctgcc agtctttagt gaaacacagc tctggaataa aaggaagttt accactaaa	26640
aaactacatc tggtttcacg aagcatttat cttcacatc atctacctt aaagcttcaa	26700
cgacccaat taaggacatc ctttcagcag ttctcttctc tgacaaacct tcctttacgt	26760
aaactgaaat tctctcaat taaatatggc taccagctc gcaggaattt ttggccagca	26820
agattagcta cgagactctt aaaacttcgc tatctcatac taggatcggc tgttgggggt	26880
ggctacacag ccaaaaaggt gaacttgaca ttctcctgg ttttccaatt attatatcat	26940
gattaagttt ctatagcata aatcattttt gttagtgga atacaattgg atgtttaaac	27000

atttatattg tgictctacc atggactaga ttgttttaaat gatgctaata ggaagatgcc	27060
tttagaatct tagttataat tacaggaaat taaaatggcc tagtggaagg agcacagggc	27120
tgggaatagg aacacctagg tttagattttg agcttagaca tttagtagca cagatgtgaa	27180
agtcagggtg cattctcaca caagcacttc ttggcaggtc tgggaccaga ggcaaggcgt	27240
cctgtctccc agtctgtctt cttcttacc cacaagtaata tttagggcaa aattatgaaa	27300
cctgtttgaa ataggagtat attctgaatt ttacatttt ccatatttaa cagaggagtg	27360
ttaacttggt ttatatgctt gtttctgag accacttaat ttgttttctt aaaagttttg	27420
aacataatac attattctta gtagattaat gtgttttaaat taaataattt ttctttacat	27480
gtttatttgg catgcagagc atctgattga cacactttct tgtcttttag acttttgatc	27540
agtggaaaga tatgataccg gaccttagtg aatataaatg gattgtgcct gacatttgtt	27600
gggaaattga tgagtatgc gattttggtt tgtatcatga acattaaaat actttttttg	27660
gtcatctcga ggaaagagaa atagtttatt gagatagttt ctttaacttat gaaccttaata	27720
tatcacggtt ttattttaat gatataagta atagaatgc aatgaaaaaa tctgtataaa	27780
agaaatacc agtagcccat aattttacca cagctgccac taactgtttg gagcattttc	27840
ttttaattat acttactata tgtggttagt atctttttaa cttatcgatt gagacaggat	27900
cttgctctgt cactcaggct gaagtgcggt ctgggaatca taactcactg cagccctgaa	27960
ctggctaaag tagtcttcc gactctgcct cccaagtagc cgggactaca tgtgtgtgcc	28020
accatgccc acigattttt taatttcttg tagagatgaa gtctcactat gttgcccagg	28080
ctagtctcaa attccttagc tcaaacctct caccctagcc tctcaaagca ctgagattac	28140
aagtgtgagc cactatgcct ggcttgagtt tttttctttt aatttttttc ttttcatgaa	28200
tactaccaca gaatagtatt ttagttccct ttttaaaaat tatgtaatca tggatgaatat	28260
tcactttggt attttgtctt ttgctacctt acatatattg tcagcatttc catgctgcca	28320
agtagccttt ctattaataa tatcattttc tgcattatgt aatgttgccc agagcatatt	28380
tattgtgacc cacctagcta gctccttttg attggatacc ttggttatct ctaccttttg	28440
tagccaagtt ctttaaaagt ctgttagtat ccagggtaat ttcttttctt agttggccac	28500
tgccctccct ttttcaatag gtggatgaga aaaaagtata ttggatcgct atgattgcca	28560
gtaattcatg gtgactttta agaaatatat tttcatcaaa ttttttttaa acctttgtca	28620
gatttcttag tttaggtgta tgtggagggt gaattaatct atacttgcac ttattcacag	28680
aatttataaa gataaaactg ttctatgttg acgaatccat ttgcaaaaaa agcacacttt	28740
caaattgttc ttctaataat aatgaggaga gctttcaaat tgatgtatgt gccagtacca	28800
cagcgtagtg gctgagagcc tgtattctgg agctggactg cctgggctgg aaccgggct	28860

cctccacttc ctgtctgtgt accttagttt ctcactctgta aatgggtgtg ataatagtag	28920
ctgttttgta gggttgtcat gaggattaaa caagttaata ctttagccct ttataagaat	28980
agtatctgac atattttctt agtttcatac tctatatgtt ttgatctttt ccagagaaaa	29040
ttagaaaagc ccttcctagt tcagaagacc ttgtaaagtt agcaccagac ttigacaaga	29100
ttgttgaaag ccttagctta ttgaaggact tttttacctc aggttaaggaa gaagctgttt	29160
gatctaattt aaaaatttaa gaaccatgga ggaaaaatac atggattatt tgtttattcc	29220
cattttttta aaattaaaat atttagtacc aatgaaaaac aggacatttt ttaaaaagat	29280
aaacacaaag ttttgttaca caatggtttt aatctttgtg tagcccagta aaatgacagt	29340
tcctaagcac ttaaacatac ttggctttta gtgaggggaa aaaatgtatc acttgttctt	29400
gacaagtaga tgagacttcc tatgtatttg cttttcataa gtggttgac caatttggtg	29460
gttttaaac aaatttaagt atgatagacc ataatgagta gcatttatta agtttaatcc	29520
tggcataattt gcccaattat tgcctatcg taatatgaaa tctgagatct cagacatctt	29580
tgtttgtcga tttctgttaa attttacatt tctatttccc cttttgctga tttttcacag	29640
gtcacaaatt ggtagtgaa gtcataggag cttctgacct acttctcttg ttaggtgtgt	29700
aaacagacat ttttgcagc ctaacatgc cttttaaatg cttctaataa actagttgca	29760
aataaaattg cagaccaaatt ttataatgct gcttatgctg aattttaaaa ccccgaaact	29820
atattaggca aactcattat cttttagggtg gaaataataa aataattatt ttgtgataac	29880
actaaaattc ttaaatatgt atgtgtatta taagattaaa gctattaaaa gaaaatttac	29940
ttagcaaaaa tattttcttg aaatagatct aattgttttt gataattgaa atgaaaagta	30000
attttagttt gtctcatctg ccctgtcatg gttgacattt aaatttgttt tccggccggg	30060
cgcggtggct catgcctgta atcccagcat tttgggaggc caaggcaggc ggatcatgag	30120
gtcaggagat cgagaccatc ctggctaaca cggtgaaacc ccatctctac taaaaataca	30180
aaaaatttgc cgggcgtggt ggcacacgcc tgtagtccta gctactcggg aggctgaggc	30240
aggagaattg cttaaccaca ggaggcggag gttgcagtga gccaagatcg cgccactgca	30300
ctccagcctg ggcgacagag ggagactctg cccccaccc ccaaaaaaaaa aaagaaaaga	30360
aaaaaaaaatt gttttcctgc tatacatggt ctgtaatgcc agtggatatgt ggctgaactg	30420
taagtactct catgtaaaat aatccttacc aaagattgtc ttattttttt attgtaattt	30480
tcagttatat atttttaatt gttaggttta acatatgctg cgattgctat agttagtttt	30540
ttttttattt tctgcacagg ttatcagtca tgttccttaa aataagaata aaggcgattt	30600
gattctttga atctgagttg ctctaaaaat ccattcacct tttcattgac tcgatgtaat	30660
ttgaaattca gcttaggctg ttgacatcac tggagaatgt aaagggttgc atatttatct	30720

ttaaggttct ccggaagaaa cggcgtttag agcaacagat cgtggatctg aaagtgacaa	30780
gcattttaga aaggtaagtg taaaagagaa ttgttcatgt aggtagtctt gaaagatttt	30840
ttaaagtttt tacttctttg gaagatttta aaatgataac atctgagaag caaatacaaa	30900
aacatccaag tagagatatc gttactaatc ttagtgcaaa gtacaaggta ttacgtggca	30960
gttctggaaa tataattgag aagcccatth ctttcacata tgtccagtga agcattagtt	31020
tcgaggggtg tccccaagaa agagtgtgtg tgttaagtgt gtggggggag aaaggctcgt	31080
ttagacaagg caagcggact tcttttcttt ccctaggacc tctcatactg taatatactc	31140
atgcgcattg tgaatttcca aggagtcaaa gcatacagtg ttttcccaaa ttatttatca	31200
acagaaccct ttigtctatg gaacgtcgta tagggactag atttactttt ggggaaacta	31260
gaaagggaaat aggaattggg ttattaggaa ataaatcaat tccctgatat tgatagttaa	31320
caaagttagt tatggggtta ttatgggtat gttattttca acacatatc attaacaaaa	31380
tccatatgaa agttatagga gaattgctga ggtagaataa catactttgt ttgtatttat	31440
aatactcata tatttacctg acgttttctg agtcttcact tttttcatc ttttggatt	31500
ggtaaaaaaa ctgattcctt gaaagttttt ttctaaataa tacctagata atagatttat	31560
agaaaaaata ttgtatgaat gttttaacat tcatgtaata tggaacatgt aatttttata	31620
ctggagggtta ttatagtttt aatacatcaa agaaataatg tttatttttg aagcagaaag	31680
aagaaataat ttctatgaat aggttttcat ctctttcctt gttcttcaac ttgaaacttt	31740
ttatatcca aattttaatt atatttcaaa agattttttt cttttgcctt ttaattttat	31800
cttttggaga aaaatgtatg tcaaaatgta tgtacgtgta tttgtctttt gatitgatct	31860
tttttgacc tcttttgcat tgacattatt ttaaccaaag gacactcttg attgttcatg	31920
ctactggggg aaaaaaaaaa aagtagaaat tagcctaata gttgtggcctt attttgagt	31980
aaggccttag cccttaaggc aattaaattt actgtggaga gaagagctaa tctaatgggg	32040
agaaggagcc ttgtttacag gtgtggtagt gtggttcttt gaggacaaag atttctgttt	32100
gccagattgg ttaggagaag tctgtgtgtc tgccttctct cttatggcct aggatcactg	32160
tggatgaatga aaacctgtc tcagggcctg actcagataa ttcccttaaa acccggttaa	32220
ggatcatagat gaataatcag taattgaaca gaagctctgc aatagaaaag aagccagata	32280
attatttttg gaaatttaatt tatatttaca gatattttt tatacagtag acatggaatt	32340
aaatttatta cattatgttc taatttactic ttgtcttggt ttgatttgct tgtttgacaa	32400
tacatgtcct tgtaaacat ttccttttaa ctttttctca atttatgggt cttattttcc	32460

ccattaaaga ctiaccaatt ttttttttaa ctatttgta cacatactga atctagagtt	32520
glaattaagc tactttcatt actggttaag tcaaattata gcaaatgcta ctataaaat	32580
ttactatcca aaaatgtgtc tcaagcccca actgatgggt tcaaattctg ttattaataa	32640
tatgcagcat tigtittgca aagcttggct gttacttgtg atgcttgaga atgatgagtc	32700
actcagctaa actgagtgat tttgagactt gtgtacaaat tgatggttga atgtaagcat	32760
gcaaagagag accttagctt agcagtaccc tttttgaaat cactctgaca tcaagtttga	32820
aatgtgggc aataatcaga ggtggttaagg tggccaggct ttagctgaat acttttttaa	32880
ctggttcagt ctgagggtcg aaagccccag atttaaacag tatttagaat ttgaagcagt	32940
caagtattag ttaaatgggt gtcaggtttg taacaaagtt tctggctaga cttctactag	33000
aatgtaaaa gtgcatgtga atcagctttt taaaaaagta ataataattg aaaaacattt	33060
ctacaactag aactaaagaa aagatttgtc ctttctaata ggaaaacaca tctggagaag	33120
tgctggcaac tagcagaaca gttaggacca ttcagaatca actgaagtga aagtgcggg	33180
gagctgaggg gaacacagat agtttgactt cagtcagaca gaataaacat gatgaaccga	33240
taacctgtga ttcccagcct ggggttacta ctggagtttt aggtgtcctg gaaagtata	33300
ataccggtct tcaaaaagtc tacagaaagc atagatttcc acataatgct gcacaggcta	33360
acgaattaat caagtttctt tggtttggcc tggatttata tccattcagt ttgtggacac	33420
tactgaatta tttatgtcat gttgatcaaa agttctgata tgatttgatt aatgaaacat	33480
tgaaaaaat agtaaaacca accattttta accttacct actatcttga ggtatgattg	33540
acatacatta aaaccacctc ttaataaatg cttcttgta atcaaaaatt tgaaaacgta	33600
tgccactgg aggaaaaaag acatagccct ggatgtgaac tgaatattac tgagactcgg	33660
agaccttcag aactacctga agatgaatcg aagtgtgcc tactttagag aattggacta	33720
atttaatttg ggagtcagca gattgctgta tatcagtcac catatatacc ggtgacaaga	33780
ccacttagtt cattcccttt tttagattct gtaagattat tgtgttcag tgaaattgat	33840
ttgcaaaatg agacatttta tttctgtgc tttgttcta tcatgttctt gattggtcac	33900
aagcatctca cagaagtaag aaatatggcg attcagaagg caacaagcac atttataatt	33960
tatagaaaat atttgaagga ctttttcacg gcccaaatca tgaaaagtag tagtattgtt	34020
ttaagtataa ttattaaatt ataatacatt aatgttcttt cttgcaacat attactctca	34080
ttcttttttt tttttttttt ttttgagacg gagtctcact ctgtcacccg gctggagtac	34140
agtggtagca tcttggccca ctgcaacctc tgccctcccg gttcaagcga ttctcctgcc	34200
tcagcctccc aagtagctgg gattacaggc tctgccacc acgcctagct aatttttgta	34260
tttttagtag agacagggtt tcaccagggt ggccaggatg gtcttgatct cttgacctca	34320

tggtccgtcc acctctgcct cccaaagtgt tgggattaca ggctgagacc acccagcagt	34380
ctgattctta attttatagt ttatgttgta cctccccage tgaagtatct cttttctttt	34440
ttccccgctg tttagtgttc actcatcttt atagcatagc tcaattgtca cttcatgaag	34500
ccttcataa cctttgtage tccattaatt atattcttct gagtgtttaa aacacttgcc	34560
atatgaaca ctatttactt tggcttacat tcttactatc taatcgcca tttctgttac	34620
taaatctttt tctcagagca cctgggatag tcttgtgtct tagtaaaac agttgattga	34680
tttaactcgg tagagtagag gctgattaaa gtaataaat ctggttgatg ccaacaaaat	34740
tttggtcccc tcaatttttt gctctcatta cctgcaaatt ctccttgcc ttcataattg	34800
gcaaccattg aggagaacaa ggctgtaaaa gtagttcatg tacttgatat tctgaattgg	34860
aattaagcag agttgcttaa gtaggacttg cttttctggg atttcttatg caacaaataa	34920
tgtagtact ggaaatccaa gttcaagaca ctggcagatt cgatgtcttt tgaggaccct	34980
tggttcata gatgatgcct tctccctata tccttacata gcaaaagggg ccaggcagct	35040
ctggcctttt ttgttaaggc caataactcc agaaacctca tgacctcacc acctccaaa	35100
ggccccacct ctcaactata tcacattgtg aggctagggt tcaacatatg aattgtggga	35160
gacaaaaatt cagaccatag tataatattt caagattact taaactcttc tctacaaac	35220
tcattaactt ttaggttagc acagtatttt cattgatatt ttggtttctg gagttattac	35280
taattttctt gatctgatgt tataattaaa aaaaaacagg actttgtacg tgaaatgaga	35340
ctgagataag gaagctgatt cagagatgga gatttaaaaa aagagagatg agagattgag	35400
atctgcagtg tcaaacagac aatagccagg agtcaggaga tattaagaga ctatatcacc	35460
tgtgattgtt aatgattatt tattgttatt tataaatact actgtatttt atattattata	35520
tacattgttt taaaaattat tttgtacca tttcttgaaa gaaaaatgac taagcttggg	35580
aaaatattta ttgaaaaatg tggttgtac atctgaggag tgtatcttgc acagtaggtg	35640
catagatttc ttctcttcc tgttcacat ggcttagct tagaggctgt gtggccatca	35700
cttggtattt agggtaagac tgggtcacaa aatcaaagac aggtaacctt ggtataagtg	35760
tagtatcatg taaatagctt ttctatgtct aattcttggt ttcttctac tttttcagga	35820
ggtcaatttc agttcatttc aactatcttt acataatagt gctttagtaa caggcatgga	35880
aggaaagaga catgtcccta gagtgttttc ttgaaacta atagatgatt ggagtattta	35940
ccatgcagtt gtgtatatac ataagcagtg aattcgagag gaatttttaa gctgtaaaaa	36000
aaagcattgt gtgccttata gacgcgagtg agaaatgtgg aatatggctg atccaaaggg	36060
aatgagttat ctcaattgat taatcacagt cagttacaga ttgaactctt tgttctactc	36120
tttgccccct tctcactatt gctcttgact agtcttaaga aagaaatgtg gaatatttc	36180

tcacggcttt gggatTTTTat aaattagaat actagtggta tgtaaataca gcaggTiacac	36240
tactgtataa accaacaTag gaagccttct ttaaaggGaa ttgtttgaga aatttgaaca	36300
cttggataat ttgaataaag gattgtgata aatgatcaaa tgaaagaaaa taaatcaggt	36360
tactcttctt tctgcttgat aaagcaataa ttttttttaa aggtaaaaat tatgagaatg	36420
atgaggatag tagttagcat tgtctttctt tgataggttt gttaatgac ataaaactga	36480
tttatttaaa gacatgtctt tttataacta ttttatactg ttgtatctgg aaacaaatat	36540
tgaatttcat ttgtcatgtg gaagaaatca actagtTTta accttgatt tataataaat	36600
caaccacttt catttatTgt ctaatactgg caatgaacac agcctaattgt atcaaaacta	36660
acagaataaa aattctccaa gttatatcca gactTTaaga cactttctaa ttataaaaa	36720
taaaatattt tgggcagTca ttttttaact ctgaaactat ttaaaactcc taatttagaa	36780
tatcttaata aataccatt ttcctctttt tatttttata acttggtaaa aattgagTcc	36840
attgttttcc cagaacgctg ttcttaaaca aatggTtacc tccttcatta gaactttact	36900
tttttagga tttctaatta agaaaacatt agccttgtaa cattgtcaaa tcttggtggT	36960
ctttcttcca cgTTTTtga ggtcgattat ctaagaggcc atcagttaat aaagctatgc	37020
aggaaatgac atcatgccac atgtgaatat cctgtattaa aaattgtatc aatatactat	37080
tttataatta tgaagtggaa tgaattttag aaatagaaaa ggtgattttt tgtgcatagg	37140
tccaaactgt gttttgtttt catttcagaa ttccataata actatatTgt ctccatatct	37200
taattgtgtt tttttatagc acttttgTtt agtaattTgt atatgcttgg ctgtattctc	37260
agaggctgtt tctatttTaat gttgtcaaaa cagctcataa aaagtGaaaa ttcggTcaga	37320
ctagtTattt gatattatat atgaaatcaa aacaacctga aacattatct tttaatTTaa	37380
ataaagaacc ccaaatttta atcaaatgta tgcaaaggca catagaatat atgacttaat	37440
gtacaacctt tattaacttg atgatggaaa cctgttccta gggaccttta ctTgaataaa	37500
tGaaatatca agaaaaaata ctaacttaag aataataatt taataagTaa gtaagctatt	37560
atgatctTca atcagTcctg agagaatcat ggttgagaat tagaaaaatt agaccagTaa	37620
gatcaacact gttaaaaaaa aaaaaaaatc agtatttttt ctccatattt tttatatatc	37680
tggatcattt tatttagcac ttattattgc actttccttt tcacttttta aactatgctg	37740
ttttattttt ctgagacatc tgatttactg aggaggaaaa tggaaatgcg gtacagagcc	37800
caagggtatg acggctTTaa atgagtttcc atttctgttt taagttaacc atccctccct	37860
agctTacatc tgttcctTtg ttgcacctt ggTTtaacat tattctctc cccaatttcc	37920

tctttctcctc attgtgaact cgtggcaggg tctgcttggg gagctcattc tcttacaaca	37980
acaaattcaa gagcatgaag aggaagcgcg cagagccgct ggccaatata gcacgagcta	38040
tgcccaacag aagcgcaagg tgatggatgg ttttaaggggg ctaccgatac attcacacta	38100
atcagccatt tctgccaaga tcatgtcacc tcaatctgtt catggactcc aaatacaaga	38160
aattaatttg acaaagtga aatataaaag atgcatcata taaatatgta acttttctgg	38220
agtgggtagt ataggtaaag ccaaaagaaa caaattcaag cagaggaatt ttggtttctg	38280
aaaattaggt tgictgtagg gtccctgtat ttatacttag aacaaaatta ggaatttctg	38340
tttatgtggg ccagttattg agtcacccta agttttagg catcttacct acctacttgc	38400
tccccaagtt tttatttcta aaatgaaaag cattgctgta gatgaccagt ttactactaa	38460
gaataacatt tatttatttg ttttagctaa agtatatgga caggaacat tcataattctt	38520
gtagaagaaa attattttga cttttgggca aaagcatgta gttcttatac actttgacaa	38580
actcattgcg tacatttttc acattaatca aagtcagcac aaataaattt tcaccttgga	38640
ccacggaggg ttgaacact ggaaatttga tataattctg gttgctaaag aacaagttct	38700
aataaaagct taagtgtata ccaatatgtg gctgttgggtg caatcagcag gtccgtaaaa	38760
atatgatattt aatgggtagg taatcccaca acggagatcc caaagttcat gtttgaaga	38820
gacttttggg tcaaagtga atcagtgtaa tgaatttaaa attatactct gagatcttga	38880
aatcagctaa ttatgttaca tcttattagc tcagaaaagt tttgaagtta tatacaaatg	38940
ctagtcagga aaaaagattc agtcagttaa ttcttgtaca ttctactatt taaatcaacc	39000
aataattatag attatgattt agtgcagtta ttctgtggc taaccttata tcatttggtg	39060
gtggttagta cttcagagta ctcaccatag ttccatttat gtttcagca tcacttcctg	39120
gtttttctca attccatggc tgtggaatca attcatatgt atatttagct tcggtgagca	39180
aaaacatagc tagaaaaaga aaagaagtga gtttctacc tggttaaatt aaagtcgatg	39240
tgtaagcca aggaggactt cttttgaatg gtactttaac aatccctgtt ctgtatactg	39300
tgaatatatc atttaaatag cctaataaat tggatgctta ggctgagcca cctatacttt	39360
agttttgtta tggaagaag ggagaggagc aagtatgttc ttatatgtta cttagaaata	39420
agaatgtagc tgiagttaca cattgttctt aagttttttt cgtaagacaa cttgaaatga	39480
gtcccatagg cctgctattt aacattctaa gatatgactt aaggttaatg atgagctttt	39540
gaatctgaca attcaagaga tatccataat gaatactgat tcattttcta cattgctgaa	39600
agctaagtgt cattttaagc ctactttagt agcctttatt tgggcttaga gatgttatcc	39660
ctctttctga tatttattgg gttatctgtt taacctttt atactctcct ttcccattt	39720
glaaattaga gactggcaag actttttacc ctgagtagag caccaaacat ggcttgtttc	39780

tgccacact gtagttacct tgagggaag taaatgggac tttaaaagca atttatgctc	39840
ttttatagtg aaattatccc tcttactatc ccgaaagact gttaccttac aatatactcc	39900
actcctttcc cctgtagtt actatagaga tgacttttcg gttcttact gccataatga	39960
tcaaaatcct aattcatgag atttttatca ttccaggcat gtgaggttta ctgtagcat	40020
aaaaccgcaa gtactttttg ttgtttttta attgtttttt ctctcttate ttcttgaaag	40080
tctaagtaga tcatcatttt tgatgtctta ttagtagcaa ctaataaatt ttccctgtat	40140
cttctcagca aaagaactca agcagagaca gaagattaga actaccattg gtagttttgc	40200
ttctatgga tatgttcaca tacatagaaa tttttacaat gaccttttta tatatgtatt	40260
tcagaatttc agaattggcct caatgcctta ataggaagaa atacttgaaa tttttaaatt	40320
agggtctgtt ttgtgagga gctagtaaag gtttttctct ttcagcttta gcttgtttct	40380
gcggaggatt ccgctctttc tccatcagtt tcatagccct ggaattgtag aaaagctctg	40440
gtttcaagac cattgatatc catttctgtc agggtagatt ttaaatttat ttcattgatgc	40500
aaacaatata ttgaacaaca ggacatgaac ttgttcttgt tgtaagtggc tgaattttat	40560
cagtaaagca catcaaaata aaatataccc caattgctag ttaagaccta gtagtacaga	40620
ttgaaaatag ctgtgtttat tctcttaaga aaatatataa aaattatcat ctcataatc	40680
tttaatgttt gttttataaa tctaaatgtt ttatatgtt ttcctaggaa atattaggtc	40740
taatttttta cttaccacc agctgtcttt tattttactc ttttttgag acggagtttc	40800
gctcttggtt cttaggctag agtgcagtgg cactatctca gctcactgcg acctctgcct	40860
cccgggttca agcgattctc ctgcctcagt ctcccagta gctgggatta caggcacatg	40920
ccactacacc aggctaattt tgtattttta gtagagacgg ggtttcttca tgttggtcag	40980
gctggtctcg aactcccgac ctcaggtagt ccgctgcct cggcctcca gtagctggg	41040
attacaggca tgagccaccg cacctggcca gctgtctttt aatataacat tatgattaat	41100
tgtgatgttc cattaaacta agcggagagg aaacatgctg gtaaacatg tgtgagttat	41160
tcattgtacc agaaaggcaa atgatacatt ttatcctaaa attcaaattt ataaacatct	41220
taacacttgt gatcattaaa tactactaat ctagcatata aattatattt gtaggcgggg	41280
cacggtggct cagcctgta atcccagcac ttggggaggc tgagggtggc agatcacgag	41340
gtcaggagat cgagaccatc ctggctaaca ttgtgaaacc ccattcttac taaaaatata	41400
aaaaaaatta gciggggtgtg ctggcgggca cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgag	41460
gcaggagaat ggcgtgacct caggaggcag agcttcagc ctgggcgact ccgtctcaaa	41520
aaaaaagaaa aaagaaatta tatttgtaat attctactaa cttatatca ttttaacttt	41580
ttatataact tttttatttt accaaattaa gttaaccttt tatagccctt ggcttatact	41640

aaacatccta acitittttgt ttaattgtat tagtttttaa gttattgccc cagatgtcaa	41700
gtaatgttgg attttctata ataatttagg atatatgtca tgaagtcagt tagtatttac	41760
attttaaact aaaacaattt atactaatac agtttataca tttcatacta atttagctac	41820
agttggataa atatttaatg gaacaaagta aatcaaagta cttttcaaa tgaattggaa	41880
attaaatcca cataacaatt ttttatgacc aactatttac agtgtgatgg catgccaaat	41940
gatcataatg tggaattatg tatttcttca ttggctttca agattctgtt ctttagtttg	42000
tgggctcttc tccaacttgc ttgtctcttc acagtttagg cgactgttta taattcttgt	42060
ccatcctgca taaacacaca cagtcaaaat gaaaaaaagc ttctatcagc agatctgtgc	42120
ttgctgtaca gaaatgggaa aacaattgaa gtttgcatta tcttttttct aattaccaga	42180
tcgttttttg agctatttag gcatacgctt ttaaggaaaa aagaaaaaaa gagtgtacct	42240
tttgtttcta acaaaggttg ttatctatat tattgaaata aaaaattggg gatagttag	42300
acaaagtatt tagaaatagg aattaaaatc ttaaaataac tttcatagc atggacaaga	42360
cttattaatg tctacctcaa taagcaaatc atttaaaaat tttcatgta tatttctgc	42420
catgatgtgt tgtgattgct taaataacca atgaatgaag atcaacaagg atttaaatga	42480
agaagaatat ggatttaact attttctcct gtgaaataag ttcataatga caagttttga	42540
ttttcagaaa ttagacaatt atttttaaag gctgggatga caacttctgc ctcttaccaa	42600
gaagtcaaag cacagttatg tgaattcatc ataaatcaca tcatttttat tatattttgt	42660
atttataatt gtattgtgac tactttaaaa cctgttataa aataaaattg ttttttaata	42720
ttttatttta gaattattag cattaataac aatttgaagt agtttacaca atacctgtga	42780
gttttatttt tgttttatat tgaaattaat tttagtgtct ttacttggct tcattgctat	42840
ggatgcattc tctgtgttac gagttagcag atctttcctt ggaactgaat ttaaaagcaa	42900
gcatttggct ccacttaaat ctctgaaaat gcaacttggt ctttgcattt attacataat	42960
tcgctactta tggtaacagaa atggatacaa tacaaaaata tttccttata agatacactg	43020
tgaccaatga gcttttttaa tagctgtaat cagtaacatg tatttgactt ttcaaaacac	43080
atttctggag ggatatcagt gctttatttc cccaaatata tgaatcccta tgcttttagta	43140
caaaacaact tctgaagaat ttagtaacca tatgtgttga tctcttggtt ttctaactag	43200
tctttcataa gaaatgacta gaatagcaac agggaaatga ttgcctttta aggtttttgt	43260
ttctcaatat aaaatttttg tgaaccattt ttattgataa atacaggtat ttttactttc	43320
ttaaatacact tgatttaaaa ttactttgat taaatatgca tataaagtca gttgttttta	43380

actctcaata cttatcaaaa aaatttaact tgcgtacat tctgtataaa cctaattcta	43440
ttcaactaaa attattttta acatttaggt gtcagacaaa gagaaaattg accaacttca	43500
ggaagaactt ctgcacactc aggtaatcat gatgactaag aaaaactagg gactttttaa	43560
aattatattc gaatgtaact ttggigatat ggacatttat tttttcaaca gagcaaaatt	43620
tggaagggtg aatgataga ccttattatt atcgatagat gcaaaagcta attgagaaat	43680
aaggaataaa gacagaacta gataagtatg gagttaactc atttatatgt aaaaacctat	43740
tttgagtga tcttatgccc aaaagggaga aagtggcttg tccttatata aacttatgct	43800
tgcattttta cattgataag ctaatacagt taaagaaatt cgagttgagt ctaccacatc	43860
gttctagtgg gctctcagga acctttactt tgcttcgcaa gtctgaaagc agtcagacaa	43920
tgcttatcta aagctctttc tggcactact tagaaaagct attttcttat agttggtgat	43980
aaaattatta cttaaggac ctatttttg caatgtaatg agtgggtaac attctagtag	44040
aaaattaccc tatcacagcc aggcacgggtg gctcacgcct gtaatcccaa cactttggga	44100
ggccgaagtg ggcggatcac aaggtcagga gatcgagacc atcctggcta acacagtga	44160
accccttctc tactaaaaat acaaaaaatt agctgggcgt ggtggcaggc gcctgtagtc	44220
ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tgggtgtgaac ccaggaggcg gagcttcag	44280
tgagcccaga tggcgccact gcactccagc ctgggcgaca gagcaagact ccatctcaaa	44340
aagaaaaaaa agttaccta ttactcaatc atcagttttt ctatataggt gacactgaca	44400
tgcattaatt aacttatttt ttaaagttca aagagttact atcagctggg catggtgggt	44460
catgcctgta atcccagcac tttgagaggc ttaggcagga ggatcgcttg agcccaggag	44520
tttgagacca gcttgggcaa cccggagaaa ccccgatatc ataaaaattt ttttaaaaat	44580
tagccagggtg tgggtggtgt gcctgtagtc ccagcaactg ggaggctaag gcgggaggat	44640
cacttgagcc ccaggaggtc aaggetactg taagccatga ttgctccctg gccaatagag	44700
caagaccctg tctggaagaa aacaaaaaag aataagaaaa agagttaatc ttggatctct	44760
tttttgtgaa aaagtgaac gactacaagt tgaatatctc ttatctgagg tgcttggggc	44820
cagcgtgttt tggatttcag atttttgaat tagggataat cagtcagtag tatgttttga	44880
gtcacagggt tctttggtat ctatttattg agtctcaaac ctactatac gctagactca	44940
cctgtgctct gagtggcact atatctatgt ttttaagggt tcctagccag gtgattccaa	45000
tctgcaacca ggggtaagag tcatttggtca caaagcatag cctctggagc acattagaaa	45060
tgcacattct tgaccccatc ccataccttc tgaagaatca gaaactctgg gatgaaactc	45120
agcaatctgt ttttaaatgc cctcaagata attctgatgc attctaaagt ttgagaatta	45180
ttgttctaga gctttgagag acagctcaat agcacatctc ttcaggatgg ctacaaattg	45240

gcattctgtac caaaatgttt ccatccccag aaaatgtaga ccccaaaatt gatttttgtt	45300
ttacaagaa atgagccagt ggaaattcta cctctttata tgccttgata caaaccttc	45360
aattttgtca attgtaattg tcagtcacta ggcaactgata gactgtatta tggagaattc	45420
actgggttat ctatatcaat gatgtccaat agaaatatac aagccacctg tgaattttt	45480
aatttttaca ttaaaaaggg gtaaaaagaa acgtggaatt agttttaata atatatttaa	45540
cccagttctat cccagatagt atcatttcaa catgtgatca gtataaaaaa tatgaatgag	45600
glattttaca cttacagcac aacctcactt caggccagcc acatttcagg tgcttgataa	45660
ctacatgtgg ctagtagctg ccgtgtttaa caacacagat ctaatcctta gatactacca	45720
gaattttgtt aaatatacta ttactagata taaatgagtg agtttatgta aaaatatgtt	45780
tatagtagag tctagccagt agttctgcct gtctcact atgtaggtgt tcaattatgt	45840
atgcgttctt ttaatttggc ttgagttgga ctgctgtaa ggatagaacc atgatttcct	45900
gttaattact ttgttcttga aagattccaa taagctaaaa aaattgtaag gaatattttt	45960
tattataaaa ggcataattat aagttggaca taaacattct gctggttgta agaatgggtt	46020
atttttaata gttttctctg tgtttgttaat gtttagagaa gaaataaaag ctgggaagac	46080
aaattagaaa ggatcaaatt tatttgagac ggaaaatgtg tagacaagca actactaca	46140
aaaaaaaaac ctgttttagac atattagtct tctttaaaaa tctgttttta tatgattctt	46200
tttgattttg gtgttttgtt ttgttttttt gtcaagtagt tgcttggtca cacatttcc	46260
ttctcaatta aatttgggcc tttctgattt gtcttcccag ctttttttgt cttcgccagg	46320
ctggagtga gtggtgcaat ctggctcgc tgcaacctcc gcctcccggg ttcaagcgat	46380
tctctgcct cagcctccct agtagctggg actacagggtg cccgccacga cgcctggcta	46440
atttttagta gagacagggt ttcacatgt tggccagaat gctctcgatc tcttgcatc	46500
gtgatccgtc tgcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc ctctgcgcc	46560
agcctatata attttttgaa atagtaatat attatctctg gacatggaaa cataacaaaa	46620
catagaagag tttagcctc tgacagccct ctattcaaaa cctgtctct ctactaagt	46680
accttggta ggcctcaga tattctcgc tctttattcc tagtctgtgt aattctgt	46740
ttatggggtt ttgtgaagg ctaaggaggt taatgcgtt gcaccactta ctaaggagtc	46800
tgacacataa tgcatgttg ggtactgcta gctattattt tatagcatct taattaaaa	46860
ctaaaataat gtgaagaaag ggaagaattt gaattttgt taagtggccc tgtaatgtga	46920
agacttaaaa ttttgatata ataggaaata ctcccttcta gaatgtattt aagaactact	46980
tctttaaatt cttacgtttt cactatttca aaataatttt ttcaatgtga gtagcaagga	47040
atttccaag tgaattctt aattatgata gaaaattaca atgatttcca ctgtttgtaa	47100

gagataatag tcattgttta ttttattcct aatgttttcg tagatgcttt taaaatgtaa 47160

tacattttaa ataggagata tgacttcaag attttggaag attttaattt agacttaata 47220

ctatttgata acccatcttt tgcttatata gttacactta ttattttatt gcagttgaag 47280

tatcagagaa tcttggaacg attagaaaag gagaacaaag aattgagaaa attagtattg 47340

cagaaagatg acaaaggcat tcatcataga aagcttaagg tattctaagt ttgtcttggt 47400

tattctcaaa attttaccgc ttaacgttgt gtgttcatca gtaccagttt ctaaggagct 47460

glaaagtatt ctgtcatcct tttctttcta acctaattgtg cttggaggat ggaggatctc 47520

ttcctatatt aagacatttt ataagttgta gtctccaaat acttgtttta tactatgccc 47580

ataaaatctt tacactttta agagtatttt cgtgtgaatc agtttatattt tctgaaatat 47640

ctagtttate tctaggctta acttttacct aaaattttat ataaaatcag aattgttaat 47700

tgatggacat gtaagtgact tatcatcatt gctttacttg tatgccagtg aatgattaga 47760

ccactttctt cagtttttaa aaaattaaca cttttcttct aaggagagct ttcttaggca 47820

tttcaaagaa ctttcgaaaa agtgtgtgct ggtattgtta ctatcagcac attggtgaac 47880

ttatttacca ataaatcaag tcttactatt cccacccaa ctaaaccaca tgtgctaaat 47940

tgaattgaaa caattattta acttaaatct catataagta agcagagttt atatgtagca 48000

aaactgcagt aaatcatggc atgtacattc tgtagtcaag gtccaaagat aatacagttc 48060

tagcttaaca aacatgcatt agtagctttg actataaatc atgactgcat aaaacagata 48120

acatgactat ttacaagtgg cacttagaac tgagaaaagt catttccaag tgctaatata 48180

tgtagagttt acctcagaaa cagtattttc tctcataaaa tgcagtggca attaacattt 48240

tttgtttatt ttiaggctgg tgggttggca attgcttgcc atttaatttt ttctagggat 48300

taagaaatga aaggaccctt aagccatcat ttgtctctg ccttagcatt aaaacttate 48360

cataattatt aaatgcttga tggtagccct ttttttcagg cctgtgtatt tttttgttca 48420

ttcattcatc aaatttacct gaagcttgtt acacgcaatg caaggcacca cattcatttc 48480

tgattctaca gcaagaaacg atacaggata ttgccccttg ctacactcat atttcagcct 48540

gcccagttgt cagtggatag ttaaccaccc ttactggttt aacagtcttc ctggtttate 48600

ctttattcag atgcttgctt gcacgtgctc tctgtcctct cttttctct ctcatgcatg 48660

cctcaaaact agcaaagaat aatttcattg tcagttgggt acctgaccac ctttttttg 48720

cctttttggt gttaatggtc ttttcttgca ttcagtatta gctcatcagt attaagtaat 48780

aatttccatc ttatttaatt agaagttag gaaatcctga attaatattac tttattaaat 48840

cattgtatct aaataaactg aatgagaaat ggacttttaa tctgtaccgt tttagttttt	48900
acgatgaaga tgtattttatg taatttgaga aaacagtaca atgattatgg aaaaacaatt	48960
tgaatttatc acttttttct cttgacacat ctgttatatt tttttcttta cttttactgt	49020
tttatattat aactttttaa aattttttaca gaaatctttg attgacatgt attctgaagt	49080
tcttgatgtt ctctctgatt atgatgccag ttataatacg caagatcatc tgccacgggt	49140
atgtgaaaaa ttgatagtga acttgccaat tagcaaaaaa agaagcagct tagcttccta	49200
aaaattatgt gtatatatgt acacatacac atatatacat actagatgta ggcatttata	49260
ttttttatgt aatctttacat gttccaagta atgtcttaag caatattatt tgactatttt	49320
agttcattat aaatattaat aaatataagt acattatatt tatgagttac tgtatgtgtt	49380
ataaaggaag atatttggtt ttatatgtct taatattagt aatattttaa tactgaacag	49440
tggattaaat tagccatatg cgtgaaattt aagctaatag aattgaaaat gtgtttgtta	49500
acagtaaaact agctatggaa aagattttatg gaaagttaat aacctggttt tagaaatact	49560
ggttttaaatt agcacaagtt tttaaaataa aaattaggct ataacagtg gatccagtta	49620
tagttttgct gttcctatit tcaatgtgca cacatgcac aatcaccatt tttttacgga	49680
ttttaaaata ttttttcacc tgtagaaatt ttaaaagact aaaaaactca gagcagcatt	49740
acaaataggt ttaattttta atttggtatc agaaaaatat gaataagtgt tctttgtttt	49800
gtgggaaggt tgttgtggtt ggagatcaga gtgctggaaa gactagtgtg ttggaaatga	49860
ttgcccaagc tcgaatatcc ccaagaggat ctggggagat gatgacacgt tctccagtta	49920
aggtaagaac ataggccgtc tcagtgaggt tccttaggag agtaactgct tcagtgagac	49980
ctgttcattg tgttgaaatg aggactttta accaaagaaa gacttgatac atagtgtttg	50040
gaatgatccc tagtgtggaa atcagtagaa ggcacagcca ggaggccagt gtggcaggag	50100
ctgagtgagg ggagagtggg aggagaggat gacagagacc cagttgggag gcctttggat	50160
tttattctga ataagataag agagaagtta agagaatgag aatattggaa gtggagtcaa	50220
tgaatataga taattttcta gttttattgt gacaaaagag cagagaaatg aagcagtagc	50280
aattgaatat tgttgaatta aggggaaggtt ttaaccctt ttctgttta gaaaaaaagt	50340
gcagctcaac accagtgtc attttaattt acgtaaacac actctctgaa gctgaagcaa	50400
atctgactaa ttttcaatgt gaaaataaaa tataaaaact gttcttagag ttatttctaa	50460
acagtactaa catcagaatc gtcccaatca tcagaatgtc tgttttttaa aagtcagatt	50520
tatcaaatca atcttcggcc aacaactttt tgagaatgat gtaaacaatca cacataggaa	50580
ttccgcattt tctaggattt gacattttca gctattgaaa attactatat tttgtaaatg	50640
gacgtaccgc tactaaaaac agaattgctt aaatagaatg tcttttggtt ccaaagtcag	50700

tacactagag ctatgtgaaa ataatcataa aagtgaagat attttatggc agagttaatgt	50760
tggggcaaat gctgcagctg caagcgggtgc tggcaaatat tgtcggagca agtgggaaaa	50820
ggattaaaga tgtttatatg ctgattataa tgatctaata aaggggggaa atgatgcaag	50880
agagagggaa aattgcaaga gcaaagttac tgagggtgaag gagattgtga cttgggtgtac	50940
tagtccatat ctgggagcac tgacaatttc tccaggggtca caggaagaag gtatggggct	51000
gcagagtctt tcattgaaca gatatttacg gaatgcttaa tatgtaccag tagcattcta	51060
ggcaatatgt tggtaaacag caacaacaaa gaagaacctt gccttaatgg agggatatgtt	51120
ctagtagagg gagacagata atagataata aatataatac ataattgtat agtaggttag	51180
aaggcaatag tgittgtacaa caagaaaaag cagaaccagg caaggagaat gaggggtcca	51240
gagtattcat agattgcatt gataaggtgg catttgaacc aagatttgca gaaagtgagg	51300
gagtagtcct gaggatatcc tgtgttcagc aaggagaata gctgatgcaa agcctctgag	51360
gtggtttgtt ggctgtcatg ttcaaggaac aacaaagagg cctgtgttgt caggctgggg	51420
tgaagagcta gccatggctg gggcaaatga tgacattaga ggaataatga agagcgggga	51480
ggaacagatc aataaggcct tataggccat tgtacagact tccgttttaa gtaaaatgga	51540
aagccagtgc aggtatttca gcaaagtaac aaaagtcct tttaaaaggc tgctcttttg	51600
aaaatagttag tagccaagat gtagaaccag ggagtctagg ctactggagt atccaggatga	51660
tacttgggct agggaagtag cagtgaact ggtaagaaat ggatagatta taaatgtgtt	51720
ttgaaagtag aattaacagg atttcttgac aggtttgata tggagagggg agagaagaaa	51780
agcaatgggg agagagagag agagtgtcaa tcatcaatga tgcctccagg gtcttttagcc	51840
tgaacaaatt gaaggatgta gtttgcattg aagtctgtca gtggatcagg tttgggggaa	51900
gaagatcagg agttcagttt tggacttgct gagggtgat aacaagcagt tgggtataca	51960
agtttagaca gaggtgtggg ccagagacat acatttagga gtcattgatca actatctaaa	52020
agtagtattt aaagtcatga tcttactgga gaagatcttc aaggagtgta gtagagatag	52080
agaaaacaca gaagcaagca gtatatcttg ggcactctga acattaagat gttgagggaa	52140
gagaaaaataa caaaggaatg tgtgaaggcc caaccagtat agtaagaggg aaagcagagc	52200
aggacagtgt gcgcaaagtc aggtaaacaa aaagaaaaca tggaggagga gggagtgtc	52260
agtgaggtea catgctgctg atccatcaag gaaggtgaac atagaaacca gtcgttgagt	52320
tcaccagtgg aggcaagaaa ggggaacgtg tggaagtctt cttctgattg cttccgctta	52380
ctcagtgaat tactaagcca gatgatcagc tgtaatttag aaaggagaag agattaaaga	52440
ctgaggcagg aagaaaaagt gaagtctgtt aacagatcgt ggtgactcta ggagtgaatc	52500
agtggagaaa gtcaagtgat attaggatta ctgagggtga ctgaagtccc tttaagttct	52560

gtggacataa attttaaatg aatcattatg attgtgtttt gtttttttca tgttttagctg	52620
gtggggggta ggtgtagaat aattggaaga ttgaaattac caagaattat ggcaagaata	52680
gtgggagaaa gacagtgagg ctgatgctga aatcttcaag aaatgaaatc tgtttacaag	52740
tgcaacaggg taigggcagc ctagtgtgat tcatctagat tgcacttttg tgggtctagc	52800
tatggattga atcgtgttat gtgttactag ttctgtgtgt ggtactgtgt gactgtacca	52860
gactttacat atccatttta ctaccgatgg gaatttgggg tacatctaac ctagagaaaa	52920
aaacaaaatg aacctcagac tacacctcat atcctgttca ataactcagt gtaaaaacat	52980
gggagagaaa cctacctttt acattgtttac tagcatccta attgtagaag ctgtggatga	53040
tacttcaaga agaaattaat tttgttttgg caggcagggt gtggacaggt ttccttgaaa	53100
cagatgaggc tggctctctt ccggtttgtc attagtcctt tagtgtttac tagagcttct	53160
ccttgaccaa cctgaattc cagttttttg ttccctaga gcagtgaag tgccaaaacc	53220
ccagcttagc attttaacct ccttagcagc ttctttctgc ttggtttcct aaaatgtgaa	53280
tgccgtgaaa ggaattgtg cgcaggatgt agggttttgt tttgttttgg aggtttattt	53340
ctgcagttca tttttcttgg ggattgtggc accttaagac gtgactactt aataactcgg	53400
aattccaatc ttgtctactc aaccagtgta aactgctaca catTTtaagt ttttctcttg	53460
ggcctttgcc ctgtgctaca aatcagcaaa tcctctgatg gaaaatagct aaacagcttt	53520
ccaacagctg tttattgttt ttaaatttag cctgttttagc taatctcagt agaaggaatt	53580
gtatttttaa agtaaaataa ctatagagaa gctagaaagg tgtcaattag gcatttagaa	53640
gttcttgtga aaccactgac tgttaataata catgtctata acatttcttg gctgggtgca	53700
gtggctcatg ccigtaatcc cagcactttg ggaggctgag gagggcggat cacctgaggt	53760
caagagtcca agaccagcct ggccaacatg gcgaaaccct gtctctacta aaagtacaaa	53820
aaacttgcca ggtgtgggtg cgggcatctg taatcccagc tactcgggag gctgaggcag	53880
gagaatcacc tgaaacccg aagtggaggt tgcaagtgagc cgagatcatg ccaactgcact	53940
tcagcctggg cgacagaatg agactcggtc tcaaaacaaa caaaaaaaca aacaaaacaa	54000
aatttcttac ccaaataca ctccttgagt gaagcctgtc gtagctccct tatcatcagt	54060
tccattctct tctgtggcac ctaggtttt gtactctct tctattatgt ctgtgtatat	54120
ttctcccagc atgtgatgag gtctaaaact gggacagtca gctctgtgtt tccccaccta	54180
caacacctga cacatagttc actctctata gaggttgaat gaatgaattg tcctttacct	54240
aaattcatct ttgaggttaa atgcaagggt tccttttagt gtttcaagtt ttagagagat	54300

gattttgggc ttagtgctgt gtatagcatt gactggggaa agaaagaggc agcagcattt	54360
taggtcataa gcgataataa ggaaccagca ttcttgttgg gaaatcaca catatatgac	54420
atataataa acaatacaaa taaaaatta ttgtcttgc agaactacca tgttgacagc	54480
ttcagggggt gcccagcag tagtgtgaag ggactcttgg atttgtcaa tgcagtagcc	54540
ctgtctagac cacatacggg ctgtgggaat taatattact tataaataca tcattacctc	54600
tcagttttct gttactatca ggtgactctg agtgaaggtc ctcacatgt ggccctattt	54660
aaagatagtt ctcgaggatt tgatcttacc aaagaagaag atgtaagtaa aattcatcta	54720
aggttgatat gtgtaatttt ataacctgga tgagcttata aaagacagtt aaagaatatt	54780
tgtgaattaa gattttctta gattttctta ggattttgtg ttttcatta gcttgcagca	54840
ttaagacatg aaatagaact tcgaatgagg aaaaatgtga aagaaggctg taccgttagc	54900
cctgaggtaa gggttgcaat tcatttcagt gacgttttat ggaaattaaa tgtttatgat	54960
ttcaaataa tcaaaatcta ggtattgatg tttagattgc tgctatctag atatgtagag	55020
cttttaaaaa aaaatccaaa taatatatca ttttgtgggt aattttccag aataattact	55080
tttaggatca gagaaagaat accatttttg tgagcgtctt atctgaatgg atgagatata	55140
gaatttttag aatacatctc accaaaaaaa attcttgaca aattccccc aaactttagc	55200
attgttttat tttattttt cctgagtaga ccatatcctt aaatgtaaaa ggccctggac	55260
tacagaggat ggtgcttgtt gacttaccag gtgtgattaa tgtaagtata taaaaacat	55320
gtattttatt ttattcttat tgttgaagc atttataatg acatttaaaa ctttttctt	55380
taagactgtg acatcaggca tggctcctga cacaaaggaa actattttca gtatcagcaa	55440
agcttacatg cagaatccta atgccatcat actgtgtatt caaggtaaat catatcaaaa	55500
gattttaatg tactgatatg ttttcttctt tagcaatcca agctttgcat taaatagttt	55560
gtgttatgta aacatacaag ataaatgcat ttttgccttc tcttcgtatt cattttatta	55620
glaaattaaa ttgaagtga aattattttg ataagtttta cataagcatc attgaaattt	55680
ttatcggcta ggatttcttt ttagtaata acgtaaatgt attaaatct ttcttgctat	55740
aatgtagaca caggggtata atttgtactg agtttttaaaa gtctacttta catcttaaaa	55800
ttccacagtg tcattttttt atttttttca gatggatctg tggatgctga acgcagtatt	55860
gttacagact tggtcagca aatggacct catggaagga gaaccatatt cgttttgacc	55920
aaagtagacc tggcagagaa aaatgtagcc agtccaagca gggtaggtc aaattctttg	55980
ttgcgagaat agattctttg taaaagctcc agctgtgata gggatttgtt atttaaaaaa	56040
acaacaacaa caacaaaaaa acaccttaca actaagattt attacaatga aaggataaag	56100
caaaatcaca aaaggaaatg gtacatggta tgaagtctga aggaaccag gctcacgttt	56160

ttccactagt tcattcccag tagactctac tgggcacatt taattcctcc agcaacaagc	56220
tgcttgttag agactcagct cctaagggtt tcatcggagg ttagtcattt cggcacccctc	56280
atgtacaaaa attatttcat actcccaaaa ggaaagcata tgttataatt aaaccacatt	56340
acttcagtag tgagccactg ttatataagg aaaggtttat atcagtgtag ggaactgttt	56400
accagttaag ttttcagata ccagccaaag acaggcaggc cttttaagg acagtagtct	56460
caggcctgct gtgttaaccc ttttctaggt agccaccata acctctgttc tgctttcttt	56520
ttaagggtaa ggctgccgt ggcattaatg gtcttgatat ggagaagggg agaagtgagg	56580
tagaaacaaa tttctgtgac ctctcccca tctttcttca ttcctttcat ttctttcaac	56640
tctagatag tgagtttata tttcttctga gatgcaactg aagcttattt cagtcctttt	56700
tgtataaaag attcagcatt agcttaggtg taacttgtct taaaggaggg attctcatcc	56760
cattattaat ctgaatgggc ttcagggggt agaaactcta acatatgtga aaggtctcta	56820
tgcaaatatg catTTTTCTG ggtacatagt cTTTTTTTT ttttagtcac atttagaaat	56880
ggatttttga tcctaaaaga gttgagaagc agtggatcca aatattaaag aagaaggtgg	56940
gaggggagga aggagtaaaa gaagacaatc cagcttggtt agaatttaga tatitgaaga	57000
aagtatggaa aaataataat agctaccatt tattgagtgc ttcatgcctg gactgtatc	57060
atattgtccc ataatctcac caaccttttt gaaaaaatta agttgtttac ttaaggtcgc	57120
ataactacta ggcagcagag caggaattca aactaaggtc tgtctgactt taaagaacta	57180
cacatcattc cgggttttctg atacgtgtgt ttaataata catittcaat gtagtaaaat	57240
taaatgtatt ttttcaaat agcaatggaa aaacatttta aatgcttttg tgcagattta	57300
tttaactata tacatgtata gcattatttt gctttctaaa ttgtatatta cgcttttaaa	57360
acttatgtaa actatatctc acattaatTT tcccacttt taaaaataga ttcagcagat	57420
aattgaagga aagctcttcc caatgaaagc tttaggttat tttgctgttg taacaggaaa	57480
aggtatgcaa agatggatta taataactta ttttagttt ctgttgttt caaataataa	57540
agagtaattt tcttgatgaa aatttgacca tcattcttcc ccagggaaca gctctgaaag	57600
cattgaagct ataagagaat atgaagaaga gttttttcag aattcaaagc tcctaaagta	57660
ggtatcttgt taaaacattt aaacatttta cagtaagaga gtagcttaaa ttgaactgtt	57720
ttcacttaaa acatcaggtt ttataactat tagtttaaca tcggatttct agaatttttc	57780
ccaaatagtg aactgtatct aataaacaag tccttagcta ctttttgga gaattgagag	57840
cagtttatca catggtacaa tacatactgg catgcttctt tggacgtggg cactgaaaga	57900
caacatagat atctgcctct tactttattt tacttataaa gtggtttttag aaaatcgacg	57960
ctttcacttt taaacgtgta catatttctc ttacagtatt ggggaagatt ggagtggggt	58020

tgtcgaagaa gtatccctag atatatattg acaggagata agataagcaa aaagagctaa	58080
aggccagtgt tattactgta tactaaaact ttatatgttg agtttctgga aatagaaaag	58140
tatgtttgtt cctaggtttag tacggtaagt caagatagtt cttgcaaacc ataatcttac	58200
gtgctttggg gagtgcactg acaacataata gaactgtgct gtctaatatg gtatcactag	58260
ttttgtgtag ttattaaaaa ttaaattagt tggaattaaa ttaatttctg gaagatggct	58320
ttcttcatgt tctttttaa ggcatgggtg ctcacacctg taatcccagt actttgagag	58380
gccaaaggcag gcggatcact tgaggccagg agtttgagac cagcctgtcc aacatgggtga	58440
aaccccatct ctactaaaag tacaaaaaaa attagctggg catggcgatg ggcagctgta	58500
accccgacta ctcaggaggc tgaggcggga gaatcgcttg aaccccgagg gggtagggggg	58560
cggaagtgtt agtgaccaa tatcacgcca ctgcactcca gcccgacga cagtgaaga	58620
ttccaattca aaaaaataat aaaataaaat ataacattaa atttaatta gttaaaattc	58680
aacaaaattc aaaatacagt tcttcagtta cactagccac acatttcag ggctcaataa	58740
cccagtgtgc cagtagctac cgtattggaa tgttttcctc ctcacataaa tttttattga	58800
acagcactgg tatgaaaggt aagagtggct gttagcaagc acattcgag acttggtggt	58860
agtattgttg tcctttttgt cattttaata tacttttagct cttgttattt tttttaata	58920
ggacaagcat gctaaaggca caccaagtga ctacaagaaa ttttagcctt gcagtatcag	58980
actgcttttg gaaaatggta cgagagtctg ttgaacaaca ggctgatagt ttcaaaggta	59040
agttggattt tttaaagaag caagcaaat aagacatttt attagctggc aatctttggc	59100
atccatacga ttctgtactt ctttccttta acagttgctt ggtagttcat ttacaattag	59160
acagtatctg gaaaatagaa gaatacaaac cttcagttgt tatacaagaa caagattttt	59220
cctttcagag gaaacatctc tagaaacaca ttgcagagt tcaaacagat gagaacattt	59280
gctagtgtt ggaagtacac aataaactat agagaattct agattcaccc tgttgaggat	59340
gaaggagcag atgtgttggg aagcagagcc ctctgaactt cctttacttg gcaccatttc	59400
ctgaatccca cactttcctg ctcagtgtct ttatcggaa gagaatatat ttgctttctc	59460
ttttcccata tgiaaatcct acctgatcct acctatttat gccagttagt ccctctgcaa	59520
tcttgattta ctttcatttc cattttacag aagaggaaac agaagacagt tacttaccca	59580
aataacttat cctattaccc agtgtcacac aacatgggta ataggcccag gatttggtctg	59640
ttggtggtac aactgcagag tccattctct cagcagctct atggtactaa actacttcag	59700
ctgtgtgcta atggatttaa catggagaaa ctagaatcag ggagaatagt ttgaaaagct	59760

attgcaaaaa tgaattctg agacgttgag atcccagagt actaaggggt cataggcgca	59820
ctctcagaaa ttcagttaat acagaggata tgtattttta ccactttaac cactacatct	59880
ggaaagaagg agggtcacat aacttgaact tttccttctt cctcagcaac acgttttaac	59940
cttgaaactg aatggaagaa taactatcct cgcctgcggg aacttgaccg ggtaatat	60000
ggatactcgt gtattttgta tatacttta ttaaatgttg ttgctaact aaatttatgt	60060
tgagagaaaa atctgataag ctaaagtact ttggtttga ctataactac taatttgtaa	60120
gaatacatct ctaggagcag ttatctcttt cagtaattta aattatttat tatataacat	60180
taaaaatgga ttataagatg tcaaaacaag tgttgaaagt gtttcttgag aaggtaatga	60240
atgtgcttta aaggttttgt agaattctg tttcctgta atttagtggg aattaacat	60300
tgtttttctt tgattttaaa atccccatta gtttaataaaa cacagcatta atatatagtt	60360
actgatgtac taaattaata tgtattgatg ctttcacata acgtgaacaa gtgttatgtg	60420
aaaaactgca ttcaaaactg agaaggtaga ttttatgtc agtttctttg tccttatctg	60480
cataatggca ttcttaaaaa aaacactag aagtgcattt ttgctagtca tgtataatta	60540
aacccaaatt cagcctagtc aaaaacctcc ctttggttat ctctgaaaat catgacaggg	60600
taaatttact gtcttatgga aatcttactt acttgatatt atattgccta gaatgaacta	60660
tttgaaaaag ctaaaaatga aatccttgat gaagttatca gtctgagcca ggttacacca	60720
aaacattggt aagtatttga tattaatctc ttttctgaaa gactttactg tacaggttat	60780
aatgaaatgc taaaacttag attgataaag cagtgattha ttgttgctt ggctcatagg	60840
caaaaacgta atagtatatt tttttggcaa tatctaacta cttttgtagt ctaaccagtt	60900
gaatttcttc atgttctttt taaatcttga ttctctttgc cttttcttta tcttatacct	60960
aataaatagc taatcatgat ttctgtaaaa tcctttgggc agaagttttg tcaaattata	61020
ctttaggtaa atatcaacct gtcaaaattg atttataaag ggagtggta tatattttca	61080
ggttctccat tctgagtaag aacagttagt gctttctgta acatgtggtt aatatgttgt	61140
atacaaatca cattttgaac ttaatgctat taatacttga aatttttaaa aatagcaagt	61200
aatgcacct ttttgaaaaa tatgttaatc ttttctaagg caaactgtta ccttcagttt	61260
atattttatg taagtttggc cattcctaaa ttcagtggaa tgagacacgg taaaacaagc	61320
tatgtataaa tagccttgac atttttgtag tcacatgtta attaacaat tcctcatgca	61380
gaaattatct ttctaagaa gactgtggta tttttaagaa tttatttttg gagcagagct	61440
atcctcactg ccattcattg taaatatttt ctgtacctag tctattcact cagttaaagg	61500
ttatcaaaag tgagcctaga tagtagtata tggctgttt gaattcagca tcactagttt	61560
cctcatttca gtgcccttcc ttcctcagtg gtgaaacctc ttctatcttc aagtagtcca	61620

catttgcctg tttttaatct ccgttcctta tccaaaaaa gagatcta atgtatctatt	61680
cttgttgatt aatcaaacat tgttatgaca caacttatgt ttgtttat ttgtatcttagc	61740
ccagttccat ggcttttgtt cagtcagctt tcaagttaca aagagatata taggtttaca	61800
gattgagtat aatactagtt gccttgctag attgtatgag ggcatTTaat gtatataaaa	61860
gtgatatgta aactgtaaca actaataatg ctgtttatgg ggagaaaatg tggtccttct	61920
ataaattaat ttttggatc atcaaatgga aaggttagtt ttgtttggac agagcaaccc	61980
tgaatcaaa gtatttcttc actaaagtga gccttgaaga taaatgtaat ttatttaata	62040
caaaggtaac tgaagagaat tgtgagggga cagtgaacgc ataccaccag attgccatt	62100
gaaaaggcaa cggtcagatc tgggacatct ggctgctaga gatttacttg tgtaagctgc	62160
cggatcata atgattctct gtgttttcag actgtagagg ctgaaaaat gttatgttaa	62220
cgcaaatata aatcagagta gcaggtccaa gccttagctg ttcataccac attgaattca	62280
agtacattac accccaaata tttccacat attttattat ttgacatag ttgatgttgt	62340
cttgaagttt ttattggat ctttttctg aataatccta tgtgatat tttagacactg	62400
cctaaaaatg ttacaattat ttaagtcata agactgtttg atctatat ttggtatctgg	62460
aaagtgttaa aagcatttta tgcataaca tgacagtttg ttatttcct tagacattcc	62520
actgtccttc agttaagtt taggaaggt attaggggta tagatttgac atataatata	62580
ttatagtagg aaatactcac tcagcatttt tacgtgtgc ctggttttca agagtgaatc	62640
actgacattc agaaggagat attgatata catTAacatc atgtgaccag caatgtagac	62700
atatcttttc tagaaggata gctggctagc ttcacagaaa tacatttttt ctaaaaatgc	62760
tactatggta catTTTTaga aattctcgga cttcagaaat caaagatttg caatacata	62820
atttgaaatt taaaacatga ataagtgtta aggcagaggc aggaatatgg taagggccac	62880
gagatgagaa caagaaaggc gacacaggta gctgtgtcct gtggctttta cataaatggg	62940
ggcaagaggc aggagataaa acagtatag taagcaaaat attgggttta ttaaccatat	63000
tcagaagctt agtgtgtatt ccataagcag tagggggagg gtggtcactg aagaggatta	63060
ggtcaggttt gcattttaga aaggcttttg tagtaggcaa aatggaatac aggcggagaa	63120
aactgtaagc aaggaggcag ttggcttttg caataattta ggcaagatgt gatcatggct	63180
taaaacttga tagtgagtgg tagtacaggt agagaagaga cacttgtgag atacttgaga	63240
ggttacctaa aagatagaat tgacaggatt tagtgattgt gtagataatg aagagtctat	63300
taaataatga gtatgtttat attcagtaat tacattgcta ggaatatat caaatgatat	63360
atttgacaaa gatgaacaca caagacctt caccttgatt ttttaataa atgtgaagaa	63420
atggaaagca atttatgtgt cccatttgga attatatagt atttggttta tatagagcag	63480

attactgctc tatggataga agtagccttt gaaaagtata ggatgttgac atggaaaact	63540
aaatacaata tactttttaga tttaaaaaag ggattttataa aacagtatgt ataattatga	63600
accacttgtg taaatacaca caaatagtta cgtagacata atttttttta taataaaacc	63660
ataaatagtg gttatcttat aaaagaggaa ctatggggta cttcttacat tttctgtatt	63720
ggttgaaatt attatatgga gtataatagt cctctacttt aaaataaaaa aaaatccatt	63780
ttaaaaagaa tttaattaaa gtggaatgta ggtaaagttt ctgtagataa agaaggcaat	63840
aaaactatta cctttattat attttgctaa ttatattttg tgtattagta gaagttatcc	63900
ctggttgatg gcaaaacctg gaatagagaa gtcacctata ataacacaga atatagtcca	63960
ggcacggtgg ctcatgcctg taatcccagc actttgggag gccctatagg tcggatcact	64020
taagctcagg aattcaagac caacctgggc aacatggtga aaacctgtc tctaataaat	64080
atacaaaaat tagccaggca tgggtggtgca cgcttgtaat cccatctact tgggtggctg	64140
aagtgggaga atcgcttgaa cccaggaagc ggaggttgct gtgagccgag actgtgccac	64200
tgcacttcag cctgggtgac agagtggagc cctgtctgaa aacaacaaaa caaaaaaaaa	64260
aaacataga atataggctg ggaaaattgt tagatgatag cagcaagcaa taaggtagca	64320
gatgacataa ctagatgaag tggcttcaca gtgtaatggt ttttatatga acattgagaa	64380
ctgatggttc agaagagaga ctggggtgag gaggacttaa cttctacttt ctaactctga	64440
aggccattta actgctgaat agcttcactc cagcagaatt tgaggacaga ggacaatcac	64500
tttccttaag gaaaggtttg gaggttaagaa tagggaaaga gaatgagagt gtaaatggt	64560
ttgtcatgga accgggtatt acaggagcac aacagaaatt gttgggatgg aggggagcag	64620
tgggagtctg agacagagga cagcagcttg gcgatgaaag gcaggagagg ctgggcaagg	64680
agaagtata acagctgcat ctgtggatgt caaagcagca acctcccttg agaaagtgc	64740
ctttagcttc tcgggatttg gtaatcagga tttaaaaaag ggtgtcaggg atatggattc	64800
ctggcccaca gactccaggg aaaaataaca gactatgtct cttctgaagc aggatgagaa	64860
aaaagccctg gaggtcagag gctggatcct ggtcttcagt tcaactttca gtaatcttct	64920
tgagattgtg tataaagtgg tatctgaaga ggaggccctg acaggctgct tttcttcac	64980
ttgtcctta aattctccca ctctctgtca ttaactcagt gactaaattg tctttgtcct	65040
tttgggcccc agtcataat cctctcaga ctctgatttc tttactggtt gtaactggaa	65100
agtgacctga aagttagcag tgggaaacca ggatctgtgt tgattgattc agtagactta	65160
attttacaca aaatgtttag taaatagtct tggagggtag gagatgttga ctctctcac	65220

cagagaagtt cagctgggct tttggacagc aggatatattc tgctaccctg agatttgtgg	65280
ctataccta aagggttgag attattctta agaaggatcc cctgataagc agagtttttt	65340
ttttatattg tagtattcta agtttattac ccaataaat atttccttga gatttcaa	65400
tgaaatagtt gtatTTTTTT attagtacc catgttcttt taagatgtct tccaaggcag	65460
aattttcaac atgattatgc atcttttaca ttgttacctt aatcatgaat tattgaaaa	65520
ttttatctac agcattctat aacatctctg tgcgtgac tgataagttg tcatatttat	65580
accaagaaat tticagtctc agactctccc gtaagcacat gaagtatatg ttaatactag	65640
gcagataagt gtgcatgaaa agatgctcag aattattagt cattagagaa atacaacgta	65700
aaaccacaat gaccactata aacttactaa aatggctaca attttaaatg acagactata	65760
ccaagtgttg gcaaggatgt agaggatcta gaactctcat tctctgctag tggaaatgta	65820
aactgaggca aacatttcaa aaaaaatta aacatgtaat taccatatga tccaaacatt	65880
ccactcttag gtattttacct aagaggaatg aaagcatgtg ttcataagaa agacttgtac	65940
gtgaattctc atagcagctt tattttagt agccaaaagc tggaaacagc ctaagggtct	66000
atcaacacaa gaatggataa acacattcat gcaacataat actacacaga aataaaaaga	66060
agtgaatat tgctagatgc ggtgtctcac acttgtaatc ccaacacttt gggaggccaa	66120
ggcaagagga ttgcttgagc ccaggagttc aagaccagcc tcagcaacat agtgagacc	66180
catctctaca aaatTTTaaa aaattagcca ggcataatgg cgtccacctg tagteccacc	66240
tactcgggag gataagggtg gaggatggct tgagcccagg aggttgaggc tccagtgagc	66300
catgaatgtg ccactgtact ccatccagcc tgggcaacta agcaagacc tgtctcaaaa	66360
aaaaaaaaag tgaaatatta atacatacaa cagcatgatg aacctcaaaa taattatgct	66420
ggagtggaag aacaaagaca aaaaaagat atatgccaca tgattgcatt tatataaatt	66480
tctagaaaat acaaagtaat cacagtgaca gaaagcagtt ccagtggta caactttga	66540
ggatgatgga tgcgttcatt atcttgactg gtgcgattta caggtatata cacatgtgaa	66600
aacttatcaa aattttaaat atgtacagtt tattataagt taatgatact tcagtcaagc	66660
tgTTTTTaaa aacaatatta tatttagatt tgggtgcttt gatacttttt tatttcagg	66720
aggaaatcct tcaacaatct ttgtgggaaa gagtatcaac tcatgtgatt gaaaacatct	66780
acctccagc tgcgcagacc atgaattcag gaacttttaa caccacagtg gatatcaagc	66840
ttaaacagtg gactgataaa caacttctta ataaagcagt agaggttagg atataattta	66900
attaaatggg taagaagcat tatctgaagg gagtaggagc tgtgaatttt agattttatt	66960
cccatcacag cctctatctt tcttttaggt ctttatatct catttattct ttattcctca	67020
tctctgtttt gggactaacc ttaatgttgc taccagttac tacggttata aaaatttact	67080

aattggtatg atgttggcct gaggtattg gtacttcttc caaagacaat atttaacaag	67140
caaattttgc ttgaatatga aatatttgct tgagtatttg cttgaatgtg aaatattttg	67200
aacattttct gtggattctg tggattatag agattccata aagaaaatac ttaatagatg	67260
aagcatttca tctgagctca gttatactta aattatcatt ttcctaggat cctgacagaa	67320
gattaaacta ggaattatta aaaaacaaaa caaaacaaaa caaaaaacta ccttaaagaa	67380
tctattttctg ctaccatgta tcttggcttt atcacttaat agctgtgtga tcctttgcct	67440
agttgcttaa ctttcciatg tgttttttca tctataaaat ggtgacaata atgttgcccta	67500
cctcacagca ttgttataag gattaagtaa gtaattatat gtaaataact tagacaatgc	67560
ccagcccatg gtaactgctc agggaatgga cctgctgtta ttatggctct catcatctga	67620
attgatccat catgtacatc accccataaa cagcgattgt tcaagctaag agtcagtgtg	67680
tcctgtgctt gtgtgtgagg ttgctcacia aattgaagtc aatgttaaaa gtaattttgt	67740
ttttcatacc tatcttaaag gcagtgtcag tttctaatta ttcggatgtg atttcacccc	67800
tttcttatct tgctccagtg ttaacttctt tatctctgtt ctcaatttct tcaagcccct	67860
ttctaagaac tccagcagcc tccctgccta agttgcacgt tgctgagccc tggcagttct	67920
tgacacattt acccctgaag aagttagaga gctgctgcta ccccttcagt agctctcatt	67980
actggcacta acattttttc tgcgccctgt cccatgatag gatattttca catcctaagg	68040
ttcaagcagt ggaagtgggt atgaaagcat caatttttct ttccactgct gctttctgtc	68100
cctcagcact aggtgtcatg gaaagaatgt agatctgggtg agaaggctcag gaaacatgga	68160
tcttaatact caccceacca ctcactccgt atttttggac agtcactttc ttttttaaaa	68220
tgagagaggg ctaaaatcca gcattaaaaa gccacatag ttataagtag attttgttct	68280
tcattatttt tgacactgtg ctcttctctt caccgttcag atcattagga gttagctata	68340
atacaaagct gaatactctt cggctatgtt ttaaagtgtt ggtgcattgc ttcatactct	68400
tgcttaaaga caaagctatg aagatgactg aatcattaag acatttaaaa ccttttgcag	68460
tgtgaaagaa gcagtcagac tcatgtctta gaggttgaaa taaataaatg aactaacttg	68520
ggtggcaggc ttagaataca taccttatct tgaagagaca gccctgttca gctacagtag	68580
giggtgtcat gtaggaatat gggatatatc ttctcagtta gtccaagaga agccgtaaat	68640
gcagactttt atatgaaate tctcaatttt taaatattag catgcaattt taaaaatgag	68700
aaccgctata catgtctagg aaaacatacc aggaagccat atctgtcccc agcaaccctg	68760
gtgagacctc tacatcatgg tttatatttg cctttttgtt aatgtagttt cacatatatt	68820
ttctgataag ctgatttatt tatcacatct gtttggcttg agctcgtgtt atttttcatg	68880
ttaaccattg aagtatgtag taataatatg gctttttttc tttcaataa ttataggttg	68940

cttgggagac cctacaagaa gaattttccc gctttatgac agaaccgaaa gggaaagagc	69000
atgatgacat atttgataaa cttaaagagg ctgttaagga agaaagtatt aaacgacaca	69060
agtggaatga ctttgccgag gacagcttgg tatgttggtt gtatactggg gtatcagcct	69120
cataatttta tataacttct caaattgata ctttttcata ggagacttta tatgactaaa	69180
ttacattctg aattaaaaat aatgaagtaa agaaacagat ttatgatctg taatctgccc	69240
tttaatattt cctgcctt ctaaaaacac ctgttgctgt ttctttcttg gctatcattt	69300
cagaaaaag taaaactttg cagtaaacag actctgataa acttctacaa attgtcatct	69360
gttagccatt ttatgggcct gtctgtagat aggtgcttct aattttaccc tctgtgataa	69420
tgaaaggaac tacatgcgtt ggttttcagt ggattataaa atgttagacg cctaaaatca	69480
taacaccagc taccatgtat tgaatgctta ctatgtgcca ggaactctgc taggtatttt	69540
gcaagcatta ttgattttaa ttcttaacca ctctgttat tgtcattgac agagctggga	69600
ttcaagcccc tctctaattg caaagcctgg ttcttgacac cacctgataa atcttttggt	69660
atgtagactg ctctcactac caaaatcaaa tctgttaagt gcctgctgtg ctcagagagt	69720
tactagaggt gttgttgaat tacaggattg agcgattttc tgggaaaatg cagagctggt	69780
tgtaattata attttgtttt aaagaagtgt ttgtctttat ggccgggctg ggtggctcac	69840
acctgtaatc ccagcacttt gggaggccga ggtgggtgga tcacctgagg tccggagttt	69900
gagaccagcc tgaccaacgt ggataaaccc cgtctctact aaaaatacaa aattaaccag	69960
gcatggtggt gcatgccgt aatcccagct actcgggagg ctgaggcagg agaattgctt	70020
gaaccagga aggggaggtt gcggttagcc gagatcgtgc cattgcactc cagccaaggc	70080
aacaagagca aaactccgtt ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa agaaagaaaa ccatatttat	70140
tcttgttaaa tgccttatta agactggctt actgagaaaa cagcttcatt ttatttcac	70200
caaaaattat aaaatttga agccaatttt caactgtaat aaataacttt tatgatttta	70260
tagacctttt aaatgtctac cttattactt ttttcgttgc tgttaacact gggaataatg	70320
gttaataatt tttttctcct catttttgaa aaggctaaca tgtaggtcac atggcaaaaa	70380
gcgatgaaca tgatctgaat tattaaaccc tgaattttag gtttctagat gttgcatttc	70440
atgtagttaa atttgtaata ttttgataa tgtaaagtgt taatattacc cacgcacccc	70500
atatggttag cttgtttaat ttgggccagg agagaatctc cactctttat tttttagata	70560
gcaagctaac aaataagcag gcaagtaaaa gaagcttatg catttttata ggaaggatat	70620
atttttatgc tggtttatat acatggttat tttccatat ttactaagct gtcaatttga	70680

ataaaactac taaaatgatg agatgtaaaa caagttggct tttctcttc ttgttat	70740
cagagggtta ttcaacacaa tgctttggaa gaccgatcca tatctgataa acagcaatgg	70800
gatgcagcta tttat	70860
agacacggct tattgagttc tgagttcaca gtgggtgaagg agtcatccaa ctttagtgaa	70920
cattttaga aatagattga acatttcaaa gtctttgtca ttaatactat agtcgaatat	70980
tatttgtgga attttttag tcaactgctt tgtaactact aaaaccaatg aataaaatgg	71040
acacatgatg cttatatgca tttatattct ataaagctat aatgcagaat attttagtgt	71100
gttcgctact gtacttatag gaat	71160
atataaatt aaactcttac acatgtgcca tatcagtcac gtgggttttt tcctttattt	71220
caactgcctt catattgata tagcactttg aaatagttaa gaaagcaaga ccattattag	71280
ttataatttg tgtgtgtgta agtgataaaa ttcttgatta attaat	71340
gaaaatgcaa ttgaaaacat ggtgggtcca gactggaaaa agagggtggt atactggaag	71400
aatcggaccc aagaacaggt agaaataaac aagtctctag tcttatgatg atataat	71460
gttcatttta attcaggcat taaaatataa cttttttgtg gctctagacc agtctcagga	71520
atattaaatg tttatatca tactttctaa aatataatga atctttagaa taaagaataa	71580
actacataag aaagtttttt ttaagtgaag tagccatgtt gttaaaagac aagagatgaa	71640
acatgcccct tttgtggttg attacattgt tcat	71700
gaagattaaa gtatgaaca ggccaggcac ggtgtctcat tcctgtaatc acaacccttt	71760
gggaggccaa gtcagaggaa tcgcttgagt taaggagt	71820
agcaagacct cctctttact aaaagtcaaa aaaaattagc cagggtgtgtt ggcgcatacc	71880
tgttatccca gctactagtg aggctgaggt gggaaggatt gcttgagcct gggagatcga	71940
agctgcaggg aaaataactt gtgaatagaa aaaaatagta aggttttcag aggatgtaca	72000
atgaatatga ttggcgggaa aagatacaat tttcttgcc ttat	72060
tatctacat taaagtcctt accctcacc tccacctg ttcattcctt tccgattcct	72120
atagcttctt ttctatcta gcattcagtc ttataccact gtctcattcc ttgttcattc	72180
cttaaatgaa agaattcaaa tagaatatag aatctaacta cataaattaa tgaaataatg	72240
aagatgaaaa agatttagca tccaatccat tttcttttct tgtttgcttt gttccttgaa	72300
ttcatttaga gaaaggagat caagtaatgg aaaaatagag gagacaaagg gaataaaaat	72360
tgaccaaatg agatgtccct atttctttat tttatat	72420
ttaattgtat aatctatata ctat	72480
ttctctatca gatgtgagtc tcaactttcc tcaaaataat gaagagacag tcttctttt	72540

ctctgtgttt ctttactatt ttttttttgg gtaatgactt ttgtgaaaaa tgagccatta	72600
agagactgaa gcaaagctga ggaagcagac agttagtgat tgggtcatgc atgtgttcag	72660
ggtgctgttg ttatctctgc tctacagatg ggccgagaga aggaggtctg tcagaagaga	72720
atttctagag atccatccaa ggtttctgac tttgatagag gaagatgcat tgattagaaa	72780
gagctgctgt aaggagata aactgcaaaa gaaaaatggt atctggcctt caagacttag	72840
tgatattagg cctaaagtct ctagaacagt tgggtggcaga acttgccctca gcaactgact	72900
ggtggtaaat gtgctttggc caaacactct ctgaaagaag tgattcctgc tcgtaagtta	72960
tttttgcag gaacttaaac ccatagggga atcccttcaa gagaaagaaa ggaatttgct	73020
ttaaagttag tgcaaagggt ctgtaagcct agaagaggaa tctggaaacc ctttacagaa	73080
gagccttctc cccacaggat ttcagggcag catgtgtgag acccaggctg actgtagaac	73140
agaggccata atttggaata tagaaggag gggcatctga atcacccggg gaggtgttta	73200
tatatagtgt ttgtttttt cttcaaaagc tagcctcatg tcagactcat tgagtcaagc	73260
tctccttctc tatcctttct atccctccca ctcccagttg aagacaagtg ttttcaacct	73320
catacctgga ggttacagtg agacatggat tctagaagag gttgagaata tccctaggtc	73380
tcacatcgta agttcactta gctgaatgac aggatttggc aggaaaagaa acttaaatg	73440
gagaaatcca ttctctgaaa agtatattgt gcttttgtgt ttctttgtt ttctaggaaa	73500
attcatccct ttgaaacatt ctgccttgt ttaagccaaa ctaatggaaa ttttggtcag	73560
gatagatcca agagtagttc tctcttctaa tggccaagtg tggtgacagt caaatgatgg	73620
gtagaaaggg ggaagtaaaa catgaggcag gatgagcttg ggaacaccat taccagcgat	73680
ttcctttcca tctcagactg aatagtagat gtttaagcaa acagtgaact ttctctttat	73740
caaatgctct tttttctgaa gtattagtgt tcagagagta ttaattagta gttccattta	73800
caagttaatt gtttgcatit atgtgttaat ctgtgtact cagatttcat agctgtgata	73860
gagtttgggg caaaaaaaaa cactcagttt cgtagctgtg gtagattttc tattctagta	73920
attttattag ggtaatgatt gaatttaaag ctagtcttct ctatcatata caattttgag	73980
tggaggtttg aaaaatgaca agattaattt aacacagtat aagaatcttg ttatcaaaaa	74040
taactagtgt aggttaagttt tcctcctttg gtaaagagat tatgaataat tacagataag	74100
agactggaag tgaatttaag aaggacagat acctcacagg agcagtctga agtaccattt	74160
tttatgaaaa agctttttta aaatcaagct atgcatttta tatttattgg aaaagaacaa	74220
tgtcaacaag ttttaagtcct tacagtaatc tcgttcttaa gtatagttct tagatatgaa	74280
gcattttaga acatcagctc ttccatgca ttcaggtgtc ttttcttag attcaaatta	74340
taccctacgg tcaagaaaga aagaaaatac atggtaagat tcctggtgct gtaacttcca	74400

caggaaaaaa catttcagca aaagtaaata cataacaagt agggctaata cctgggtttt	74460
ctacctctc ataaggcaaa ttcttctgtg ttcataggcc atttaccata ttcataagcc	74520
ggggtgctgt gttctttctt gtgtttcttt cttgtttgtt gtgattaagc ttgtgttata	74580
ttttatgcaa tagtaatgta ttattataaa ttgagactgt tttcaagca ccaaattatg	74640
aacctctaa acacagtcct tttttaaaca ttttaaagtg tggtcacaat gaaaccaaga	74700
atgaattgga gaagatgttg aaatgtaatg aggagcaccc agcttatctt gcaagtgatg	74760
aaataaccac agtccggaag aacctgaat cccgaggagt agaagtagat ccaagcttgg	74820
taataaatac tgctgagaag caggaatctg ctctcttaat attgtttct tgcagtaaat	74880
gttactacat gtgttagtta gatatttaag tgcttaattt gacttttgtc acgtgtacat	74940
ttgtcgacag taaaagctta gtcattttga ttgcgtgaag agaaggaatt ttattctcag	75000
tattgtcttt ttaagagtaa tgctttaatt tgtaaatgga gaaatttact ttggcaagtt	75060
caatggctaa cagtcagttc atgcaaaatg ggatgaaacc gacctagacc ttgccccac	75120
gtcacgctgt ttcagattgc aaaatagaat ttctgtttaa aaatggcata tatatgtgtt	75180
tttgtgtgtg gtttacgtc aaatgtaact caattagatg tgagtggatt cagaaaaaat	75240
aaaaatgttg tttttattaa attggatatg accattgagt tctttctcca ttgtcctctt	75300
ttgttaatgt gagaataaaa atagtctaca ctttaggcta ctttttgctt accttcatga	75360
tgcttttttt gaggatgaat tttaaaaaat actttcgggc ccacgttttt taaaaactac	75420
attctctact gcttagttaa gatgtaagga attcaaaagc tccttataat attagcttaa	75480
gtgaacacaa ttagaaaaat aagtctagtg gggaaagcaa tcattaacaa atttcaaagc	75540
cacacaaact cttttaaga ttatgtgcta tttatgtttc tgtacttgag ggatgagtat	75600
acttatttta aattccacca caggtcagaa caagtaaaaa aataaaaaata aaattggtaa	75660
aactcaaagc agttatatac atctagcatt atttatatat tgaaaatgag atgaaagcta	75720
atgattacat gagctgtttg agttgaatgt ggatttaggt tttattcttg ttggtcccag	75780
ctctcgtaa caataagtta tattcagttt gacactttta aacgttatgt ggcacgttgg	75840
tgaatacagt aggagggatt ttctcttcag agtggtagat aagagatgtt acgtgatttt	75900
ttttttaaac tttttgctca tgtcttaggc aatgaattga ctgtatgtct taattagttt	75960
ctaagaccaa gaaaacctca ggttttttaa gtgacagttt gttcagtgca ctttgcaaag	76020
ctataaaata agtagcaaag taccacgaga agaataattgc atggactaga tatcaggaca	76080
tgtgaattct agtgtatttc cattatatta gctaataata tgtcctttta taattgatac	76140

cacttttctg acctcactta cctcatctgt caaaaggggt tgatgttttt ctagttaaca	76200
ttattattgt ttigtctaaa aaaggacaga gggtattaaa gaattattga cactcagagt	76260
atctagtaat aaagtggtag ggatcatatt ggtaggttag cagtaaaatt ttataaacag	76320
aaaggaaatg ttgagttgct agacatgac tgagaccatc ttaagttcta actctgtttt	76380
tagataaggc tttaacctc tttctgcatt ggtttcctca cctctaacta ggggaaggta	76440
atactaccc tgtctactcc acaagatgat tatttgatta tagtaacagc atttgtttaa	76500
atcattgcta atttttaagt acataaacig gtaatgggtc agagtagtag taaatcta	76560
ctttgcctta aaaaaagtaa gtgaataaaa aaatttgaat aactatgtaa agaataacct	76620
tgcttttgc ttttaattaac ttttttggta aatataattt ttgtacaact tctcagtgtg	76680
gttgatcaac atgaagaata tacagtaact ctgggctttc ttttttctca ttttagatta	76740
aggatacttg gcatcaagtt tatagaagac attttttaaa aacagctcta aaccattgta	76800
acctttgtcg aagaggtttt tattactacc aaaggcattt tgtagattct gaggtaagg	76860
ttccaaaaac aaagagaagt atttttaagc aacagttgtc aaaatatgct taaaagtaaa	76920
ctttagctta agcattaatt ttaagtcctt tgatcatctg gggaaaaaaa gtatgtgtaa	76980
ttataaaga ataatctaac tcttatattt tcaaagatat ttgccacttt gttcgtgata	77040
cgtgcatatt atccccaatg cttataagaa tatgtgaata taaatagtaa aaaaaagtg	77100
gaatataaat agtaaaaaaa ataaataaat aacaggaaat agtccttat tccctgacct	77160
glaagaattt tagttaacat ttttatgtat ttcttttcaa ctttttctgt acataggag	77220
agagacagag agggaaagag aaagtgtgtg tgtatctgtg tgtgtaacat aaccatccat	77280
ttgcataatg gaaatcatcc tgcaaacacag tttttatcat gcttttttca ggtgtcataa	77340
ttatttcttc atatcactaa atcttgtttt aaataatcat aaagtcttg tattaatatg	77400
attcataatt taaagtaacc cctaggtggc agcagtctga tataatttca gcattttctt	77460
acaagcaaaa atgcttttaa atatcctttt gataaagctc agttaatcaa caatcttatt	77520
taattgagac ttctaacatg ctgttctttt gttttcagta gatgaacata aatttatatt	77580
taaatgcacc taattaaaag tggcaagttt tttttgcata attttaattg tagagtgaac	77640
ttctttctat agaaacttct gtagaaagaa gaaacttctg tagaaactgc cttctgtaga	77700
ataagcttct ttttaaatat atcactttat ttccacacag ctgaatttta aaaatggctt	77760
gagtacagac tcaaagaaaa gaggttaacc taaggacgta tttaagataa acatggttag	77820
ctgaaactaa atataaatgg agggatatatg ctgtgaattt caacttacat acaatgta	77880
gtaatttgc actactcaag cttatttact ttgtcattag aattgaaaca aagctatcta	77940
ggtgtcagac agatataagc caaattatgc agaatttcat ggctccgtac agaaaggatt	78000

ctgtagctta taictacagt atatgcatta ggtaaactcg agtacttttt aagcttagga	78060
catatctact ggttctagta gttgtatgtg ttacgatga tagttttcat ttaactttg	78120
catctggtaa tcttagttac ttaatatctc agttggaatg caatgatgtg gtcttgTTTT	78180
ggcgtataca gcgcatgctt gctatcaccg caaatacttt aaggcaacaa cttacaaata	78240
ctgaaggtaa gccacatagg gactgcagtc ttattttgac attaaaaaat aatagtggta	78300
atatccatat ttaatagaag gatgccaaaa tacttcccaa aagtagattt attagaaaa	78360
ctggccagggt gtggtagctc atgcctgtaa tctcagcatg ttgagaggcc gaggcaggaa	78420
aaccgcttga ggctgtagt ttgagaccag cctgggcaac attgtgagac tctatctcta	78480
caaacaataa aataaattag ccgggcatgg tggcacacat ctgtagttct agctacttgg	78540
gaggctgaga tgggaggatc acttgagccc taggattttg aggctacaat gagctatgat	78600
catactactg cactctagcc taggtgacag agtaagacct tgtctcttta aaaaaaaaag	78660
acaaaaatta ttatttgctt taaaataaaa tcataattgg aaaagatggg tgataaaaca	78720
taccaggagt ttattttcat tgcatgaaac tctgttggga atggactcct aggtatcact	78780
tagttttttg ggaaatctgc acttccatta aagtgtatag cttagaata tgacattctc	78840
tgagactata taggtttcat gctgataaaa ctactgtata acagagattt tctatgacta	78900
tgaaaagtat tagcaatagt tctaactga taaaaaattt actctccata tatataggtt	78960
aattttatca tctttattca ttataaaaa cgatgctcct caggtttttt aactttcttt	79020
aaacagttag gcgattagag aaaaatgtta aagaggtatt ggaagatttt gctgaagatg	79080
gtgagaagaa gattaaattg cttactggta aacgcgttca actggcggaa gacctcagtg	79140
agtagttctt actgccctct accttactac cttccacct ttccatttc catttgtttg	79200
ttgatccatt taatctcaaa cttacagaaa agttacaagg aactgggctg agcacggtgg	79260
ctcacgcttg taatcccagc actttgggag gccaatgatg gtggaaaaca aggtcagaag	79320
atcaagacca tcttggttaa cacagtgaac cccgctctct actaaaaata caaaaaactt	79380
agccagggtg ggttggtgggt gcctatagtc ccagctactt gggaggctga ggcaggagaa	79440
tggtgtgaac ccgggaggcg gagcttgagg tgagccaaga tctgccact gcactccagc	79500
ctgagcgaca ggcgagatt ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagt tacaaggaat	79560
ttttttcttc tctgaagtat ttgagagtaa gtgtgtgacc ttaagtccta tcaattccaa	79620
gtaggttcat gtatagtct tagaacaga ttttctcata gcaaccgaac attgataaat	79680
tacaatatct aattctcaga cccctttcaa gtttaccggt ttgtcccagt attatccctc	79740
catataacaa gatgttccag gctcaatacc tgaccagct tctttttttt gaagaatggt	79800
gtttagaat ggagacctag aaattatata tgctgttatt ggaatatcac gtgtccctgg	79860

tttctcagtg gaaagagcta ggaactaagt gttgtgaatg tttgtgtgtg tgcaggtgaa	79920
tatacacaca ctgacatctg tattcctaaa tcatgtgtat atttatttat taaaaactgt	79980
gagttgatgc tgatacttcc cattttaatc cagcattaca aggtttgttc tagtgtttctc	80040
cctttcgata tttgtcactt gctttcctga tagaaaacgg gcttctagta tccttaatat	80100
attttcatat tttggtcagt cctcctatac gtaaccaaac ttgaatgaag atatgtcctt	80160
ttccattgca gaaatgttct ttttccccag ctgggactca aactacaca ccaggccacc	80220
acatggcgcc gcaccagca ttgacacttc ttttaccttg tctgggctct gacatccgtg	80280
ccaggttgct cttcgtcatg gagtccttt tactgagctc tgctctgacg ctttgtgcca	80340
ggtgcctctc catctcatcc tcccacccg ctagecctctg cccgacceca gacagattcc	80400
ttcctcacct gaagccagac catgcctttg tggagatacc ctctttaccc tgctgtgtct	80460
tcgccagcct gcaccaggcc accctcctgc acagatactc tctcagtac tggaccaggc	80520
taccaacagc cccatgtgaa cccattgtaa cccaggtcag gcattaacac ctgcagtagg	80580
ctaccatggc ttccccctcc caccacctta gcttggccct actaataatc actttgtcac	80640
tgtttggggt tgatatttgg ttgtttcttg taggttccta gctttaagat aggattgcat	80700
actaaaattt acttagatct ttgagaactc aaggaaatca gtgaacatt attgttatta	80760
aataaaaata aaataacctgt agttgggtacc tctgtttgag cctgccttgt tacaagtttc	80820
actgacttca gcttcgtgta acaaagtatc tttttcttc aacgtgtact taaatttcct	80880
gtcttattag ttttctgata tctaaaagga aaaaaagcag atatcgtaa taaattagaa	80940
agaagtctg caaatttaaa agtgccttct aagctgagtt gtaggattac agtacaatcc	81000
atagggttat ccigaagaag ccaggcaggg ctcttctgtg ttacaccctg tgcctgcgca	81060
gcatgctcac ccttgccat cagcgttgc ggccccattc tctcctcta gtaataatct	81120
aagttctgca ttgctttctc ctttctttt ctttcttct ttaaataatc ttctttcgag	81180
acatatctca tttaacttt tattttcatt tctgtcact tttggttttt ctcatgccac	81240
cttggaatg tagttaagtt tgtgctaacg tagaagatta gtgctcaaat ctgaattgcc	81300
atttactact agctgtgtca tcttcggcag ggaatctccc agagccttag ctcttttatt	81360
tgtaaaatga ctattatagt ggttatttct caggattgtt agaattactt ccgcaaakat	81420
ttgcaagtc ctggttcata atttcatgct aaattagtag cgttacagga agtgggtatat	81480
cattgtcaca gtgtatacaa atatatctt tttatatccc tcgtgatata attatcaaga	81540
cagtgaaca attcaatgaa ttttaccagc ataacacatt tttaagtgat tggaaaaatca	81600

taagtatctt ttcttatgtt tttagtagag gctttgcaac cccattactc tccgctccca	81660
atttgattat ttaaaggaag tggattacta actcagatat gtacactgtc aagccaagtt	81720
ctatgttcta ctgctggttt tcttgagaaa gcagtcatat aactcccttg aatgattta	81780
ctacttttgt acatataaaa ttataatggt gttaatgtac caaataatgt ccttggaagc	81840
aagggttttg ccagtaactc agctgcatca gtcaccctca aggagatgag ccatgacttt	81900
gttcattagt tggaaaagag tctggagagt gccctttcgt tactgtttat ctttggtctg	81960
acacttggga atagggtcat ggatacttca gccagaaaac tttccaaatt taagttatta	82020
atgtattata aggatcaaag tttctagtat agcctgttca attagaacat agtgtgttgg	82080
ttgattggat ttggagaaag ggaggcaatc aaatttttac tacagtttca gcctgttaca	82140
gaatatgtga tagagtgtta aaatgttgat gcattcatat ttttgccagt ttttaagcttg	82200
tacgatttta aatcatttcc ttaccttga gacttcccc ccaccttttt tttttttttt	82260
gagatggagt ctgctgtgt cgcccaggct agagtgcagt ggcacgatct cggctcactg	82320
caagggtggt ctcccacctc tgccctccga gtagctgggg ctacaggcgc ccgccaccat	82380
gcctggctta ttttttgtat ttttagtaga gacggggttt ccccatgtta gccaggatgg	82440
tctcgatctc ctgacctcat gatccgcccg cctcggcctc ccaaagtgt ggaattatag	82500
gcatgagcca ccatgccag cctgactgc ctttaagat gactacataa gtagtagtag	82560
tacatttttc ttccacatcc tggagaagat atactgtgtt cactattgaa atgaaacat	82620
aaagctagag ttaggaagat tgaagaaatg aaaaaggagc tcacatgatt ttgtctcagg	82680
agaggctctt ccaggattct ttggagatat ggtagattcc atagctggag cagggaaagg	82740
acaggatgag cctgtgggtg tagaaaggaa gggagtgtt gaaagatgat gaggagatgt	82800
cagcaggtca cagaaacct ctgaaggagg ctccaactgg ccaggctggg gacaatttgg	82860
gccccaaat aatgacagta acaaattgta actcattgaa tgaaatagga atccatacat	82920
tggtaatat ataaataagg gaataaaacc atgatgcaa aagggatgtt tatgtcatca	82980
cgcaaaatat gttcacagaa aatatgtact aattaaaaga gggaaaagag taactttaca	83040
gtggatgaag cctggcaatc atcacttta gcaagtgggc agagttaata ttatcagtaa	83100
tgggtcaaac aaaacatat gcaagaagac tctaaaatgc aagaagactc ctgaagtact	83160
tcttaccaaa gatgtagaac ttaaattcag tcataacaat acatgagaca aaccaagtt	83220
agagcacagt ctgcaaaata actggcctgt aatcttcaaa tgcatcaaga tcatgaaaga	83280
caaggaaaga gtgaagagct gctccagtgt gaagagactt aaactaaat gcaatgtatg	83340
atcctagatt ggatcttttt gctctaagga cattaatggg ccagttagt atatttgaag	83400
gggatccgag ggttccattg tagtaataa tcagtgttaa ttttaaatt tttattaggt	83460

tgggattatt ttggaaaata ccattattca tagcgaatac aaagtagaat atttggggat	83520
gataatgcat gattacaaca aatgtttcag gagaaatatg atctttgtag tggctcttga	83580
acttttctgt aagctctgaaa ttgtttatgc ataaaaaggtt aaaaaaaggt taaattttgt	83640
ttttataact aataatggat tagggtcatg tgaaagtact ttagaggaaa tgagactttt	83700
gagaacatca tccctgaaga cgttgaaaca ctgagttacc tcatggataa tttaatagga	83760
tatgcagctg atttttctac cttaattttct tgtttgcagt atctacccat acttagaatt	83820
gtctggtgtt aaaatatgcc cactgggact ttcatgaaat tcttttgatt ttctagaaaa	83880
ttcagtttca aaggattttt taaatagata ttttaagttt ggtgtcaact tagataaaat	83940
ctgtttggag tcccagtgta agtttttagta atgtgtccaa tctgtttatt gaaatagtat	84000
aactttagaa tactttcttt ggagagatga agattggtat gttatagttc aattcaaagt	84060
tgttctttct attatgatct attttataat tcataaaatc tatcttatga ttgtcatcat	84120
aagtgcattt tgttttttgc cccattctac ctgagaaact aagtatctgg gcatcaataa	84180
caattggtag tagtgtttgc tgctaagcca agtttcacca gtacagtgtg gaattatttt	84240
attgtttttt ctgtgaacat tgtatctgct gttactaggt tattgtgagg tattgggcct	84300
tcatagaaat tgccctggaac ccttgttcac taaagcctgt tacacttttt attctctgtg	84360
cgtgtaatca gagacttatt gatactgaca cattcaaggg gcattattga tcatttagat	84420
tgctctaaga cctaaggagt cttggccgga tgcggtgcct cacgcctgta atcccagcac	84480
tatgggaggc cgaggcgggt ggatcacctg aggtcaggag ttcgagatca gcctggccaa	84540
catggtgaaa ccccgtctct actaaaaatg cgaaaattag ctgggcatgg tggcaggcgc	84600
ctgtaattcc agctactcgg gaggttgaga caggagaatc gcctgaaccc gggaggcaga	84660
ggttgcatg agccaagact gtgccattgc attccagcct gggtaacaga gcgagactcc	84720
atctcaaaaa aaaaaaaaaa acgaaaaaca aaaacctaag gagtcttttc tccttatttt	84780
acaataaatt ccttttgatt ttgtgtaaaa acttgaaact gtttatgaat gtaaaataac	84840
atttgaatac ttttcttggt ccagatatta ggttaaatgc tttatgtgaa ttttcatttg	84900
attctcacia cttttgagtt aggtagtatt ttttctcatt ttacagatga aatggagggt	84960
taggaactcg taggtagtag atgctgaagc tgagatttgg gcctgggtct tttcactact	85020
gtgccagaat catttgggag ggagtaaaaa ctcaagcctt tggaaaatat gatgacataa	85080
aattgtcctt tatattgaga agcttcataa gttaccagtg tccttcacag ggttgatcgg	85140
aaagacatac atgttagtga tgatgataat gatgaagata atcattatta ccacaggtac	85200
ttcctataat ataagcatct ttcaaattgt atgagaactt tcatagaaca tctgagtaaa	85260
tgaacagtac agtgtgcatg aaaccactaa gcaaaccaag ggaagttaat tttctttata	85320

tgaattgtaa acatgtctct agatatcctt taccagattc caccatgcgt aagtagtgct	85380
taagttgccc catatttaga gtttttcaat gaggttggtg tctacttag aatcctaaag	85440
ttcagctata acagatatat taataaaatc tgtggaatct ttaattgagc ataatggtgg	85500
ctgttatctt aacttgaggc tttttgttga gctggattgg aagtgcact tattagaaat	85560
tacagtgtat ttattcctat ttcttggtct ttatgtgaga gaagatatat tttagtagac	85620
tgaatacttc agagctgtat ctcatctacc aataaaatgt gaaaacagtg gttaaattcct	85680
tcacttgggc taccattgta caggcctatt ttaatgggtat agtttgatat ccttaatgtt	85740
aaaagcaata tagcttaaag aggcctggtaa attagaattt tccaatatcc tcagcttttt	85800
ttcctctcac agttaatttg ctctgctgac tccctacgag aggtggcaac agctggccct	85860
tttactggag ctgttgaggga ttagagagtc gggtctgcag cagcgtgctc ggcctcttgc	85920
ctctgttgac tgttctttat tgtttgatgc ctgagcatct cccagacagc gagcaattgt	85980
ttctggaaac ttaaagtttg tttctcttgg gagtagacaa tgcttttggg gcttgtcttt	86040
gtgtttcttc actttccag tctctcttta tcttcatcc tgtgctttct ctgataatt	86100
agaaaggagc aaagatacca cttttttatt taggtctgca tgagattcta aaacttagaa	86160
glataggcta tagatgaaag tttctttttt cagtaagcca cctcagtaac aaatcatgtt	86220
ttaaatgaaa actttgttct tcataatatc atttagtgag agaaaacaaa tgcattgagt	86280
catttttgaa attatggtac taaaaggag cagcagcaag gtgacctaat actgccattt	86340
taaaagctag gattagaaat gtatcataac tgcttaaatc taaaaagatt ctttactga	86400
atccaaaata tagttctaatt ttataggata gttataagaa atctctatgc catgtggaaa	86460
catgaataaa aagtagtcag aacatagcta aatagaacct tgaggtaggc agaattgattt	86520
tattcttcac atttagaaaa gaaaacatca aggtacctg gaacttaatt tctacagtga	86580
cttcacattc cgacacttct cccatactg ccataacctt gagtgttgtt acggatgaga	86640
atatcgtctg tgaagtagta tgagatggaa attttcctag aaagattatt gtactcggaa	86700
tttggaactg aaaagtgtag aaaggggaag tgatgtgttt aaaactgttt gcggaggtgg	86760
ggctctgcca tgtgtatttt gacaaagcta cacaggtagt tcttgccatc cccgattacc	86820
gigtaccgc ctgccccga gctggcactc caaagagttc tttcagtga tagcaagaca	86880
attttcatg ctattaatg ggataaaatt gacatacatt catttgtaga gtctgagaca	86940
caacgtcact ttggaaaatt tggtagcaa tttgaactgc atctgactg gtgtgttctt	87000
tttgtttctg tagacttaac caaagaaaat gaactttaaa gggactttaa aggcattctgc	87060

actgggtgtgt tctttttgtt tctgtagact taaccaaaga aaatgaattt taaaggaaga	87120
gaggggtgata ccaagttgtga gaattctagg tatgtagggt cagaggagat tttttttttt	87180
taagaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaacac ccaatcaaga agaataagagc aggggtgtccc	87240
gaagagaacg tgtgagctcg aagcatcccg gcagcatctt tcatatctca gtactgttgc	87300
tctgtttctt gggtcacaa caccatttcc tctctcctgg cttttaacac atctcgaggc	87360
aaccttttcc ctttcttttt atgcatttct ctactgcgt ctcttctata tcatcatcac	87420
ttcaacctaa ccagtatatt ttatcccacc tgcttattta ccttccttca gtgactaaaa	87480
accttactca gatactgcc a gtgtgtttta attgagcaga atagaggctt ctactatag	87540
gcaactgtaa atcaatgaaa ataaccattt aaagaagaaa aacattttca tgtctatcac	87600
ggtcgatccc ttctgccaaa gtgatttggg tcattcataa attccccata cctcgtgtgt	87660
tacatatgtt actgtacaca ttactgaat gttcgattgt gatcttgtaa tacagactgt	87720
tcattagccc ctttctcttg acttaaaaag ttggggggaa ctaactcttt tcatccaag	87780
gaaactttct tctactctgt cttgccagaa agttactgct ctttctctt gtagagcagc	87840
ttgcctgtgt ggcatcact cctgttctgc ccactccctt cctaatatcg tgcagtctgg	87900
ctttcatcta tatcaaaacc acttatgat agatcaccaa tgatttcta atgccagtct	87960
accagttca ccaggaaact ttaataactt ttatgttta ttaggaattt ttaagttcat	88020
tggaatacat tcaagtactt ttgggaatga ttatatgatg tagaaatgtg tatgtttgag	88080
agacagaaaa attgattttt ttttctctt cactacagaa taaataatgt attgtttta	88140
tggtagcaat acttgaactc tttaaggcat cttttcatgg taaatctggc aattttaaaa	88200
atctgggctt tgtaaaataa ttttttttat agtaaggcag ttaacacatt aaagcaacta	88260
ggaaagatag tgaagaatta tttttacctt gactctgtat agatgaagta ggctctgctt	88320
tgtgttgga cagaacaac aaacaaaaaa acctgagttg atacaaagat aaagtaatcc	88380
tcaaggaaag tcctctctgt tagagaagtg gttatttaca cacagaattc cacatgacaa	88440
cgctgagtg gtgtggttcc caggttattg atgagaaaat cgagactcaa aatgggtctt	88500
ttagaatgaa gtacattttt catggcctaa gtctgtcttt aaaagtcacc gttgtggcgc	88560
ggtgtggtgg ctacgcctg taatcccagc actttaggag gccaaggtgg gcggatcaca	88620
aggtcaggag atccagacca tcctggctaa cacagtgaat cccgtctct actaaaaata	88680
caaaaaattt agccaggcgt ggtggcgggc gcctgtagtc ccagctgctg gggaggctga	88740
ggcaggagaa tggcgtgaac ctgggaggcg gagcttgcgg tgagccgaga tcgcgccact	88800
gcactccagc ctgggtgaca gagcaagact cgtctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	88860
agtcactgtt gaagaatct aataaattag tacaagcgta aaagaacatt tcttttcta	88920

taatatata catgctgctg gtaatcaaca ctttactagc aagtatattc ttttgcttta	88980
aactcaagtt ttaactgatt aagaataaag acaagaatgt tctctacaat aatgtatgga	89040
ttgaatttgc catttatcat tttaatgtag gttttactta tatactattg tgaaaatact	89100
cttaatgtat tcaaaaggcc agtgcacaat ttttttttct tttacttctt tttttttttt	89160
ttttttcttt agaaagagtg tcacttgctg ccagggctag agtgcagtgg tgtgatcatg	89220
gctcactgca gccttgaact cctgggctca agtgcactaa tacctttaaa gttgggaata	89280
aactttatct taagcgtttt tatttttaaa ttatgttttt gcatatttga tagaaaaagt	89340
agaatgtagt aattgaaaa ctaatcacia aacaattcat tggactctgc aacagtatat	89400
aaaaaataaa attaaacgag ataggaaatc ttaagggatt ggtggattga tgcacatgaa	89460
actggttaacc tctgttaagt acagttctcc aggtagtgtg agaaattagt taaatgtgaa	89520
gagaatttta attttgcact attttgtaca tttctaaact gtgtctccca cagcccttct	89580
ccccagtgca gcacgattca gaattacttt gaaatgttgt agtcttaatt atcctattca	89640
tggaaatgac gaagctaata cacgatgtgc tctatcttaa aagtaacaga tattttccca	89700
agtaacctac tgcgtgttgt gatgtgagg gacatttcat gggactgcat ggtcgttgc	89760
catcgtgata ccacccctag tggttggggg attcacagtg aattctcata tctgttaact	89820
atgcatcatg gatctatcat ctgaaaataa atcaaaatct ttgttgaact cacagtttcc	89880
acacttgtat cacccttta agattgtttc attgttacct cctgtgtaca gaatatttca	89940
tttcaatttc tcttagaaca gctcattcat ctattctcta gtttcaatat tctgagcagt	90000
agaagtttgc tgttttgatt aacttcagtt agatctcttt tctgggcaa gaattaaagc	90060
cattttatct ttagtctctc cttttgttgg cactgcttca tagactgtgt catatataca	90120
gatctgtctt tagactgac tttaccaaag tacactactg gaatttgagg gttttttttt	90180
ttaacatcct tttcattatg agagagctag tgtatatgca ttgtgggaaa ttagaaacta	90240
tagatggcaa aattttaaaa aataattgcc accaccaga gattgcactg tagtttaaga	90300
cacttttgaa tgtggctcta gggacataat ttctggaaca ctttttctg gaagaggtct	90360
caggttggct tcttatacc acagctcgtt gtcattgccc ctagttttta tttcccatcg	90420
ctcagtgggc tagatttttt ttcattttct tcataaaac ttatttcaga aatgttcatt	90480
aagaggaata agcagcatta gtaaaaatga aacctatggt acccattact ttatatagtt	90540
caagtattct ggaagccata ttgtagcata gcatgtactg aaaatcactc tcctttgaac	90600
agtaatccca tacctgtatt tgggacctgg ctttctttg tgtgcttgtg tattcattat	90660
atcccttttc tctcttcaaa gatgtcaag tcatttctcat cttaaaaacta atgggttgaa	90720
ccttccatgc agtctagtag ctactgtgaa ctctaactc tattacaaag gttagctctt	90780

tgagtctcac ttctactgaa gttgtttttt tttcccaaga ttactgaaaa ttttaagagaa	90840
aataatggcc caggcatgca ttcaggacta gaaaatactt ccatgtacag aaaaccaaac	90900
accacatgtt ctcaactcata agtgggaatt gaacattgag aacacatgga cacagggagg	90960
ggaacagcat acgccagggc ctgttggggc gtggggggcg aggggagggg acttagagga	91020
cttaagtga gcagaccacc atggcacacg tatacctgtg tagcctgcac attctgcaca	91080
tagagcccgc ttttgtttt gttttgttt ttaagaagaa ataacgggga aaaaaaggt	91140
ttcaaaactc ataaagaaag agaaagagag ggagggaggg agggaagaaa atgcttccat	91200
gtaactgcat catttggtag tttggagtcc atatcctact tgaaactcta ggatctggcc	91260
ctcacattta tgiagtgtt tattttacag ttacaaaaac ttcgtctgt ccatgtgtgt	91320
ctgtaaagtc atatgaggca ttatgcccat tgttcagata gagaaattaa cgttcattga	91380
cataaatggt taagcccatt atgtaaatat ttatggcaaa gctggggcta atcatatgtg	91440
ttacagatag gactttttt aaagaattgt ttaggtattc tgttcacat tagtctctgg	91500
gtttgtgtt gtggtaacca tagacaacca agttcatata atttggcttc tttttatgt	91560
gatttttgat acgtgttaag gatctataac aatgaattg cctcctaaag aggtacataa	91620
tgttttcatt cctccaaaa gataattcta ggtttataaa tctatgtatg ctcagtcca	91680
gttgaatfff gtgattgttc aatagaaaag aaattgtgac ttaaagggtga ttttccagtt	91740
taatggaata aatgaaatta gtttagaagt tatttttatt tttctgagcc tgattctcac	91800
tcagttgtga taaacagcac ctctgtaaga taaactcggg gataaaccga gaactctga	91860
aatcagccta acatgaatac ctgttcttct tgtgctaagt ttcataatgc tttatcctaa	91920
tacaccatff ttttaagaaa tggaacttgt atttcatttt tgctttcatc tcacctaat	91980
cataatffta ttaaaccta cgatttttaa tttcttttt tatgaatfff tagtttggtg	92040
tataaatcag aattacattc tctgatcttt tacttttaaa attacagtga tgaactgact	92100
gtttaagaat cattctcatg attcattcgt ctgttatgcc tcttttttaa agcttcagca	92160
ctgaagggtc tttgacaaac caatatttat aacagtttga cagcaggatg aggaacagcg	92220
tttgtctttg taacagcttg aagaaagacc ctttccagga cccagtcatg cagttacaat	92280
cttgacctct ttcttatgct gggaacatgc atacagcagc acctcccatg tgtttcttg	92340
tcccatgtac tgtccattca ctcccatct gttttgcagt cttaaaggaa cagaaggggc	92400
cttcttataa atctgtcttt gcaggtgata aatgatgcct acctctttaa gagctgcctg	92460
ggtgggtttc cttttcttag aacatttctg ctttctcct aactaaatca gggaaaaata	92520

caatTTtagg aataagagaa aaagaagaaa agatgaattt ttaaagcatt taattgacta	92580
agaatatttt actgatcttt tttaatcttc ccaattaatt gcctaaatca tattttttaa	92640
aatgtattat cgatatttag atttttgtca gggagtataa tgaatgtatt cattttgaaa	92700
taatgtaaact cttttttgag aaaacaaagc catgtatcat taatgagtta acatataaaa	92760
taacttttta agttttttgt gataatttaa gtgtggagca tcttatgtat tggatacaaa	92820
agtaaaatat ttcagagtaa atcattgtaa tcttatggta aaatctattc attttttaca	92880
tttaaaaaga tgatcataaa tcccataaac atttatgctt ttacttctgt tgctgaaaat	92940
aagtattgta ggaatagata ttgatatcat tgggttttct aagaattcag cagaaataaa	93000
aataatttac tttttctccc atgcagaaat tatttatgca aggtttttatg taacaaatat	93060
tgccctcta tggccctgca gaatattctt aaattactga tttaaaaact attaccagta	93120
taaaatgacc acttttagaa tatttgtgtg tatttatgtga atcagctggc taataatata	93180
tcttctgtgg actagcttgt tagtttgttt attaatccc tggcatattc caaaaggaat	93240
ttgaggcagc ttacatatat cctacgcaa agataaaact acttaagtga aaaatttggg	93300
ttgaaagaaa aggaaaatcc aggcaagtga aataaagtaa actttcagat aaaatttgtg	93360
ccctcaaag tgcattgctca agggttctac gtacaggcag acctcattgt attgcatgtc	93420
actttattgc acttcacagt tattgcattt ttaacaatag aagttttgtg gcaaccctgc	93480
attgaacaag cctgttggca ctattttccc aacagccatg tgctcacctc atgtcactgt	93540
cacattttgg taattcttgc aatatttcaa atttttccat tattattctg tctgtcatgg	93600
tgatctttga tgtttgtatt gtagctattt tgggtaccac taactgtgcc catattagtc	93660
agtgacctta atcagtaaac gtgtgtattc tggctgttcc accaactaga cattccctgt	93720
ctctctctc ctcttcagc ctcctattc cataggacac aacaatattg aaatttggcc	93780
agctaataac cctacaatgg cctctacatg ttcaagtga agaaagagt ccatatttca	93840
ctttaaatca acaactagaa atgattaagc ttagtaaagg aggtttgttg aaagccaaaa	93900
tgggctatta gccaaattgt gaatgcaaaa gaaaagtct tgaaggaaat taaaagtgtt	93960
attccagtga acacacgaat gataaagcag aacagcctta ttgcctgaga cgcaggaagt	94020
ttcactggtc tggatagaag atcaaaccag ccataacatt cccttaagct aaaaccta	94080
ccagagcaag ttcctaactc tattcaattc tccgaaagct gagaggtgag gaagctgcag	94140
aataaaattt gaagctagca aagtttgggt cataagggtt aagaggaaaa aagccattct	94200
gcaacatgaa agtgcaaggt gctgatgtag cagctgcagc aagttatcaa gaatatctaa	94260
ctaagataat tgatgaaggt gattatacta aacaacagat tcttgatgca gatgaagtag	94320
ctgtctattg gaagacgat ccatctagta attaatagc tagagagaag tcaatgccca	94380

gcttcgaggc ttcgaaagag aggctatccc ctcatcttgg gtgccaatgc agcaggtgcc	94440
tttaagtga agccaaccta aagaatttac cattctgaaa atcctagggc ccttaaggat	94500
tatgctaagt ctatcctgct tgttttctaa aagtggaaca aaaagcctgg atgacagcac	94560
atctgtttac agcatggttt actgaatatt ataactctcg agacctgctc agaaaagttt	94620
tctttcaaaa tattactgct cattgacaat gcatctggtc aagcaagagt tctgaggag	94680
atgtacaagg agatttatgt tgtttttgtg cctgctagca caacatccat tctgcagccc	94740
atggatcaag gaatactttc aacctgaag tcttattatt ttaaaaatac gtgtcttaag	94800
gccctagctg ccatagatag tgattcctct gatggattta ggagaaaaaa aaaggaaaag	94860
cttctggaaa ggactcacca ttttagatgc tgtaagacc attcaggatt catgggagga	94920
ggtcagaatg tcaccattaa cagtttgaa gaagttgatt ccaaccctca tggatgactt	94980
tgaagagttt gggacttaag aggaggaagt aactgcagat atggtagaga cagcaataga	95040
actagaatta gtctgttgt aatatgataa aacttgaaca gatgaaacat tgctttttat	95100
ggacaagcaa agaaagtggg ttcttttttc ttttttttt ttttggcagt ctcagtttga	95160
agaaagtggg ttcttgagat ggaatctgtt cctggtgaag atgctgtgaa cattgttgaa	95220
atggcagtaa aggattttaga atattacata aacttagtag ataaagcagc tgcagggttt	95280
gagaagatag tgtcccaatt tttaaagaag aaaaatttga gtaaatttgg gtaaaattta	95340
cccaaaatta cctatttggg gtaaaatgct atcagacagc atcacatcct actgtgaaat	95400
ctttcatgaa aggaagaatc aatcagtgc gaaactaca attgttgtct tattttaaga	95460
aattgccata gccaccgtaa cctgcaacag ccaccacct gatcagtcag cagccatcaa	95520
cgtcagggcc agaccctcca ccagcaaaaa gattatgact tgctgaaggc tcaggatgc	95580
cttagcattt gttagcaata aagtactttt aaataagtta tgtacattgt ctttttagac	95640
ataatgctat tacacactta atatattaca gtatactgta aacgtaactt aaacgcaccg	95700
gaaaacaaaa aaaccttatg tgactcactt tatttgtata tacgctttat tgtggcagtc	95760
tagaaccaaa cttgcatatc tccaagtat gctgggactt tgctagaggt aagctgcaaa	95820
tttagccctc agtttctggg tggctggcag ttacaaaatg gaaagcagag gtcattccat	95880
cattcatggt ggccatcaga caacaacaca gcagttgctt aggagaagca tgggtcttct	95940
tcgtacgcac aactgagaga aatttccctt aaagtggaca ctgagttaga tgatacaatg	96000
aatctaattg ctacacataa tcatgaaaat catggggccc tttattgtaa tgtttctcat	96060
gcgggctaac atgcgtagtt ctagggaaaa tatgatgctg tccaaacata cagctatttg	96120
gtttggctta tctaagata aaatacatag tatccagaga aatagatgaa ctgtatgtcc	96180
tccatacagt ctccataaa tattatttct ttttgagct gatcctttta gtaaatatca	96240

ggtagccaga agttcaagat tttaactca ttgacattga caagcacctg gaatggtact 96300

 accttttttt tttttttttt tttttgagac agagtcttgc tctgtcaccc aggctggagt 96360
 gcagtggcat gatcttggct cactacaacc tccgcctcct ggattcaagt gattctcctg 96420
 cctcagcctc ccaggtagct gggattacag gcgcccgcga ctacccccgg ctaatttttg 96480
 tatttttagt agagatgggt ttctgcatg ttggccaggg tgatcttgaa ctctgacct 96540
 catgtgatcc accgcctcgc gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg agccactgcg 96600
 cccagccaag tactattttt attagttaag tcagagccat aatcattata actgagctga 96660
 aattagaatt gccatccact taagaaagt gagtgggtcta acaagtataa aagcctaaat 96720

 ataaggctaa ttcatgttca tactgaagcc ttttggggaa taggccttaa aatatgtaga 96780
 aagtatttga agcggtttta attgtactag ccaaaaggag cctagtagaa atgcttgtgt 96840
 tataagagtt tattttttta aaagctgaat ttatctgacc aggcgcggtg gttcacgcct 96900
 glaattccag cactttggga ggccaaggca ggtggatcac gaggtcagga gtttgagacc 96960
 agcctagcca atatggtgaa accccatcac tactaaaaat acaaaaaaat tggccaggca 97020
 tggatgatcc tgctgtagt cccagctact ccggaggctg aggcagaaga atcatttgaa 97080
 accgggaggc ggaggttgca gtgagccgag attgcgccac tgcactccag cctggacgac 97140

 agagcgagac tccatctcaa aaaaaaaaaa agctgaattt atcaacaaat tgctgtggag 97200
 ttttttatat attcagcagg catcagttgt aatttacctc acagactttc ttaaggttgc 97260
 tttctttcta aattatactt tatgggggtc aaaaaatagc aattttttaa taatcacctt 97320
 taatgattaa gtattgttta agtcagatca ctcaactatg aatgcatgaa tattcatgga 97380
 catctattac atagcaagca gtgctatgct gggccgagtg attttaaatg acagactttt 97440
 tggtaagtag agaatttacc caagcagtc ttgctgttct ccacattaat gctcagaaaa 97500
 aatacattat aaaaatgac tttccaaaat gaattatgaa gcccctagag aatgatatgg 97560

 caatttgtgg ttacatatat tactagagga ttaatatcca ataaataaaa agatactaag 97620
 gaataaaca aaaaaattta aaagatgaag tatataatga attagaacaa tacattttta 97680
 tcataagttt taaatttagt tggactttga attctcctgg acagattcct tcattttata 97740
 gataaagcta ggactgtgac ttatccagtt atgaggttaa cggcgaatac aacattgtca 97800
 tatattttta atgacacaca ttacaacatg ttctctgctt tataaaaaatc atatcaata 97860
 attgccccat agattattaa aggtgttaga ctagggttc ttaaaaaaaa ttttcatcaa 97920
 atgtttcttt cattattaat cccatgaagt ccatgttaca gaagattttg tctacaacag 97980

tcagattaca ttcttctcgt tagaaataca accaccagtt agagttccta atcagtataa	98040
ggaagtagtt gttaggagag gggatgggtt tcttgtccaa atgaagtttt ccatttgagt	98100
ttttgaagta gtgaaactaa cccagcgttt acaggcccca gaaatctggg aacctcagct	98160
ttcaaagtac tgiaccagtc tttaacagtt ttcttgagcg tgtgaattga tgcctccttc	98220
tgtaacatgc aggagtgttc tgtctgtctt cattgagtgt taaaaataa tcatgcctat	98280
ttcaaggaaa aaatctacag aactaagatg cagaagataa gtgctagatt taatcatatt	98340
ccttcaccta tctgttttgt tcaacctttc atcaactaaa agatgcacct tttttcttgt	98400
gctaactcta agattttagc tacagttttg agaactctga gtgtagtctc ttgtttacct	98460
tttttccttt ttttgtttcc cccacaccct agattcattt aaatactgaa ctcttaaagg	98520
gcaagtatat agttagttt aataaaaagc aaaccttttc atgaacaata tatattacat	98580
aataagaagc gttcctttac ttttcagtac tctagtgaat agctttctac agtagaatct	98640
cacttagagg gtgtcttaaa gcttaacacc aagtgtctcag gcagcatgtt atacaacagt	98700
tccattaagg tacatttggg tctttggatg tgtggtttgc ttaaagtaca ctgcattagt	98760
aagttggcag ctgtctttct ttaaaaacat caaaagtttt aaaaggttta tttcagggca	98820
tgtgttagtg ttttgttgtt gggtctttgt tcctgttcta aactgttatt aaccactgaa	98880
gtgaaccttc tcccgggttt ggcccttttg tattcacagt gtattcaaaa cctaattaca	98940
gattagtcta tatttgagac ttttagagca agtatcagaa gacccaaaaa gaaaatgaga	99000
gtagcagtat catttcagt agagataaag agacccaaaa catgaatggg tgtcaagtca	99060
gctgaagaaa agaaaaaga gaaggaactt cattcactga gacggtttat gagtggggga	99120
ttatgggaat attcatgact caatcaagaa gcacagtga ttagtggttg aaatagctca	99180
tcttttaagt aaacattgga taaatggaaa gtagactcag tattcactac acgtagaaat	99240
agctatttct gtatagcaga aatagcagtt tgtaatccc ttctgagtt ggtttaattt	99300
accaagtaaa tcacaaattt tattctttat ttgtgaatat ttaattcaaa tatttaattg	99360
aaatatgagt ttgctttata attagtcagt ctgatccata cacgtatttc tgagagaaag	99420
caatttctaa tgggtgaaata gttacaataa ttttttgaa atttgaaagc accgtgatac	99480
tgaagcatta atctgaagga tcggaaagta gggagttttt gttgccaaca tttaacttca	99540
ttgtttatgg ataacttggt tttctgggca gccagatggc acagttagta tacagacatt	99600
cttggaaact tgiatcaaaa tttaaatga atgaatttat gagaaataat tctgcttatt	99660
atttgtaatg tagctttctt gaaaagcaag aaatcggaat gtagtttcta aagctgcaag	99720
tgaatatgta tacatagcca gctctttcag ccttgataat aaggtgcaac cattaaagatg	99780
aagggaattt ttttccac ttgtgttttt gggcccgagt atcctgatct gtgttgcttg	99840

tctggttcag gtgtgagcca ccagctttct ttgactttca ttatctatgt gtatcttgcc	99900
tcctgttccc aggcttgctc tagctcttct gatcctgtct tcctccctct tgatcactag	99960
tgtagtattc atgaagccag ctaagttagt ttttcccttt gaaaaccaca gcccttatct	100020
tctgtgccat attttgggca acttcgttta tcattgattg accgtacgca gtgatcaggc	100080
cttgttctag acactgaaga ctctgagcat ttttgggccc attttgtact cctgtattgt	100140
tctccagggg cttctccaag tgtgcgtcaa tttagtcttc tcaagagggc atcattttca	100200
tcagaatatg atagcatatt atggagtgtc cggtcacct taggcataga ctacttagga	100260
ggtgtaactg ttttgttccc tgatttttac tgaaatgggt cttttctttt ttttttttt	100320
ttttttttt ttttttttt ttttttttt tttgagacag agtctcgcta tgtcaccagg	100380
ctggagtgca gtggcatgat ctacgtcac tgcaacctcc gcctcccgat tctccctgaa	100440
atgcgtctta ttttaagtca aaggtatatac ttaaaaaaga ccaaagagac ttaaaataac	100500
agcatttgct tcgtcactat gagctttgtt attatgagtt aacatacagt agcagactgg	100560
gtgtagtagc tcacgccctg taattccagc agtttgtgaa gccgagtggg gaggattgct	100620
tgaggccaag acttcgagac cagcctgggc aacatagtga gacccccatc ttgacaaaaa	100680
aaattgtttt aaattagcca ggtgtgggtc tgcatgcctg tgggtcccagc tacttggaag	100740
gctaaggtag gagaatcgct tgagcctggg aggtcgaggc tgtagttagc cgtgtttgca	100800
tactgcact cctgggtgac agtgcaagac tctgcgtcag acaaacaaac atcgtagcag	100860
atgtgtttct taatcagaga agttagaca aggctaactc caggctttaa tgcctcata	100920
tttagcaatg atacctgcaa ggttgtatga gaaccaaag aaacgcaaaa tttggaata	100980
catagtagat acatcatagc agagtgaagc aggaatgctt ctcaaaggta ggatacatc	101040
tgtgtcctca tatcatttta tgaagtacat tgtgaaagtg aaagaacaaa gaaataaatg	101100
tttttttagt aatgtttaaa ggatacattt atcataattg ctcttttaac actcacctec	101160
agtctccct ccgttcacac ctccctaccc cattacttcc tggtaactta gtttaagtgc	101220
ctttgtcatt cctgaggttt caaggcatgg tagtactgtg tcctgatatt ctaatcgtaa	101280
atatttaagg gaaattcggc attttttcat tttgtggtt tcatattaaa gtacattaaa	101340
tagtctttt gcttttattt aggaaaaaaa ctgcttacct gtttaattta gaaaaatctg	101400
attttcattt agaccttaca gggtagagaca cctgcatcag ggtggctctt ggtatctttc	101460
aattcaattg gatcttctct gaatagtctc ttgtaggag tgaggctgct gtaccacctc	101520
cctgcagtag tccatccagc ttaagatggg ggtcaccagt aggccaaaag aatgggtaga	101580
cctggccatg cactgccta ttgtactcaa atcgtgtatc aaatggagtt ggattttctc	101640
tcttcataca gtacagcatt tccaagtaga aatatttctc aatgaaatgt ggagagaagc	101700

acccgtttga gattcccggtg tgttgtgtga ttttaagttag atggtttttt aagaccacat 101760

 tcatttccag cattctaggt aacaatttag aaaatgtctt tctcctaacc tccccacttt 101820
 ttaaaaaatcc tccaactgat gaactgatgt gaaactttct tacattcact gaaaaaaaaa 101880
 aaaaataggt taagctgttt ctaagcaact agatgaatta atttttaaac taagaatgtg 101940
 gccttatttt gggaaaacaa gaatatattac ttgtttgtct gctgttttaa aaatggaagt 102000
 cagcctacca aaaaattgag actcaacttc taggagatgg gttaggattt ttttttttaa 102060
 gtttctctag ttttaatttta tatataaggg gttaatgcta ctttcataat aactattatc 102120
 atattttctc aatacatagc ttgattaaaa caactggact cccccccac cccacccac 102180

 acacacacag attttatatc agtctgaatc taatgcctag aataagaagt gcttcagcca 102240
 ggcatagtgg cactcacctg tagtctcagc tactcaggag gctgaggcag caggatcaat 102300
 tgagcccagg agtctgagtc tagcctgggc aacatagtga gacctagaag ttttaaat 102360
 ctggaaaaat aatatgaaaa gaataaat 102420
 tttatatcca accgtggtag gcttttttga gttcctgcaa tgctaataag aattcataaa 102480
 aaggacaatt cttcattttc ttgggtactc atcactaata gctgcctcgc tggtaaaaag 102540
 gaatacatgt atcttcaatt gcagattatt tactttttaa tataaaagat ataaatgtca 102600

 aatattaaat gcattctaca tggttttcct acatagtga agtagaatgc ttgccagttt 102660
 tgcctctagg tactcactt tgaaccagcc aaccacctt aattgatcat ttccactaat 102720
 atgttaaatt accttaaaag aacaaaaata tttatcatgc ttactataac ctgtgtttta 102780
 aaataggagg ccaggcacag tggctcacac ctgtaatccc aggactttgg gaggccaagg 102840
 caggaggatc acttgagccc aggtgttcag gaccagcctg ggcaacaaag tgagatccta 102900
 tctccacaaa aaaattaaaa ataaaaactt agccaggcgt ggtggcacgt gcctgtggtc 102960
 ttagctacgt gggaggccaa ggcgggagga tcacctgagc tcaggaggtt gaggctgcag 103020

 taagccctgc caacaccact gcacccaac ctgggcgaca gagtaggacc cccatctcag 103080
 aatataaaat aaagtaggag gtgcatgtga agtagtatag atcatgactt ttccaatttt 103140
 aagaggggat tggcatgtac tatgagcagt tcacatttgt ggaggaaatc tacatttcag 103200
 agagtatata tttcatttgg aagtctataa acatgaaaac ctaaaataaa taatgtaaat 103260
 ctacctctag tggtcttggg atttttaaac ttatttatag ctggcaaagt acttttttgt 103320
 atgtattttt atagcaccat tgcacttctc atgtttgttg caagcatctc ccacagcttc 103380
 ctttgtcttt taattttatg acatataaat aaaagtatac atttcaatat ggccatattg 103440

attgatcttt tccittgtaa ctcttactac tttatattta aaaagtcatt tcccagtcct	103500
aggccacctc tattttcttt tagtttttta aaatggtttc attgttttat atttgcctat	103560
gatccagaca ttagtaactg tgggttctta attgggtctc agagaatctg agaattcctt	103620
aaaattctct acataattgt acatgtactt aatacatgct tttttccatg ttaagagtcc	103680
agagtttttg ttagatcctc aaaggggtca gtcagtctct cctcccactt ccaaaaaatg	103740
tctgagacct actactataa tccatctgga ctttatttgg gtaaaagggtg gtatgggtgag	103800
actcatatth tttttttcc cgcaaatagt taagtatacc aaccatttag taaataatta	103860
cctcctgatt tgtgatacct ttgaaaaata aatgtttttc tttattttta tctccacaga	103920
gaaagttaga gaaattcaag aaaaacttga tgctttcatt gaagctcttc atcaggagaa	103980
ataaattaag tgagtaaaaa ttctctaact gtattgggtgc tgactaaata caaaattaca	104040
cttttcttaa tagttttatc ttctgttcca ttacatcct gcttgtcact tatgtgttaa	104100
tttcaatggc atgaatctct gaaactagct tccgaatttc atttgtataa cgttgctttg	104160
aataacttga ttgccttctg gctgaattaa gaatatcctc tagaactcat tttgaataga	104220
acaaagggtga acacagagct aagatattgt ataatatgca ggtgactcat tttctagggtg	104280
taaagaattg agctgtagtt gacattactt tattcttctt gcctatagtc tatcaataat	104340
gatgtgtatg ttaaataatt aacttagaaa gttttctgtt tgacttaatt aaaattttaa	104400
taattgttct taatccttat ctcttttgtt taaaaacatt tagataagtg tttttctac	104460
ttaatttata tagccttaga atttagtact ccttgaattt actttcttgt ctgattctgc	104520
tttctggcat tagaggcatg ttcttaataa aatacatatt taaggacttt tccttagtag	104580
cataatcaat taattgttgc tgaagaattt taatcagtaa gtcacttgct tgagaggaga	104640
cctcgtctg ccacccaggc tggagtgcag tagtgcaatc actgttact gcagcctcaa	104700
cctcctgggc tcaagcagtc ctcccacatc agcctctcaa ggaactgggg ccacaggctc	104760
atgccacat gccagctaa tttctttaat tttttgtaga gatggggttt caccctgtg	104820
tccagcttg catttgcttt tataaaagaa gttgaggaaa gaaaaatact gtagttaagt	104880
cattatcact tcaaatattt tgtcactttt gtctgtgacc cttaccctac agacagcctg	104940
cagcaggctc agaactagaa ggagtagaaa tgtaaaagggt tccctccctg gctacgctcg	105000
gttcaggtea gttcagaaaa ggctcttaaa ccaaaactacc tactttctg tcaggaaaat	105060
gtatttgaga aagcagggtg gaaaggaag tacaacttcc atggtacatc attcggaaca	105120
gigtgccagc aaaggaggag agaaacaaga cctagaaaac ttgaaaataa agctttgtaa	105180
ctttatttca tttgtttctt tagtaagtta agacaggcca gtgcggtggc tactcctgt	105240
aatccagca cttagggaga ccaaggcggg cggatcactt gaggtcagga gttggagacc	105300

agcctgacca acatggtgaa accccgtctc taataaaaat acaaaaattg cccaggtgtg 105360
 ctggcacatg cctgtaatcc cagctactcg ggagcctgag tcaggagaat cacttgaacc 105420
 tgggaagtag tggttgcagt aagcagaaat cgtgccactg cactccagcc tgggcgacag 105480
 agcgagactc ttgtctcaaa aaaaaagtga agacagatat atggaaatat acaaaaatac 105540

 ataatcatct ttaacacaag ctaaacataa tttttgtgtt ttataagtgt cctgtttcat 105600
 aaatgttttc tatgtctttt gtgtatgaat attttatttt aaaaccatta agtgttacia 105660
 tatcaccta atcatggtag ttaccgtgaa tacttactat tagaaataaa catctgtagc 105720
 gcctccttga tctccccctt agcaccagag cttacatcat agttctatct actgacctgt 105780
 gtgtgctttg cggggaaaaa ttgatgaaag ccccggaagc cccgttaaaa agacaagctg 105840
 tatttctgtt tttttaacaa aatgaggaag ctgaaagcca gccagtgttt tacataatgg 105900
 tgtctctccc ctcagctgat cagtgtgaca tccagagttg ctgttgctgc tacctgtcta 105960

 gtctctaaga cccttttcaa cccctgtgac ttaagactct gtgaactttt acaaagtatc 106020
 ttgtgatctg gacagatgat ctgttttgta cctgcagat gcatttaaaa gaataaatct 106080
 ggcagaatgg taaccttctg tcatctgac cattttatca aagttaccaa ggacctaaag 106140
 gaatactttc tcaagtatag ttttaacaca taggattcct aattaattgt tattctaata 106200
 tttgctgaag gtgtttatat gctatacagt catacacaga ttcttcttca attaatatta 106260
 gtatatgctt ttaacttatg ttgataaaaa aaattatgcc aatatgtta ggtcggtgat 106320
 agactatata agtttagtaa aactagcaaa ggtaagcggg taggcttcaa cattgttgtg 106380

 atcatgcagt catcaacttt gtttagaaat ttgcattha tctcccctga cctcagtttg 106440
 ttaaatgggt ttatttttac agaatcgtag tcataatcag ctctgcatac atctgaagaa 106500
 caaaaacatc aacgtctttt gtccagcctc tttttcttct gctgttcac ctttctaaac 106560
 atacaataaa gtcatgggat aaaaataatc gatgtatgtt acgggcgctt taacctcag 106620
 ctgcctctcg aatggaagaa cagtggtaat ggattaacat cctattttgt tgtactaaag 106680
 tgacaaatcg gaataatata attggtatgg ccattaggtt cagtccctga agataagaaa 106740
 ctgtttctct gttgtgtgc ttatttgtgg tggcactcgt ttaatggatt aactgaggtt 106800

 gctcaatgtt cagtttcttt tccagaaata caatgctagg tgttttgaaa taaaacttat 106860
 atagcaattg tttaaagtta tcaattgtat ataaaatcac agtagcctgc taaatcattg 106920
 tatgtgtctg tagtatctta tcccagaaa ctatttgacc atgataattc agtttatatt 106980
 caccacatga aagaaaaatg ggtaacagaa gaacccttaa aacagggttaa tttggattgt 107040
 aacgttcagt gaaagaaatt tcaacccttc atagccagcg aagaaatttg ctttggaagc 107100
 caagtcagta ccagcttacc tatttgattc agttgtgtgt ttctcactct ctatatccat 107160

ttgaaattga tttatttttag atgttgtata cttacgttag gctttctgtt aatagtgggt	107220
tttctcctgt tgacagagcc accggattat gacacaggat gaggaagatt aaggataatc	107280
aattgactaa tttcatttag aatattatca aacatttcaa ctaggtatca gaaaaaggct	107340
ttctttcata agactatittt aaatagaaat tatttcaaca attaaagtaa tgttgacat	107400
ccccctctca gctgaataaa gaaaaattta gttcaattta ttgcaattta attacaatac	107460
taccttcaca acattttcat gtgtttttaa taaatatittt ttaattggct aaaggacatt	107520
caagcaaaga aatgctttct ttacttaaaa tgtctatctc atttgctgcc ttttactaa	107580
gcctttactt tgtaataaaa agtgtccatt gtgtgatgtt tttgatttta cagtttgcta	107640
aatcttattt tcttggagtt gcttttttgt aacagcccca ttgctactcc ccattttatt	107700
gttttacatc aatgcatgct tcgttgtgat ccctcaagat gtaacacttg gtatgctcgg	107760
ttgaggatat gaaaaaatc ttccgaaacc aggaattcaa tgtatgtttg ttttatactg	107820
tttgataaga aaagtaggtc cagccttaag cagcacagat gcgctggtag atgcatagtc	107880
aggaactttt tttatttctt ttaggtctag ggacaggagt gaatagaaag ggaggagagc	107940
tctattatgt tctatacaca gattaggaga tgaccttact gggtacaccc ctctaaccag	108000
tgcttacagg ttaatgcatg ttaatgaata tttttgcagt tgtaaagcat aacaattaca	108060
actacacatc tatttctaaa gaataaaaca ggaccatatt tatttacttc tgtcaactat	108120
agaaagaaag accttcagct gtatttccac agatttctcc caaggaaaag gctaataatta	108180
gtcactactg ttatcacatc cctttgtata agttttaaaa agagatggag ggagatcttc	108240
atttctttga ggagatcagt attgtaacgt atgtgaatag atgataacaa ttaatattac	108300
taaaagtccc acatgagagt cctgacgccc tctccatgcc ccacagtaat gtggcttctt	108360
tcatgggttt tttttcttc ttttagctg atctcatcct aagcatgctt tatttttctt	108420
tgaaagctag gtatttatca actgcagatg ttattgaaag aaaataaaat tcagtctcaa	108480
gagtaaacc tggtcttgt gtctgtagt caaaagtcag aatgattct aatttaaaca	108540
aaaagatact aaatatacag aagttaaatt cgaactagcc acagaatcat ttgtttttat	108600
gtcagaattt gcaaagagtg gaggggacaa agctctgtat ggaagactga acaactgtaa	108660
atagatgata tccaaactta atttggctag gacttcaatt ttaaaaatca gtgtacctag	108720
gcagtgcaca gcacgaaata agtggccctt gcagcttccc cgtttaaccc actgtgctat	108780
agttgcgggt ggaacagtca acctttctag tagtttatga tattgccctc tttgtattcc	108840
cattttctac agttttttcc gcagacttct ttctgcaaat tattcagcct ccaaagcaa	108900

atgaatgata taaaaataag tagggaacat ggcagagagt ggtgcttccc agcctcacia	108960
tgtgggaatt tgacatagga tgagagtcag agtatagggt taaaagataa aatctttagt	109020
taataatfff gtatfffatf attctagatg tatgtatctg aggaagaaa tctggatfff	109080
ttgctttcca ataaagggga tcaaagtaat ggtttttctc tcagttctct aagctggctc	109140
atgttatagc tctagcagta tggaaatgtg ctttaaaata tgcttacctt ttgaatgac	109200
atggctatat gttgttgaga tatttgaaac ttacctgtt ttactttgtg cactgtgaat	109260
gaactttgta ttatffffff aaaaccttca cattacgtgt agatattatt gcaacttata	109320
ttttgcctga gcttgatcaa aggtcatttg ttagatgag taattaaaa atatftaaat	109380
cacattataa ttctattatt ggagagcatc ttttaaatf ttttctgtt taacgaggga	109440
aagagaaacc tgtataccta gggtcattat ttgaccccat agtataacca gattcatggt	109500
ctaacaagct ctcatgtgg cttttctctg aatgcttgaa ttccatgc ctgcatftc	109560
acagttgtac tccatggta accggtgctt tttttcacat cgtggtaact gtcaaaacat	109620
tttgttatft tctttggtaa aatatataa aaaggttttc taatttact ttgtgcca	109680
ggctgtcatt ttcattaatg ctgccaacat gttcatatga ggcttactaa gaagttata	109740
ctaagcttta gaactggaag agactttaat ttcatctacc atctgattat aaactcctgt	109800
tactcactft gttattcctc cagaactttg ctcataaatg atacctacta attgtcgatc	109860
attggatatg tcaagttagg tagcgtatag gtgtgccttc ttaattcctt cagaagatgc	109920
agaggcaaga acatgtttca atcgtgttag cattggttft ctttatcagt gctaacagac	109980
tcagtgtgag gcccatact ttatfttaaa ctaggttttc atccttgtgt aattcaagtt	110040
cagaatcttc gtgtatcaaa acgtttgaag aatttagtta ctgaagattt aatagagcaa	110100
ttaatftftt tagcatgtct gattgaagaa ttaatatatt tatcaaattg aatagctac	110160
catgtgccta tagataatac agatgtatft aattatgaag tacgtctta aataaccaca	110220
taccgattt gtgataacta aaacaatcat gtctgcaca tattagacc agttaataag	110280
tgtagaaaac ttaagtgtc aaacaatac tacaaaaatt gttaaaggtt caaaaccagg	110340
agacagtatc aggaaggctt aaatatgggt gatctctagc tggagaaga cagcttctaa	110400
aactaagggt aggaaaaacc tatacataa ggcatftgtt taaatftata tctaaaatg	110460
acagaattga gcttgaaaa tgagagtatg tatgtattc ctctccaaga cttctcgtga	110520
gttacgtaca tattctgcag aagccgcgtt aagggtgcatt tgtggccaag tcaactgaca	110580
ggaggtaaat actacttata aatgctgtta aatgaaaatc tttftftftt tttftftftt	110640
ttftftgatt ggagtcttgc tctgtcgccc aggctggagt gcagtggcg gatctcagct	110700
cactgcaagc tccacctccc gggttcaggc cattctcctg cctcagctc ccgagtagct	110760

gggactacag gcacctgcca ccatgcctgg ctaatTTTT gtatTTTTag tagagatggg 110820
gtttcccat gttagccagg atggctctca tctcctgacc tctgatcca cccgcctcgg 110880
cctccaaag tctggtgac acagcgtga ttgttactct ttgtgataaa aaattcttgt 110940
tcctgctgtt agtactTTta attcattaac ccaggtgtaa actgttcctt tccaagtatt 111000

tgggaaattc agagatctgt ttttgaaaaa actaggccag aggcaccct gaagatctag 111060
tcacagtga gtgatactgc cagcagcccc ccacagagat atgtcttacg gctgtattaa 111120
gaatataagt tacactcttt aatgttcaga acagaatact cattctgctg cttactcttg 111180
tagttattaa atcacagagc aacaatacgg aagttagaat tttatccatt tgtcagaaaa 111240
tatgctcatg gtttatgtga cctaatactt tccaaaagct cttgagacct ctgatatttg 111300
tgagagaata tgiagggaat aggttaacct cctTTTTtg ctttggtaaa cttcatctga 111360
gattaggcca aatcatcaga aagcaatact gcctgggctg ctacttacct acctcttga 111420

tattacgtcc ttggcttcac aggcaagacc ttatgacaca tctatttgaa gaaaatacac 111480
agtctctttt gcagaagtct aacctaatga catgtcttga ttatcactga aattcattaa 111540
ggattactag atagtaccag cggtttcccc tccagacaca tgtatgtact gctctccttg 111600
tgacaatgag aactcaagac ttaccattt tctttgcttc agctgccagg aaatgctgaa 111660
attaattt 111668

<210> 2

<211> 5409

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gtgatggatg gtttaagggg gctaccgata cattcacact aatcagccat ttctgccaaag 60

atcatgtcac ctcaatctgt tcatggactc caaatacaag aaattaattt gacaaagtga 120
aaatataaaa gatgcatcat ataaatatgt aacttttctg gagtgggtag tataggtaaa 180
gccaaaagaa acaaattcaa gcagaggaat ttgggttctt gaaaattagg ttgtctgtag 240
ggtccctgta ttatactta gaacaaaatt aggaatttct gtttatgtgg tccagttatt 300
gagtaccctt aagttttagt gcatcttacc tacctacttg ctcccaagt ttttatttct 360
aaaatgaaaa gcattgctgt agatgaccag ttactactaa agaataacat ttatttattt 420
gttttagcta aagtatatgg acagggaaca ttcataattct tgtagaagaa aattattttg 480

acttttgggc aaaagcatgt agttcttata cactttgaca aactcattgc gtacattttt 540
cacattaatc aaagtcagca caaataaatt ttacacttgg accacggagg gtttgaacac 600

tggaatttg atataattct gggtgctaaa gaacaagttc taataaaagc ttaagtgtat	660
accaatatgt ggctgttggt gcaatcagca ggtccgtaaa aatatgattt taatggtttag	720
gtaatccac aacggagatc ccaaagttca tgtttggaag agacttttgg gtcaaagtga	780
aatcagtgt atgaatttaa aattatactc tgagatcttg aaatcagcta attatgttac	840
atcttattag ctcaaaaaag ttttgaagtt atatacaaat gctagtcagg aaaaaagatt	900
cagtcagtgt attcttgtac attctactat ttaaataaac caatattata gattatgatt	960
tagtgcagta attctgctgg ctaaccttat ctcatcttgg ggtggttagt acttcagagt	1020
actcaccata gtttcattta tgttttcagc atcacttctt ggtttttctc aattccatgg	1080
ctgtggaatc aattcatatg tataatttagc ttcggtgagc aaaaacatag ctagaaaaag	1140
aaaagaagt agtttctac ctggttaaata taaagtcgat gtgttaagcc aaggaggact	1200
tcttttgaat ggtactttta caatccctgt tctgtatact gtgaatatat catttaataa	1260
gcctaataaa ttggatgctt aggctgagcc acctatactt tagttttgtt atggaaagaa	1320
gggagaggag caagtatgtt cttatatgtt acttagaaat aagaatgtag ctgtagttac	1380
acattgttct taagtttttt tcgtaagaca acttgaaatg agtcccatag gcctgctatt	1440
taacattcta agatagact taaggttaat gatgagcttt tgaatctgac aattcaagag	1500
atatccataa tgaatactga ttcatcttct acattgctga aagctaagt tcattttaag	1560
cctactttag tagcctttat ttgggcttag agatgttatt cctctttctg atatttattg	1620
ggttatctgt ttaacccttt tatactctcc ttcccgatt tgtaaattag agactggcaa	1680
gactttttac cctgagtaga gcaccaaaca tggcttggtt ctgccacac ttagttacc	1740
ttgaggggaa gtaaatggga ctttaaaagc aatttatgct cttttatagt gaaattatcc	1800
ctcttactat cccgaaagac tgttacctta caatactctc cactccttc cccctgtagt	1860
tactatagag atgacttttc ggttcttcac tgccataatg atcaaaatcc taattcatga	1920
gatttttacc attccaggca tgtgaggttt acttgatgca taaaaccgca agtactttt	1980
gtgtttttt aattgtttt tctctcttat ctctctgaaa gtctaagtag atcatcattt	2040
ttgatgtctt attagtagca actaataaat ttccctgta tcttctcagc aaaagaactc	2100
aagcagagac agaagattag aactaccatt ggtagttttg ctccctatgg atatgttcac	2160
atacatagaa atttttacaa tgacctttt atatatgtat ttcagaattt cagaatggcc	2220
tcaatgcctt aataggaaga aatacttgaa atttttaaat tagggcttgg ttttgtgagg	2280
agctagtaaa ggtttttctc ttccagcttt agcttgtttc tgcggaggat tccgctcttt	2340
ctccatcagt ttcatagccc tggaattgta gaaaagctct ggtttcaaga ccattgatat	2400
ccatttctgt cagggtgagt tttaaattta ttcatgatg caaacaatat attgaacaac	2460

aggacatgaa ctgtttcttg ttgtaagtgg ctgaatttta tcagtaaagc acatcaaaat 2520
 aaaatatacc ccaattgcta gttaagacct agagtgcagc attgaaaata gcttgtgtta 2580

ttctcttaag aaaatatata aaaattatca tctcatcaat ctttaatgtt tgttttataa 2640
 atctaaatgt ttttatattg tttcctagga aatattaggt ctaatttttt actttaccac 2700
 cagctgtctt ttattttact ctttttttga gacggagttt cgctcttggt gcttaggcta 2760
 gagtgcagtg gcactatctc agctcactgc gacctctgcc tcccgggttc aagcgattct 2820
 cctgcctcag tctcccaggt agctgggatt acaggcacat gccactacac caggctaatt 2880
 ttgtattttt agtagagacg gggtttcttc atgttggtca ggctgggtct gaactcccga 2940
 cctcaggtag tccgcctgcc tcggcctccc agagtgcctgg gattacaggc atgagccacc 3000

gcacctggcc agctgtcttt taatataaca ttatgattaa ttgtgatgtt ccattaaact 3060
 aagcggagag gaaacatgct ggtaaacat gtgtgagtta ttcattgtac cagaaaggca 3120
 aatgatacat tttatcctaa aattcaaat tataaacatc ttaacacttg tgatcattaa 3180
 atactactaa tctagcatat aaattatatt ttaggcggg gcacggtggc tcacgcctgt 3240
 aatcccagca ctttgggagg ctgaggtggg cagatcacga ggtcaggaga tcgagaccat 3300
 cctggctaac atggtgaac cccatctcta ctaaaaatac aaaaaaatt agctgggtgt 3360
 gctggcgggc acctgtagtc ccagctactt gggaggctga ggcaggagaa tggcgtgacc 3420

ccaggaggca gagcttccag cctgggcgac tccgtctcaa aaaaaagaa aaaagaaatt 3480
 atatttgtaa tattctacta acctatatac attttaactt tttatataac ttttttattt 3540
 taccaaatga agttaacctt ttatagccct tggtttatac taaacatcct aacttttttg 3600
 tttaatgtga ttagttttta agttattgcc ccagatgtca agtaatgttg gattttctat 3660
 aataatttag gatattatgc atgaagtcag ttagtattta catttaaac taaaacaatt 3720
 tatactaata cagttttatac atttcatact aatttagcta cagttggata aatatttaat 3780
 ggaacaaagt aaatcaaagt accttttcaa atgaattgga aattaaatcc acataacaat 3840

tttttatgac cacactatta cagtgtgatg gcatgccaaa tgatcataat gtggaattat 3900
 gtatttcttc attggtcttc aagattctgt tctttagttt gtgggctcct ctccaacttg 3960
 cttgtctcct cacagtttag gcgactgttt ataattcttg tccatcctgc ataaacacac 4020
 acagtcaaaa tgaaaaaag cttctatcag cagatctgtg cttgctgtac agaaatggga 4080
 aaacaattga agtttgcatc atcttttttc taattaccag atcgtttttg gagctattta 4140
 ggcatacgct ttttaaggaaa aaagaaaaaa agagtgtacc ttttgtttct aacaaaggtt 4200

gttatctata ttattgaaat aaaaaattgg ggatagttat gacaaagtat ttagaaatag 4260

gaattaaaat cttaaaataa cttttcatag catggacaag acttattaat gtctacctca 4320

ataagcaaat catttaaaaa tttttcatgt atatttgctg ccatgatgtg ttgtgattgc 4380

ttaaataacc aatgaatgaa gatcaacaag gatttaaatg aagaagaata tggatttaac 4440

tattttctcc tgtgaaataa gttcatatgt acaagttttg attttcagaa attagacaat 4500

tattttttaa ggctgggatg acaacttctg cctcttacca agaagtcaaa gcacagttat 4560

gtgaattcat cataaatcac atcattttta ttatatattg tatttataat tgtattgtga 4620

ctacttttaa acctgttata aaataaaatt gttttttaat attttatattt agaattatta 4680

gcatttaata caatttgaag tagtttacac aatacctgtg agttttattt ttgttttata 4740

ttgaaattaa ttttagttgc tttacttggc ttcattgcta tggatgcatt ctctgtgtta 4800

cgagtttagc gatctttcct tggaaactgaa tttaaaagca agcatttggc tccacttaaa 4860

tctctgaaaa tgcaacttgt tctttgcatt tattacataa ttcgctactt atggtacaga 4920

aatggataca atacaaaaat atttccttat aagatacact gtgaccaatg agctttttta 4980

atagctgtaa tcagtaacat gtatttgact tttcaaaaca catttctgga gggatatcag 5040

tgctttattt ccccaaatat ctgaatccct atgctttagt acaaaacaac ttctgaagaa 5100

tttagtaacc atatgtgttg atctcttgtt tttctaacta gtctttcata agaaatgact 5160

agaatagcaa cagggaatg attgcctttt aagggttttg tttctcaata taaaattttg 5220

gtgaaccatt tttattgata aatacaggta tttttacttt cttaaatcac ttgatttaaa 5280

attactttga ttaaatatgc atataaagtc agttgttttt aactctcaat acttatcaaa 5340

aaaatttaac ttgctgtaca ttctgtataa acctaatctt attcaactaa aattatttta 5400

aacatttag 5409

<210> 3

<211> 24782

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gtgagtagtt ctactgccc tctaccttac tacctttcca cctttcccat ttccatttgt 60

ttgttgatcc attaatctc aaacttacag aaaagttaca aggaactggg ctgagcacgg 120

tggctcacgc ttgtaatccc agcactttgg gaggccaaga tgggtggaaa acaaggtcag 180

aagatcaaga ccatcctggc taacacagtg aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaaa 240

cttagccagg tgtggtgggt ggtgcctata gtcccagcta cttgggaggc tgaggcagga 300

gaatggtgtg aacccgggag gcgagccttg cggtagacca agatcctgcc actgcactcc	360
agcctgagcg acagggcgag attctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agttacaagg	420
aatttttttc ttctctgaag tatttgagag taagttgctg accttaagtc ctatcacttc	480
caagtaggtt catgtatagt tcttagaaac agattttctc atagcaaccg aacattgata	540
aattacaata tctaattctc agaccctttt caagtttcac ccgttgctcc agtattatcc	600
ctccatataa caagatgttc caggetcaat acctgaccca gcttcctttt ttgaagaat	660
ggtgtttaga aatggagacc tagaaattat atatgctgtt attggaatat cactgttccc	720
tggttttcga gtggaaagag ctaggaacta agtggttga atgtttgtgt gtgtgcaggt	780
gaatatacac acactgacat ctgtattcct aaatcatgtg tatatttatt tattaanaac	840
tgtgagttga tgctgatact tccattttta atccagcatt acaaggtttg ttctagtgtt	900
ctcccttttcg atattttgca ctgtctttcc tgatagaaaa cgggcttcta gtatccttaa	960
tatattttca tattttggtc agtctctcta tacgtaaccc aacttgaatg aagatatgtc	1020
cttttccatt gcagaaatgt tctttttccc cagctcggac tcaacactac acaccaggcc	1080
accacatggc gccgcaccca gcattgacac ttctttttacc ttgtctgggc tctgacatcc	1140
gtgccaggtt gctcttcgtc atggagtccc ttttactgag ctctgctctg acgttttgtg	1200
ccaggtgcct ctccatctca tcttcccac ccgctagcct ctgcccgacc ccagacagat	1260
tccttctca ccigaagcca gaccatgcct ttgtggagat accctcttta ccctgcctgt	1320
gcttcgccag cctgcaccag gccaccctcc tgcacagata ctctctcag tactggacca	1380
ggctaccaac agcccatgt gaaccattg taaccagggt caggcattaa cacctgcagt	1440
aggctacat ggcttccct tcccacccc ctacttggc cctactaata atcactttgt	1500
cactgtttgg ggttgatatt tggttgttc ttgtaggttc ctactttta gataggattg	1560
catactaaaa ttacttaga tctttgagaa ctcaaggaaa tcagtgaac attattgtta	1620
ttaaataaaa ataaaatacc tgtagttgtt acctctgttt gagcctgcct tgttacaagt	1680
ttcactgact tcagcttcgt gtaacaaagt atctttttct ttcaactgt acttaaat	1740
cctgtcttat tagttttctg atatctaaaa ggaaaaaag cagatatcgt taataaatta	1800
gaaagaagtt ctgcaattt aaaagtgcct tctaagctga gttgtaggat tacagtacaa	1860
tccataggtt tatcctgaag aagccaggca gggtctctct gtgttacacc ctgtgcctgc	1920
gcagcatgct cacccttgc catcagcgt tgcggcccca ttctctccct ctagtaataa	1980
tctaagttct gcattgctt ctcttttct tttctttct ctttaataa ttcttcttc	2040

gagacatattc tcattttaac ttttattttc atttttctgtc acttttgggtt tttctcatgc	2100
caccttggca atgtagttaa gtttgtgcta acgtagaaga ttagtgctca aatctgaatt	2160
gccatttact actagctgtg tcatcttcgg cagggaatct cccagagcct tagcttcttt	2220
atttgtaaaa tgactattat agtgggttatt tctcaggatt gttagaatta cttccgcaaa	2280
catttgcaag tccctgggtc ataatttcat gctaaattag taccgttaca ggaagtggta	2340
tatcattgtc acagtgtata caaatatatt tcttttatat cctctgtgat ataattatca	2400
agacagttaa acaattcaat gaattttacc agcataacac atttttaagt gattggaaaa	2460
tcataagtat cttttcttat gtttttagta gaggttttgc aacccatta ctctccgtc	2520
ccaatttgat tatttaaagg aagtggattt ctaactcaga tatgtacact gtcaagccaa	2580
gttctatgtt ctactgtcgg ttttctgag aaagcagtca tataactccc ttgaaatgat	2640
ttactacttt tgtacatata aaattataat ggtgttaatg taccaaataa tgtccttggg	2700
agcaagggtt ttgccagtaa ctacgtcga tcagtcaccc tcaaggagat gagccatgac	2760
tttgttcatt agttggaaaa gagtctggag agtgcctttt cgttactgtt tatctttggt	2820
ctgacacttg ggaatagggt catggatact tcagccagaa aactttccaa atttaagtta	2880
ttaatgtatt ataaggatca aagtttctag tatagcctgt tcaattagaa catagtgtgt	2940
tggttgattg gatttggaga aaggaggca atcaaatatt tactacagtt tcagcctgtt	3000
acagaatatt gtatagagtg ttaaaatgtt gatgattca tatttttgcc agttttaagc	3060
ttgtacgatt ttaaatcatt tctttacctt ggagacttcc ccccaacctt ttttttttt	3120
tttgagatgg agtctcgtg tgtcggccag gctagagtgc agtggcacga tctcggtcga	3180
ctgcaagggt gtctccccc ctctgcctcc cgagtagctg gggctacagg cggccgccac	3240
catgcctggc ttattttttg tatttttagt agagacgggg tttcccatg ttagccagga	3300
tggtctcgat ctctgacct catgatccgc ccgctcggc ctcccaaagt gctggaatta	3360
taggcatgag ccaccatgcc cagccctgac tgccctttaa gatgagtaca taagtagtag	3420
tagtacattt ttctttcaca tcttgagaa gatatactgt gttcactatt gaaatgaaac	3480
cataaagcta gatttaggaa gattgaagaa atgaaaaagg agctcacatg attttgtctc	3540
aggagaggct cttccaggat tctttggaga tatggtagat tccatagctg gagcagggaa	3600
aggacaggat gagcctgtgg gtgtagaaaag gaaggagtg cttgaaagat gatgaggaga	3660
tgtcagcagg tcacagaaac cctctgaagg aggtccaac tggccaggct ggggacaatt	3720
tgggccccaa aataatgaca gtaacaaatt gtaactcatt gaatgaaata ggaatccata	3780

cattggtaat tatataaata aggggaataaa accatgatgc aaaaagggat gtttatgtca	3840
tcacgcaaaa tatgttcaca gaaaatatgt actaattaaa agagggaataa gagtaacttt	3900
acagtggatg aagcctggca atcatcactt taagcaagtg gtcagagtta atattatcag	3960
taatgggtcaa atcaaaacca tatgcaagaa gactctaaaa tgcaagaaga ctctgaagt	4020
acttcttacc aaagatgtag aacttaaat cagtcataac aatacatgag acaaacccea	4080
gttagagcac agtctgcaaa ataactggcc tgtaatcttc aaatgcatca agatcatgaa	4140
agacaaggaa agagtgaaga gctgctccag ttggaagaga cttaaaacta aatgcaatgt	4200
atgatcctag attggatctt tttgctctaa ggacattaat gggccagtta gtgatatttg	4260
aaggggatcc gaggggtcca ttgtagtaat atatcagtgt taatttttaa atttttatta	4320
ggttgggatt attttgaaa ataccattat tcatagcgaa tacaagtag aatatttggg	4380
gatgataatg catgattaca acaaatgttt caggagaaat atgatctttg tagtggctct	4440
gcaacttttc tgtaagtctg aaattgttta tgcataaaag gttaaaaaaa ggttaaattt	4500
tgtttttata actaataatg gattagggtc atgtgaaagt actttagagg aaatgagact	4560
tttgagaaca tcatccctga agacgttgaa aactgagtt acctcatgga taatttaata	4620
ggatatgcag ctgatttttc taccttaatt tcttgtttgc agtatctacc catacttaga	4680
attgtctggt gttaaaatat gccactggg actttcatga aattcttttg attttctaga	4740
aaattcagtt tcaaaggatt ttttaaatag atattttaag tttggtgtca acttagataa	4800
aatctgtttg gagtccctgt gtaagtttta gtaatgtgtc caatctgttt attgaaatag	4860
tataacttta gaatactttc tttggagaga tgaagattgg tatgttatag ttcaattcaa	4920
agttgttctt tctattatga tctattttat aattcataaa atctatctta tgattgtcat	4980
cataagtga atttgttttt tgccccattc tacctcagaa actaagtatc tgggcatcaa	5040
taacaattgg tagtagtgtt tgctgctaag ccaagtttca ccagtacagt gtggaattat	5100
tttattgttt tttctgtgaa cattgtatct gctgttacta gggtattgtg aggtattggg	5160
ccttcataga aattgcctgg aaccttgtt cactaaagcc tgttacactt tttattctct	5220
gtgcgtgtaa tcagagactt attgatactg acacattcaa ggggcattat tgatcattta	5280
gattgtctta agacctaagg agtcttggcc ggatgcggtg cctcacgcct gtaatcccag	5340
cactatggga ggccgaggcg ggtggatcac ctgaggtcag gatttcgaga tcagcctggc	5400
caacatggtg aaaccccgct tctactaaaa atcgaaaaat tagctgggca tgggtggcagg	5460
cgctgtaat tccagctact cgggaggctg agacaggaga atcgctgaa cccgggaggc	5520
agaggttgca gtgagccaag actgtgccaat tgcattccag cctgggtaac agagcgagac	5580
tccatctcaa aaaaaaaaaa aaacgaaaa acaaaaacct aaggagtctt ttctccttat	5640

tttacaataa attccttttg attttgtgia aaaacttgaa actgtttatg aatgtaaaat	5700
aacatttgaa tacttttctt gtgccagata ttaggttaaa tgcittatgt gaattttcat	5760
ttgattctca caacttttga gttaggtagt ttttttctc attttacaga tgaaatggag	5820
ggttaggaac tcgtaggtag tagatgctga agctgagatt tgggcctggg tcttttact	5880
actgtgccag aatcatttgg gagggagtaa aaactcaagc ctttgaaaa tatgatgaca	5940
taaaattgtc ctttatattg agaagcttcc atagttacca gtgtccttca cagggttgat	6000
cggaaagaca tacatgttag tgatgatgat aatgatgaag ataactatta ttaccacagg	6060
tacttctat aatataagca tctttcaaat tgtatgagaa ctttcataga acatctgagt	6120
aaatgaacag tacagtgtgc atgaaaccac taagcaaacc aagggaagtt aattttcttt	6180
atatgaattg taaacatgtc tctagatac ctttatcaga ttccaccatg cgtaagtagt	6240
gtctaagttg ccccatattt agagttttcc aatgaggttg tgttcctact tagaatccta	6300
aagttcagct ataacagata tattaataaa atctgtggaa tctttaattg agcataatgg	6360
tggctgttat ttaacttga ggctttttgt tgagctggat tggaagtga acttattaga	6420
aattacagtg tatttatcc tatttcttgt tctttatgtg agagaagata tacttttagta	6480
gactgaatac ttcagagctg tatctcattt accaataaaa tgtgaaaaca gtggtaaatt	6540
ccttcacttg ggctaccatt gtacaggcct attttaatgg tatagtttga taccctaat	6600
gttaaaaagca atatagctta aagaggctgg taaattagaa tttccaata tcctcagctt	6660
ttttcctct cacagttaat ttgctctgct gactccctac gcgagggtgc aacagctggc	6720
ccttttactg gagcttgtgg ggattagaga gtccggctcg cagcagcgtg ctccgcctct	6780
tgccctgtgt gactgttctt tattgtttga tgccctgagca tctcccagac agcgagcaat	6840
tgtttctgga aacttaaaagt ttgtttctct tgggagtaga caatgctttt ggggcttgtc	6900
tttgtgttcc ttcactttcc cagtctctc ttatccttca tctgtgctt tctcttgata	6960
attagaaagg agcaaagata ccaccttttt atttaggtct gcatgagatt ctaaaactta	7020
gaagtatagg ctatagatga aagtttcttt ttccagtaag ccacctcagt aacaaatcat	7080
gttttaaatg aaaactttgt tcttcataat atcatttagt gagagaaaac aatgcatga	7140
gtgcattttt gaaattatgg tactaaaagg gagcagcagc aaggtagcct aatactgcca	7200
ttttaaaagc taggattaga aatgtatcat aactgcttaa atctaaaaag attctttcac	7260
tgaatccaaa atatagtctt aatttatagg atagttataa gaaatctcta tgccatgtgg	7320
aaacatgaat aaaaagtagt cagaacatag ctaaaatagaa ccctgaggta ggcagaatga	7380
ttttattctt cacatttga aaagaaaaca tcaaggtacc ctggaactta atttctacag	7440
tgacttcaca ttccgacact tctcccatc ctgccatacc cttgagtgtt gttacggatg	7500

agaatatcgt ctgtgaagta gtatgagatg gaaattttcc tagaaagatt attgtactcg	7560
gaatttggaa ctgaaaagtg tagaaagggg aagtgatgtg tttaaaactg tttgcggagg	7620
tggggctctg ccatgtgtat tttagacaaag ctacacaggt gattcttgcc atccccgatt	7680
accgtgtacc cgctgcccc tgagctggca ctccaaagag ttccttcagt gcatagcaag	7740
acaatttttc atgctattaa ttgggataaa attgacatac attcatttgt agagtctgag	7800
acacaacgtc actttggaaa atttggtgag caatttgaac tgcatctgca ctggtgtgtt	7860
ctttttgttt ctglagactt aaccaaagaa aatgaacttt aaagggactt taaaggcatc	7920
tgactgggtg tgttcttttt gtttctgtag acttaacca agaaaatgaa ttttaaagga	7980
agagagggtg ataccaagtt gtagaattct aggtatgtag gttcagagga gatttttttt	8040
ttttaagaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa cacccaatca agaagaatag agcagggtgt	8100
ccgaagaga acgtgtgagc tcgaagcatc ccggcagcat ctttcatac tcagtactgt	8160
tgctctgttt ctigggtcca caacaccatt tctctctcc tggtttttaa cacatctga	8220
ggcaaccttt tccctttctt ttatgcact tctctcactg cgtctcttct atatcatcat	8280
cattcaacc taaccagta tttttatecc acctgcttat ttaccttctt tcagtacta	8340
aaaaccttac tcagatactg ccagtgttgi ttaattgagc agaatagagg cttctcacta	8400
taggcaactg taaatcaatg aaaataacca tttaaagaag aaaaacattt tcatgtctat	8460
cacggtcgat ccttctgcc aaagtattt gggtcattca taaattcccc atacctctg	8520
tgttacatat tgtactgtac acatttactg aatgttcgat tgtgatcttg taatacagac	8580
tgttcattag ccccttctc ttgacttaaa aagtggggg gaactaactc ttttcatccc	8640
aaggaaactt tcttctactc tgtcttgcca gaaagtact gctcatttct cttgtagagc	8700
agcttgctg tgtggcattc actcctgttc tgccactcc cttctaata tcgtgcagtc	8760
tggttttcat ctatatcaa accacttatt gatagatcac caatgatttc ctaatgccag	8820
tctaccaggt tcaccaggaa actttaataa ctttttatgt ttattaggaa tttttaagtt	8880
cattggaata cattcaagta ctttttggaa tgattatatg atgtagaaat gtgtatgttt	8940
gagagacaga aaaattgatt ttttttccct cttcactaca gaataaataa tgtatttgtt	9000
ttatggtagc aatacttgaa ctctttaagg catcttttca tggtaaactt ggcaatttta	9060
aaaatctggg ctttgtaaaa taattttttt tatagtaagg cagttaacac attaaagcaa	9120
ctaggaaaga tagtgaagaa ttatttttac cttgagtctg tatagatgaa gtaggctctg	9180
ctttgtgttg gaacagaaca aacaacaaa aaaacctgag ttgatacaaa gataaagtaa	9240

tcctcaagga aagtcctctc tgtagagaa gtggttattt acacacagaa ttccacatga	9300
caacgcctga gtggtgtggt ttccagggtta ttgatgagaa aatcgagact caaaatgggt	9360
cttttagaat gaagtacatt ttcatggcc taagtctgtc tttaaaagtc accgttgttg	9420
ccgggtgttg tggctcacgc ctgtaatccc agcactttag gaggccaagg tgggcggatc	9480
acaaggtcag gagatccaga ccatcctggc taacacagtg aaaccccgtc tctactaaaa	9540
atacaaaaaa tttagccagg cgtggtggcg ggcgcctgta gtcccagctg ctggggaggc	9600
tgaggcagga gaatggcgtg aacctgggag gcggagcttg cgtgagccg agatcgcgc	9660
actgcactcc agcctgggtg acagagcaag actcgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	9720
aaaagtcact gtgaagaat atcaataaat tagtacaagc gtaaaagaac attttctttt	9780
ctataatatt atacatgctg ctggtaatca acactttact agcaagtata ttcttttgct	9840
ttaaactcaa gttttaactg attaagaata aagacaagaa tgttctctac aataatgtat	9900
ggattgaatt tgccatttat cattttaatg taggttttac ttatatacta ttgtgaaaat	9960
actcttaatg tattcaaaag gccagtgcac aatTTTTTTT tcttttactt cttttttttt	10020
tttttttttc tttagaaaga gtgtcacttg ctgcccaggc tagagtgcag tgggtgtgatc	10080
atggctcact gcagccttga actcctgggc tcaagtgatc taataccttt aaagtggga	10140
ataaacttta tcttaagcgt ttttattttt aaattatgtt tttgcatatt tgatagaaaa	10200
agtagaatgt agtaattgaa aacctaataca caaaacaatt cattggactc tgcaacagta	10260
tataaaaaat aaaattaaac gagataggaa atcttaaggg attggtggat tgatgcacat	10320
gaaactggta acctctgtta agtacagttc tccaggtagt tggagaaatt agttaaatgt	10380
gaagagaatt ttaattttgc actattttgt acattttctaa actgtgtctc ccacagccct	10440
tctccccag tgagcacgat tcagaattac tttgaaatgt tgtagtctta attatcctat	10500
tcatggaaat gacgaagcta atacacgatg tgetctatct taaaagtaac agatattttc	10560
ccaagtaacc tactgctggt tgtgatgctg agggacattt catgggactg catggtcgtt	10620
gtcatcgtg ataccatcct cagtggttgg gggattcaca gtgaattctc atatcctgta	10680
actatgcac atggatctat catctgaaaa taaatcaaaa tctttgttga actcacagtt	10740
tccacacttg tatcacccat ttaagattgt ttcatgtta cctcctgtgt acagaatatt	10800
tcatttcaat ttctcttaga acagctcatt catctattct ctagtttcaa tattctgagc	10860
agtagaagtt tgetgttttg attaacttca gttagatctc tttctgggc caagaattaa	10920
agccatttta tcttagtct ctcttttgt tggcactgct tcatagactg tgtcatatat	10980
acagatctgt ctttagactg atctttacca aagtacacta ctggaatttg agggtttttt	11040
tttttaacat ctttttcatt atgagagagc tagtgtatat gcattgtggg aaattagaaa	11100

ctatagatgg caaaatttta aaaaataaatt gccaccaccc agagattgca ctgtagttta	11160
agacactttt gaatgtggc ctagggacat aatttctgga acacattttt cgtgaagagg	11220
tctcaggttg gcttcttata cccacagctc gttgtcattg cccctagttt taatttccca	11280
tcgctcagtg ggctagattt ttttcatatt tcttcatata aacttatttc agaaatgttc	11340
attaagagga ataagcagca ttagtaaaaa tgaaacctat ggtacccatt actttatata	11400
gttcaagtat tctggaagcc atattgtagc atagcatgta ctgaaaatca ctctcctttg	11460
aacagtaatc ccatacctgt atttgggacc tggccttctt ttgtgtgctt gtgtattcat	11520
tatatccctt tctctcttc aaagatgctc aagtcattct catcttaaaa ctaatgggtt	11580
gaaccttcca tgcagtctag tagctactgt gaactctaatt ctctattaca aaggttagct	11640
ctttgagtct cacttctact gaagttgttt ttttttccca agattactga aaatttaaga	11700
gaaaataatg gcccaggcat gcattcagga ctagaaaata cttccatgta cagaaaacca	11760
aacaccacat gtctctactc ataagtggga attgaacatt gagaacacat ggacacaggg	11820
aggggaacag catagccag ggcctgttgg ggcgtggggg gcgaggggag ggaacttaga	11880
ggacttaagt gcagcagacc accatggcac acgtatacct gtgtagcctg cacattctgc	11940
acatagagcc cgcttttgtt ttgtttttg tttttaagaa gaaataacgg ggaaaaaaaa	12000
ggtttcaaaa ctcataaaga aagagaaaga gagggagggg gggaggggag aaaatgcttc	12060
catgtaactg catcatttgg tactttggag tccatatcct acttgaaact ctaggatctg	12120
gccctcacat ttatgtagtg ctttatttta cagtttaca aacttctgct tgtccatgtg	12180
tgtctgtaaa gtcatatgag gcattatgcc catgtttcag atagagaaat taacgttcat	12240
tgacataaat ggtaagccc attatgtaaa tatttatggc aaagctgggg ctaatcatat	12300
gtgttacaga taggactttt tttaaagaat tgtttaggta ttctgttcat cattagtctc	12360
tgggtttgtg ttgttggtaa ccatagacaa ccaagttcat ataatttggc ttctttttta	12420
tgtgattttt gatacgtgtt aaggatctat aacaatgaat ttgcctccta aagaggtaca	12480
taatgttttc attcctcaa aaagataatt ctaggtttat aaatctatgt atgtcagtg	12540
ccagttgaat ttgtgattg ttcaatagaa aagaaattgt gacttaaagg tgattttcca	12600
gtttaatgga ataaatgaaa ttagtttaga agttattttt atttttctga gcctgattct	12660
cactcagttg tgataaacag cacctctgta agataaactc ggtgataaac cgagaacttc	12720
tgaaatcagc ctaacatgaa tacctgttct tcttgtgcta agtttcataa tgctttatcc	12780
taatacacca tttttttaag aaatggaact tgtatttcat ttttgcttcc atctcaccta	12840
attcataatt ttattaaaac ctacgatttt taatttcttt ttttatgaat ttttagtttg	12900
gtgtataaat cagaattaca ttctctgac ttttactttt aaaattacag tgatgaactg	12960

actgtttaag aatcattctc atgattcatt cgtctgttat gcctcctttt taaagcttca	13020
gcactgaagg tcttttgaca aaccaatatt tataacagtt tgacagcagg atgaggaaca	13080
gcgtttgtct ttgtaacagc ttgaagaaag accctttcca ggacccagtc atgcagttac	13140
aatcttgacc tctttcttat gctgggaaca tgcatacagc agcacctccc atgtgttttc	13200
ttgtcccatg gactgtccat tcaattccca tctgttttgc agtcttaaag gaacagaagg	13260
ggccttctta taaatctgtc ttgacaggtg ataatgatg cctacctctt taagagctgc	13320
ctgggtgggt ttccctttct tagaacattt ctgctttcct cctaactaaa tcagggaata	13380
atacaatttt aggaataaga gaaaaagaag aaaagatgaa tttttaaaagc atttaattga	13440
ctaagaatat ttiactgac ttttttaac ttcaccaatta attgcctaaa tcataatttt	13500
taaaatgtat tatcgatatt tagatttttg tcaggagta aaatgaatgt attcattttg	13560
aaataatgta actctttttt gagaaaacaa agccatgtat cattaatgag ttaacatata	13620
aaataacttt ttaagttttt tgtgataatt taagtgtgga gcatcttatg tattggatac	13680
aaaagtaaaa tatttcagag taaatcattg taatcttatg gtaaaatcta ttcatttttt	13740
acatttaaaa agatgatcat aaatcccata aacatttatg cttttacttc tgttgcagaa	13800
aataagtatt gtaggaatag atattgatat cattgggttt tctaagaatt cagcagaaat	13860
aaaaataatt tactttttct cccatgcaga aattatttat gcaaggtttt atgtaacaaa	13920
tattgtccct ctatggccct gcagaatatt cttaaattac tgatttaaaa actattacca	13980
gtataaaatg accactttta gaatatgttg gtgtattatg tgaatcagct ggctaataat	14040
atatcttctg tggactagct tgttagtttg ttatttaatt ccttggcata ttccaaaagg	14100
aatttgaggc agcttacata tatctacgc aaaagataaa actacttaag tgaaaaattt	14160
gggttgaaag aaaaggaaaa tccaggcaag tgaataaag taaactttca gataaaattg	14220
gtgccctca aagtgcagc tcaagggttc tacgtacagg cagacctcat tgtattgcat	14280
gtcactttat tgcacttcac agttattgca tttttaacaa tagaagtttt gtggcaaccc	14340
tgcatggaac aagcctgttg gcactatttt cccaacagcc atgtgtctcac ctcatgtcac	14400
tgtcacattt tggtaattct tgcaatattt caaatttttc cattattatt ctgtctgtca	14460
tggatgactt tgatgtttgt attgtagcta ttttgggtac cactaactgt gccatatta	14520
gtcagtgaac ttaatcagta aacgtgtgta tcttggtctg tccaccaact agacattccc	14580
tgtctctctc ctctcttca ggcctcccta ttccatagga cacaacaata ttgaaatttg	14640
gccagctaatt aaccctacaa tggcctctac atgttcaagt gaaagaaaga gtgcatatt	14700

tcactttaaa tcaacaacta gaaatgatta agcttagtaa aggaggtttg ttgaaagcca	14760
aatgggcta ttagccaaat tgtgaatgca aaagaaaagt tcttgaagga aattaaaagt	14820
gttattccag tgaacacacg aatgataaag cagaacagcc ttattgcctg agacgcagga	14880
agtttctactg gtctggatag aagatcaaac cagccataac attcccttaa gctaaaacct	14940
aatccagagc aagttcctaa ctctattcaa ttctccgaaa gctgagaggt gaggaagctg	15000
cagaataaaa tttgaagcta gcaaagtttg gttcataagg ttttaagagga aaaaagccat	15060
tctgcaacat gaaagtgcaa ggtgctgatg tagcagctgc agcaagttaa caagaatatc	15120
taactaagat aattgatgaa ggtgattata ctaaacaaca gattcttgat gcagatgaag	15180
tagctgtcta ttggaagacg atgccatcta gtaatttaat agctagagag aagtcaatgc	15240
ccagcttcca ggcttcgaaa gagaggctat ccctcattt tgggtgccaa tgcagcaggt	15300
gcctttaagt tgaagccaac ctaaagaatt taccattctg aaaatcctag ggcccttaag	15360
gattatgcta agtctatcct gcttgttttc taaaagtga acaaaaagcc tggatgacag	15420
cacatctgtt tacagcatgg tttactgaat attataactc tcgagacctg ctcaaaaag	15480
ttttctttca aaatattact gctcattgac aatgcatctg gtcaagcaag agttctgagg	15540
gagatgtaca aggagattta tgttgttttt gtgcctgcta gcacaacatc cattctgcag	15600
cccatggatc aaggaatact ttcaaccttg aagtcttatt attttaaaaa tacgtgtctt	15660
aaggccctag ctgccataga tagtgattcc tctgatggat ttaggagaaa aaaaaaggaa	15720
aagcttctgg aaaggactca ccatittaga tgctgttaag accattcagg attcatggga	15780
ggaggtcaga atgtcaccat taacagtttg gaagaagttg attccaaccc tcatggatga	15840
ctttgaagag tttgggactt aagaggagga agtaactgca gatatggtag agacagcaat	15900
agaactagaa ttagttctgt tgtaatatga taaaacttga acagatgaaa cattgctttt	15960
tatggacaag caaagaaagt ggtttctttt ttcttttttt tttttttggc agtctcagtt	16020
tgaagaaagt ggtttcttga gatggaatct gttcctgggtg aagatgctgt gaacattgtt	16080
gaaatggcag taaaggattt agaataattac ataaacttag tagataaagc agctgcaggg	16140
tttgagaaga tagtgtccca atttttaag aagaaaaatt tgagtaaatt tgggtaaaat	16200
ttacccaaaa ttacctattg tgggtaaaat gctatcagac agcatcacat cctactgtga	16260
aatctttcat gaaaggaaga atcaatcagt gcagcaaact acaattgttg tcttatttta	16320
agaaattgcc atagccaccg taacctgcaa cagccaccac cctgatcagt cagcagccat	16380
caacgtcagg gccagacct ccaccagcaa aaagattatg acttgctgaa ggctcaggtg	16440
atccttagca tttgttagca ataaagtact ttttaataag ttatgtacat tgtcttttta	16500
gacataatgc tattacacac ttaatatatt acagtatact gtaaacgtaa cttaaacgca	16560

ccggaaaacc aaaaaacctt atgtgactca ctttattgtg atatacgctt tattgtggca	16620
gtctagaacc aaacttgcat atctccaag tatgctggga ctttgctaga ggtaagctgc	16680
aaatttagcc ctcagtttcc tggtagctgg cagttacaaa atggaaagca gaggtcattc	16740
catcattcat ggtagccatc agacaacaac acagcagttg cttaggagaa gcatgggtct	16800
tcttcgtacg cacaactgag agaaatttcc cttaaagtgg acactgagtt agatgataca	16860
atgaatctaa tggtacaca taatcatgaa aatcatgggg ccctttattg taatgtttct	16920
catgctgggt aacatgcgta gttctaggga aaatatgatg ctgtccaaac atacagctat	16980
ttggtttggc ttatctaaag ataaaataca tagtatccag agaaatagat gaactgtatg	17040
tcctccatac agtctcccat aaatattatt tctttttgca gctgacctt ttagtaaata	17100
tcaggtagcc agaagttcaa gattttacac tcattgacat tgacaagcac ctggaatggt	17160
actacctttt tttttttttt ttttttttga gacagagtct tgctctgtca cccaggctgg	17220
agtgtagctg catgatcttg gctcactaca acctccgctt cctggattca agtgattctc	17280
ctgcctcagc ctcccaggta gctgggatta caggcgcccc ccactacgcc cggctaattt	17340
ttgtattttt agtagagatg ggttttcgcc atgttgccca gggtagcttt gaactcctga	17400
cctcatgtga tccaccgcc tcggcctccc aaagtgtctg gattacaggc gtgagccact	17460
gcgccagcc aagtactatt tttattagtt aagtcagagc cataatcatt ataactgagc	17520
tgaaattaga attgccatcc acttaagaaa gttgagtggc ctaacaagta taaaagccta	17580
aataaaggc taattcatgt tcatactgaa gccttttggg gaataggcct taaaatatgt	17640
agaaagtatt tgaagcggtt ttaattgtac tagccaaaag gagcctagta gaaatgcttg	17700
tgttataaga gttattttt taaaagctg aatttatctg accaggcgcg gtggttcacg	17760
cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag gcaggtggat cagaggtca ggagtttgag	17820
accagcctag ccaatatggt gaaaccccat cactactaaa aatacaaaaa aattggccag	17880
gcatggtgat gcctgcctgt agtcccagct actccggagg ctgaggcaga agaatcattt	17940
gaaaccggga ggaggaggtt gcagttagcc gagattgcgc cactgcactc cagcctggac	18000
gacagagcga gactccatct caaaaaaaaa aaaagctgaa tttatcaaca aattgctgtg	18060
gagtttttta tatattcagc aggcattcagt tgtaatttac ctcacagact ttcttaaggt	18120
tgctttcttt ctaaattata ctttatgggg gtcacaaaat agcaattttt aaataatcac	18180
ctttaatgat taagtattgt ttaagtcaga tcaactcaact atgaatgcat gaatattcat	18240
ggacatctat tacatagcaa gcagtgtat gctgggccga gtgattttaa atgacagact	18300
ttttggttag tagagaattt acccaagcag tccttgctgt tctccacatt aatgctcaga	18360
aaaaatacat tataaaaatg atctttccaa aatgaattat gaagcccat gagaatgata	18420

tggaatttg tggttacata ttttactaga ggattaatat ccaataaata aaaagatact	18480
aaggaataaa caaaaaaat ttaaaagatg aagtatataa tgaattagaa caatacattt	18540
taatcataag ttttaaatg gtgtggactt tgaattctcc tggacagatt ccttcatttt	18600
atagataaag ctaggactgt gacttatcca gttatgaggt taacggcgaa tacaacattg	18660
tcatatattt taaatgacac acattacaac atgttctctg ctttataaaa atcatatcaa	18720
ataattgccc catagattat taaagggtgt agactaggga ttcttaaaaa aaattttcat	18780
caaatgtttc tttcattatt aatcccatga agtccatgtt acagaagatt ttgtctacaa	18840
cagtgcagtt acattcttct cgttagaaat acaaccacca gtttaggttc ctaatcagta	18900
taaggaagta gtgttagga gaggggatgg gtttctgtc caaatgaagt tttccatttg	18960
agtttttgaa gtagtgaac taaccacg tttacaggcc ccagaaatct gggaacctca	19020
gctttcaaag tactgtacca gtctttaaca gtttctctgg acgtgtgaat tgatgcctcc	19080
ttctgtaaca tgcaggagtgt ttctgtctgt cttcattgag tgttaaaaaa taatcatgcc	19140
tatttcaagg aaaaaatcta cagaactaag atgcagaaga taagtgttag atttaatcat	19200
attccttcat ctatctgttt ggttcaacct ttcataact aaaagatgca ccttttttct	19260
tgtgctaact ctaagatttt agctacagtt ttgagaatct tgagtgtagt ctcttgttta	19320
ccttttttcc tttttttgtt tccccacac cctagattca ttttaatact gaacttctaa	19380
agggaagta tatagttagt ttttaataaaa agcaaacctt ttcattgaaca atatatatta	19440
cataataaga agcgttccct tacttttcag tactctagtg aatagctttc tacagtagaa	19500
tctcacttag aggggtgtct aaagcttaac accaagtgtc caggcagcat gttatacaac	19560
agttccatta aggtacattt ggatcttttg atgtgtggtt tgcttaaaagt acactgcatt	19620
agtaagttag cagcttgctt tcttttaaaa catcaaaagt tttaaaaggt ttatttcagg	19680
gcatgtgtta gtgttttggt tgtggttctt tgttctgtt ctaaaactgtt attaaccact	19740
gaagtgaacc ttctcccggg tttggccttt tggattcac agtgtattca aaacctaatt	19800
acagattagt ctatatttga gactttttaga gcaagtatca gaagacccaa aaagaaaatg	19860
agagtagcag tatcatttca tgtagagata aagagaccca aaacatgaat ggggtgtcaag	19920
tcagctgaag aaaagaaaaa agagaaggaa cttcattcac tgagacggtt tatgagttgg	19980
ggattatggg aatattcatg actcaatcaa gaagcacagt gaattgatgt ttgaaatagc	20040
tcattcttta agtaaacatt ggataaatgg aaagtagact cagtattcac tacacgtaga	20100
aatagctatt tctgtatagc agaaatagca gtttgtaaat ccttctctga gttggtttaa	20160

tttaccaagt aaatcacaaa ttttattctt tttttgtgaa tatttaattc aaatatattaa	20220
tggaaatatg agtttgcttt ataattagtc atgctgatcc atacacgtat ttctgagaga	20280
aagcaatttc taatggtgaa atagttacaa taatatTTTT gaaatttgaa agcacctgga	20340
tactgaagca ttaatctgaa ggatcggaaa gtagggagtt tttgttgcca acatttaact	20400
tcattgttta tggataactt ggttttctgg gcagccagat ggcacagtta gtatacagac	20460
attcttgga acttgatca aaatttaaaa tgaatgaatt tatgagaaat aattctgctt	20520
attatttgta atgtagcttt cttgaaaagc aagaaatcgg aatgtagttt cttaaagctgc	20580
aagtgaatat gtatacatag ccagctcttt cagccttgat aataaggtgc aaccattaag	20640
atgaagggat tttttttcc cacttggtt tttgggccg agtatcctga tctgtgtgc	20700
ttgtctggtt cagggtgtgag ccaccagctt tctttgactt tcattatcta tgtgtatctt	20760
gcctcctgtt cccaggcttg ctctagctct tctgatcctg tcttcctccc tcttgatcac	20820
tagtgtagta ttcatgaagc cagctaagtt agtttttccc tttgaaaacc acagccctta	20880
tcttctgtgc catattttgg gcaacttcgt ttatcattga ttgaccgtac gcagtgatca	20940
ggccttggtc tagacactga agactctgag catTTTTGGG cccattttgt actcctgtat	21000
tgttctccag gggcttctcc aagtgtgcgt caatttagtc ttctcaagag ggcatcattt	21060
tcacagaat atgatagcat attatggagt gtccggtcat ccttaggcat agactactta	21120
ggagggtgaa ctgttttgtt ccctgatttt tactgaaatg ggtcttttct ttttttttt	21180
tttttttttt tttttttttt tttttttttt ttttttgaga cagagtctcg ctatgtcacc	21240
aggctggagt gcagtggcat gatctcagct cactgcaacc tccgcctccc gattctccct	21300
gaaatgcgtc ttattttaag tcaaaggtaa tacttaaaaa agaccaaaga gacttaaaat	21360
aacagcattt gcttcgtcac tatgagcttt gttattatga gttaacatac agtagcagac	21420
tgggtgtagt agctcacgcc ctgtaattcc agcagtttgt gaagccgagt ggggaggatt	21480
gcttgaggcc aagacttcca gaccagcctg ggcaacatag tgagaccccc atcttgacaa	21540
aaaaaattgt tttaaattag ccagggtgtgg tgctgcatgc ctgtggctcc agctacttgg	21600
aaggctaagg taggagaatc gcttgagcct gggaggctga ggctgtagtg agccgtgttt	21660
gcatcactgc actcctgggt gacagtgcaa gactctgcgt cagacaaaca aacatcgtag	21720
cagatgtgtt tcttaatcag agaagtgtag acaaggctaa ctccaggctt taatgtcctc	21780
atatttagca atgatactg caaggttgta tgagaaccaa atgaaacgcc aaatttgga	21840
atacatagta gatacatcat agcagagtaa gccaggaatg cttctcaaag gtaggatatc	21900
atctgtgtcc tcatatcact ttatgaagta cattgtgaaa gtgaaagaac aaagaaataa	21960
atgtttttta gttaatgttt aaaggataca tttatcataa ttgctctttt aacactcacc	22020

tccagttctcc cctccgttca caccctctac ccccattact tccgtgtaac ttagttaagt	22080
gtcctttgtc attcctgagg ttccaaggca tggtagtact gtgtcctgat attctaactg	22140
taaatattta agggaaattc ggcatTTTTT catTTTgtgg tttcatatt aaagtacatt	22200
aaatagtctt ttTgctTTta tttaggaaaa aaactgctta cctgttaatt ttagaaaaat	22260
ctgattttca tttagacctt acagggtgag acacctgcat cagggtggct ctTggtatct	22320
ttcaattcaa ttggatcttc tctgaatagt ctcttTtagg gagtgaggct gctgtaccac	22380
ctccctgcag tagtccatcc agcttaagat gggggTcacc agtaggcaa aagaatgggt	22440
agacctggcc atgcactgcc ctattgtact caaatcgtgt atcaaatgga gTtgatttc	22500
ttctcttcat acagtacagc atttccaagt agaaatattt ctcaatgaaa tTggagaga	22560
agcaccgtt tgagattccc gtgtgtTgtg tgatttaagt tagatggtt tTtaagacca	22620
cattcatttc cagcattcta ggtaacaatt tagaaaatgt ctttctcta acctccccac	22680
TTTTTaaaa tctccaact gatgaactga tTgaaactt tcttacattc actgaaaaa	22740
aaaaaaaaata ggTtaagctg tttctaagca actagatgaa ttaattttta aactaagaat	22800
gtggccttat ttTgggaaaa caagaatatt tactTgtttg tctgtgtttt aaaaaatgga	22860
agtcagccta ccaaaaaatt gagactcaac ttctaggaga Tgggttagga ttttttttt	22920
taagtTtctc tagTttaatt ttatatataa ggggtTaatg ctaccttcac aataactatt	22980
atcatatttt ctcaatacat agcttgatta aaacaactgg actcccccc caccaccacc	23040
cacacacaca cagattttat atcagtctga atctaagcc tagaataaga agtgcttcag	23100
ccaggcatag Tggcactcac ctgtagtctc agctactcag gaggtgagg cagcaggatc	23160
aattgagccc aggagtctga gtctagcctg ggcaacatag tgagacctag aagttttaaa	23220
ttactggaaa aataatatga aaagaataaa ttactggaaa aagaatatga aaatgttacg	23280
ttctttatat ccaaccgtgg taggtttttt tgagtTcctg caatgctaata aagaattcat	23340
aaaaaggaca attcttcatt ttctTgggtta ctcatcacta atagctgcct cgctggtaaa	23400
aaggaataca tTtatcttca attgcagatt atttactttt aaatataaaa gatataaatg	23460
tcaaatatta aatgcatctt acatggTTTT cctacatagt gaaagtagaa tgcttgccag	23520
ttttgcctct aggtcactca ctttgaacca gccaacccac cttaattgat catttcact	23580
aatatgttaa attaccttaa aagaacaaaa atatttatca tgcttactat aacctgtgtt	23640
ttaaaatagg aggccaggca cagtggctca cacctgtaat cccaggactt Tgggaggcca	23700
aggcaggagg atcacttgag cccagggtgt caggaccagc ctgggcaaca aagtgagatc	23760
ctatctccac aaaaaaatTA aaataaaaaa cttagccagg cgtggtggca cgtgcctgtg	23820
gtcttagcta cgtgggaggc caaggcggga ggatcacctg agctcaggag gttgaggctg	23880

cagtaagccc tgccaacacc actgcacgcc aacctgggcg acagagtagg acccccatct	23940
cagaatataa aataaagtag gaggtgcatg tgaagtagta tagatcatga cttttccaat	24000
tttaagaggg gattggcatg tactatgagc agttcacatt tgtggaggaa atctacattt	24060
cagagagtat atatttcatt tggaagtcta taaacatgaa aacctaaaat aaataatgta	24120
aatctacctc tagtggctct ggtattttta aacttattta tagctggcaa agtacttttt	24180
tgtatgtatt tttagacac cattgcactt ctcattgttg ttgcaagcat ctcccacagc	24240
ttcctttgtc tttaatttt atgacataa aataaaagta tacatttcaa tatggccata	24300
ttgattgac ttttctttg taactcttac tactttatat ttaaaaagtc atttcccagt	24360
ctaaggccac ctctattttc ttttagtttt ttaaaatggg ttcatgtttt tatatttgcc	24420
tatgatccag acattagtaa ctgtgggttc ttaattgggc ttcagagaat ctgagaattc	24480
cttaaaattc tctacataat tgtacatgta cttaatacat gcttttttcc atgttaagag	24540
tccagagttt ttgttagatc ctcaaagggg tcagtcagtc tctctccca cttccaaaaa	24600
atgtctgaga cctactacta taatccatct ggactttatt tgggtaaaag gtggtatggt	24660
gagactcata tttttctttt tcccgcaaat agttaagtat accaaccatt tagtaaataa	24720
ttacctctg atttgtgata cttttgaaaa ataaatgttt ttctttattt ttatctccac	24780
ag	24782
<210> 4	
<211> 5409	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 4	
gtgatggatg gttaagggg gctaccgata cattcacact aatcagccat ttctgccaag	60
atcatgtcac ctcaatctgt tcatggactc caaatacaag aaattaattt gacaaagtga	120
aaatataaaa gatgcatcat ataaatatgt aacttttctg gagtgggtag tataggtaaa	180
gccaaaagaa acaaattcaa gcagaggaat ttgggtttct gaaaattagg ttgtctgtag	240
ggtccctgta ttatactta gaacaaaatt aggaatttct gtttatgtgg tccagttatt	300
gagtcacctt aagttttagt gcactttacc tactacttg ctccccaagt ttttatttct	360
aaaatgaaaa gcattgctgt agatgaccag ttactactaa agaataacat ttatttattt	420
gttttagcta aagtatatgg acaggaaca ttcatttct ttagaagaa aattattttg	480
acttttgggc aaaagcatgt agttcttata cactttgaca aactcattgc gtacattttt	540
cacattaatc aaagtcagca caaataaatt ttacattgg accacggagg gtttgaacac	600

tggaatttg atataattct ggttgctaaa gaacaagttc taataaaagc ttaagtgtat	660
accaatatgt ggctgttggg gcaatcagca ggtccgtaaa aatatgattt taatggtttag	720
gtaatccac aacggagatc ccaaagttca tgtttggaag agacttttgg gtcaaagtga	780
aatcagtgtg atgaatttaa aattatactc tgagatcttg aaatcagcta attatgttac	840
atcttattag ctgagaaaag ttttgaagtt atatacaaat gctagtcagg aaaaaagatt	900
cagtcagtga attcttgtac attctactat ttaaatacaac caatattata gattatgatt	960
tagtgcagta attctgctgg ctaaccttat ctcatcttgg ggtggttagt acttcagagt	1020
actcaccata gtttcattta tgttttcagc atcacttctt ggtttttctc aattccatgg	1080
ctgtggaatc aattcatatg tatatttagc ttcggtgagc aaaaacatag ctagaaaaag	1140
aaaagaagtg agtttcctac ctggttaaata taaagtcgat gtgttaagcc aaggaggact	1200
tcttttgaat ggtactttaa caatccctgt tctgtatact gtgaatatat catttaaata	1260
gcctaataaa ttggatgctt aggcctgagcc acctatactt tagttttgtt atggaaagaa	1320
gggagaggag caagtatgtt cttatatgtt acttagaaat aagaatgtag ctgtagttac	1380
acattgttct taagttttt tcgtaagaca acttgaaatg agtcccatag gcctgctatt	1440
taacattcta agatatgact taaggttaat gatgagcttt tgaatctgac aattcaagag	1500
atatccataa tgaatactga ttcatcttct acattgctga aagctaagt tcattttaag	1560
cctacttttag tagcctttat ttgggccttag agatgttatt cctctttctg atatttattg	1620
ggttatctgt ttaacccttt tatactctcc ttcccgatt tgtaaattag agactggcaa	1680
gactttttac cctgagtaga gcaccaaaca tggcttgttt ctgccacac ttagttacc	1740
ttgaggggaa gtaaatggga ctttaaaagc aatttatgct cttttatagt gaaattatcc	1800
ctcttactat cccgaaagac tgttacctta caatactctc cactccttc cccctgtagt	1860
tactatagag atgacttttc ggttcttcac tgccataatg atcaaaatcc taattcatga	1920
gatttttacc attccaggca tgtgaggttt acttgatgca taaaaccgca agtactttt	1980
gttggttttt aattgttttt tctctcttat cttcttgaaa gtctaagtag atcatcattt	2040
ttgatgtctt attagtagca actaataaat ttccctgta tcttctcagc aaaagaactc	2100
aagcagagac agaagattag aactaccatt ggtagttttg cttcctatgg atatgttcac	2160
atacatagaa atttttacaa tgaccttttt atatatgtat ttcagaattt cagaatggcc	2220
tcaatgcctt aataggaaga aatacttgaa atttttaaat tagggcttgg ttttgtgagg	2280
agctagtaaa ggtttttctc ttccagcttt agcttgtttc tgcggaggat tccgctcttt	2340

ctccatcagt ttcatagccg tggaattgia gaaaagctct ggtttcaaga ccattgatat	2400
ccatttctgt cagggtgagt tttaaattta ttcatgatg caaacaatat attgaacaac	2460
aggacatgaa ctgtttcttg ttgtaagtgg ctgaatttta tcagtaaagc acatcaaaat	2520
aaaatatacc ccaattgcta gttaagacct agagtgcagc attgaaaata gcttgtgtta	2580
ttctcttaag aaaatatata aaaattatca tctcatcaat ctttaatgtt tgttttataa	2640
atctaaatgt ttttatattg ttctctagga aatattaggt ctaatTTTTT actttaccac	2700
cagctgtctt ttattttact ctttttttga gacggagttt cgctcttgtt gcttaggcta	2760
gagtgcagtg gcactatctc agctcactgc gacctctgcc tcccgggttc aagcgattct	2820
cctgcctcag tctcccaggt agctgggatt acaggcacat gccactacac caggctaatt	2880
ttgtattttt agtagagacg gggtttcttc atgttggtca ggctggcttc gaactcccga	2940
cctcaggtag tccgcctgcc tccgcctccc agagtgtctgg gattacaggc atgagccacc	3000
gcacctggcc agctgtcttt taatataaca ttatgattaa ttgtgatgtt ccattaaact	3060
aagcggagag gaaacatgct ggtaaaccat gtgtgagtta ttcattgtac cagaaaggca	3120
aatgatacat ttatcctaa aattcaaatt tataaacatc ttaacacttg tgatcattaa	3180
atactactaa tctagcatat aaattatatt ttaggcggg gcacggtggc tcacgcctgt	3240
aatcccagca ctttgggagg ctgaggtggg cagatcacga ggtcaggaga tcgagacat	3300
cctggctaac atggtgaaac cccatctcta ctaaaaatac aaaaaaatt agctgggtgt	3360
gctggcgggc acctgtagtc ccagctactt gggaggtctga ggcaggagaa tggcgtgacc	3420
ccaggaggca gagcttcag cctgggcgac tccgtctcaa aaaaaagaa aaaagaaatt	3480
atatttgtaa tattctacta acctatatac attttaactt tttatataac ttttttattt	3540
taccaaatta agttaacctt ttatagccct tggtttatac taaacatcct aacttttttg	3600
tttaattgta ttagttttta agttattgcc ccagatgtca agtaatgttg gattttctat	3660
aataatttag gatataatgc atgaagtcag ttagtattta catttaaac taaaacaatt	3720
tatactaata cagtttatac atttcatact aatttagcta cagttggata aatatttaat	3780
ggaacaaagt aaatcaaagt accttttcaa atgaattgga aattaaatcc acataacaat	3840
tttttatgac cacactatta cagtgtgatg gcatgcaaaa tgatcataat gtggaattat	3900
gtattttctt attggcttcc aagattctgt tctttagttt gtgggtctct ctccaacttg	3960
cttgtctcct cacagtttag gcgactgttt ataattcttg tccatcctgc ataaacacac	4020
acagtcaaaa tgaaaaaaag cttctatcag cagatctgtg cttgctgtac agaaatggga	4080

aaacaattga agtttgcat tcttttttc taattaccag atcgttttg gagctattta	4140
ggcatacgct ttaaggaaa aaagaaaaa agagtgtacc tttgtttct aacaaaggtt	4200
gttatctata ttattgaaat aaaaaattgg ggatagtat gacaaagtat ttagaaatag	4260
gaattaaaat cttaaaataa ctttcatag catggacaag acttattaat gtctacctca	4320
ataagcaaat catttaaaa ttttcatgt atatttctg ccatgatgtg ttgtgattgc	4380
ttaaataacc aatgaatgaa gatcaacaag gatttaaatg aagaagaata tggatttaac	4440
tattttctcc tggaaataa gttcatattt acaagtttg atttccagaa attagacaat	4500
tatttttaaa ggctgggatg acaacttctg cctcttacca agaagtcaa gcacagtat	4560
gtgaattcat cataaatcac atcattttta ttatatttg tatttataat tgtattgtga	4620
ctactttaa accgtttata aaataaaatt gtttttaat attttattt agaattatta	4680
gcattaataa caatttgaag tagtttacac aatacctgtg agttttattt ttgtttata	4740
ttgaaattaa ttttagttgc tttacttggc ttcattgcta tggatgcatt ctctgtgta	4800
cgagttagca gatctttct tggaaactgaa tttaaaagca agcatttggc tccacttaa	4860
tctctgaaaa tgcaacttgt tctttgcatt tattacataa ttcgtactt atggtacaga	4920
aatggataca atacaaaaat atttccttat aagatacact gtgaccaatg agcttttta	4980
atagctgtaa tcagtaacat gtatttgact tttcaaaaca catttctgga gggatatcag	5040
tgctttattt ccccaaatat ctgaatccct atgctttagt acaaaacaac ttctgaagaa	5100
tttagtaacc atatgtgttg atctcttgt tttctaacta gtccttcata agaaatgact	5160
agaatagcaa cagggaatg attgcctttt aaggttttg tttctcaata taaaatttg	5220
gtgaaccatt ttattgata aatacaggta tttttactt cttaaatcac ttgatttaaa	5280
attactttga ttaaataatgc atataaagtc agttgtttt aactctcaat acttatcaa	5340
aaaatttaac ttgctgtaca ttctgtataa acctaatct attcaactaa aattatttta	5400
aacatttag	5409
<210> 5	
<211> 21301	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 5	
gtaagtgcag gctctaactt ggccccgtta attctggggc ctcttgagag tggggctgtc	60
ttatctctat ctccaaaaa gtgcagggtga ctctcaggcc aggccgacgg cagttggaga	120
attcccagat gtctctgagg acccagaatg acaggagccc tggctgggct tacgttcgga	180

gccggcttca atactggccc ttttctctgg ccctacccaa cccgaaaatt ctggacgcct 240

ctcaatcttg gcccgctctct attgtccttt tgtctctgcc ctttacacce ttgtgtcttc 300

agtgttctgt ctgtctctgg ttgcctcttt tgcccttttt ctgtcctctc cctgccaggt 360

ttggctctgt ccatgagtca cctctctcca ctttctcct aactctcggt gtcttctttt 420

tcttccattt ccacgccatg tgtacattgc atcttcaggt acctgggctc ttctatcggg 480

gaaaggggcg tccgtctctt tccctagecc gctgatagaa gtcagaacta gagcaatgac 540

gcacacgggtg tcagagacgg tgattcgaga tgccctttca atagcagctt ttttctgtgt 600

ttcgggaggg agacttactt ttgatgcaa ggtcgtgaac gtggcaccac ctttctaate 660

tcaatcattg ttgccctggg gtggtttaat tctaaataga aaatcataga aatcttttca 720

tttctgtcgc ttactatatg cattgtaatg agattaaatt ggattttata ggaaattttg 780

ttctagtatc attagatacc ttcaagctta gtcattgtt gcaggcattt gataggaagt 840

aagatgcac aagcaaaatt ggaaaaacgt ggttttctg aattaacttc taagcagttg 900

ttttgaattt tttccagacc tttttaagtg gtatagataa ttatcgtgt ttataaggaa 960

tggaatgcat tcgttagttt gtttttgttt tgttttgaga cggagtcttg ctctgtcgtc 1020

caggctggag tgcagtagcg ctatctcggc tcaactgaac ctccgcctcc caggttcaag 1080

caattctect gtctccgect cggagtagc tggaattaca ggcacgcgc agcacgccta 1140

gctaattttt gtatttttag tagagagggg gtttaccat tttggccagg ctggctcga 1200

actctgacc tcatgtgac caccctctc gacttccaa agtgcctgga ttacaaccgt 1260

gagccaccgc gcccgccca atttgtttta tataggttaa ctggagtcca aaatacagaa 1320

ctagatgaga taacaatagt taacagtgtt agtcagttag aattattgca taggtatttt 1380

taatctcatg gaattttagt ctttgagtaa gttcacagcc cttgtatta aagtaagtta 1440

tttacaacce ttgcatttct acttctcaat atttagtgag gaaacatac tgattttctt 1500

taaataaaaa gagaaaagac tgcagaagat agcattctct gttggagcaa ttaagatgta 1560

taagaagaac tacaagacg gagtttttaa acaaactgat ttataagtgg tattttatta 1620

attggctgtc attgggctaa attatttcta aagttacat ggatgccatt gattcatggc 1680

ttaaaaatgt ctcttggtga tggcacagtt tagctaccta aagaagtaga gatgtgggaa 1740

gccagaagcc ccaagctctg cagtttttct ttgtctatag ttcttttgca tgttgtgaaa 1800

gaatacagtt aaattcctgc tccctaacag atgagagcat aagcatttct ttgggcatac 1860

atatgtaaat acatgctcat ggacatgtga aaagatcaat actaacattt ggggtgaata 1920

aataattgtg taaaattatt tttaaaagaa ttacatatta ggaaatgata tattgattaa	1980
aagtgatagt caatgaacaa gagagtagat ttctggggga aacctatfff gcatcatact	2040
tgatfffftag ttttgactga atattgaagt ctatatfcaa aattctfftc ctttagaact	2100
gtaaaggcat tgctgcattt tcttctaagt taattgttta ttgctgctga gaattcttat	2160
gacaatctga ttttttcate ttcatgatta tcttgfffft ccttcatgg aatctgttag	2220
ggctctgact ttatccttta tcttaaatff ctcaaggctt ggaccagggtg tgggtttgggt	2280
tttgtfffft ttigtactc atttgacttg gcacactcag tgggcctffc ctttatctt	2340
tcttcatttc tgagacgttt ttctctctta ttttttatta tcttcctffc attttctctg	2400
tcctfffftct ttctagacat ctcttaggag gatagtggtc ctcttagatt gatatgttat	2460
gtccgtgatt tccaaagtaa gatttgtact cgtcgtctgt taaaaggaaa agcatacata	2520
taccctatgt atatatgcac acttttttat ttttaaatta tatatgtatc tgtactaatt	2580
atttacattg taagtcaacc ctaacataat cttaaaggat aagatacaaa acatactgca	2640
tctagaagct tcagtacttt ctctctgaat ccagtagat cctttgttc atcccacggg	2700
atgcattccg ccccatcct cccactcct ttggatacca cattaccaca gctctgcac	2760
acttaacttt cctcttatgt tttcacctt ttttttttt tttttttgc attttatgtc	2820
ctggggaatt tccttaattc atttcatggt ttactgttg attttttaa tattggccat	2880
cgcaactttt cttttcttt ctttctctt ctttctctt ctttctctt tctttcttt	2940
tctttcttt tcttaatttt cttttcttt cttttcttt ctgttcttt cttttcttt	3000
cttttcttt ctttcacaca ggatcttggc gtgttgcca ggctggcctc gaactcctgg	3060
gtcaggtaa tctctcacc ttggcctccc aaaatgccag gattacaggc gtgcgccact	3120
gcatttggcg gcaacttaat ttttttatit ttatttttcc ttttagagga cacctagcac	3180
tgagcattgc aacttttcat ttccatgaac ttttaagaaa actcttaaag acatgtttaa	3240
ttctgtacac ttcttatgt tctttgattg ctgtttttga ataacaacaa ggagtacgcc	3300
ttagcatttt gatggtatcc tcttaatagt cgcaataata gtccccttgg cgtctgtat	3360
actctcaagt cttaaatgtt ttgtatgcag ctgtacgttg acagtigaat ggtctcgctc	3420
caagtggatc agcaagaaca taaagaatca tttactgggt acaggctgcg gcttgtgaat	3480
tcctattaa caccaaagaa gacgtgtgag actccgtact gaaactaaag acgacttgtg	3540
agttccacac tgagatcaaa taagcttta tgatggtgac agagagtgggt gtcaacgcct	3600
aaagttttgg ttaatctctc taaattgagg ggctgaccaa aagggggaac ttaactgtat	3660
tagacataat tttagaaaac atgggtatgt ggatggtaat ggaggaaatg ggtgtagatg	3720
agattgccta gggagagtga gaagtagggt aggtctaagc cttgatgagt tcccaacatt	3780

tccaagggtg gttgaggata ctgaaaatga gtggccagtg agatagaggt aaagctagag	3840
actgcccagg ggagaggaat tttcaacaat gaggaggtgt caacattgtc aggtattgct	3900
gagaggtcag ataaaaccag aattgagcaa aatggccatt ggaagcctat ggtgccctcc	3960
gtaagagctg tttcgctgaa gtgatagaaa cggaaatcag gctgggcaca gtggctcact	4020
cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag gtgggcggat cacctgaggt taggagttcg	4080
agaccagcct ggccaacatg gtgaaacct gtctctacta aaaatacaaa aagtagccag	4140
gtgtggtggc aggtccctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaatcgctt	4200
gagccccaga ggcgaggtt gcagttagca gagatcgagc cactgcactc caacctgggt	4260
gacagagcaa gactccgttt caaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaaatggaaa tcaggatggt	4320
ttggctttta ttttaataaa atagctagag cagggaatg gggtactttt tttccccctt	4380
ttaagatgag acatagccag gtgcagtggc ttacacctgt aatccaaca ctttgaaagg	4440
gagggtcgct tgagctcagg agtttgagac cagcctaggc aacatagcaa gacctgtct	4500
ctactaaaat tcaaaaaaaaa ttaactgggc atgctggcac acacctctag tcccagctat	4560
ttatgaagct gaggcaggag gatcacactt gagcccagat acgtggggct gcagttagcc	4620
ctgataatgc cattgcactc cacgttgggc aacagagcaa gacttcgtct caaaaataaa	4680
taaataacct gtctcaaaaa taaaaataa atatgggagg agagatttga cttagattcc	4740
tcaaagggca ggaggaaaga gaattccaaa cagtgattca ctttaaatgg gagaaagatc	4800
gcttaatttt acataggaa gaagaggatt ggtggagata cagtaggtga acagttttg	4860
tatgaggaag ttgaacatgt gtcattctaa tagcttccat tctctgtgaa gtagagggca	4920
aggtcatcta ctgagagttg gggagggtcaa gagagataag gggagattag aagagctctt	4980
ctagcagaga gtggaagaat gaattgctaa gagagatgaa gtaggattgt taagtagttt	5040
tgagggccct gttgagatgt gcttccagtt ggtgtgtgatt ttctccagta gtgctttatt	5100
tcctgggta caggcagaga gaaaaacaat aaggctcatg tagggtttgt atttgttgg	5160
acaagtcaaa cagaaaagtc agaggacgag ggagtttaga atgtttgcaa aagagttatt	5220
gaaacgatga accgcataat ctaagggtgt aagtgggtga atagataagg aggatgtgaa	5280
taggtaagga gaagaaagaa atatcagatt attgattatt gatggcgact ctctaataca	5340
gctattatgc cattttaacc gattaagaaa ctaaggcttt agaaaattca taatttgccc	5400
taactgcaca gctagtaagc agtggaaatg tgattggaac cagagttctt ctgactcaat	5460
agactaaatg gatgtaagga tgtagttgaa agaagggtga gctaaacgtt gtggaaccat	5520
gagctctttc tctggttgat atccctctct gtaagtata acatgggtca cgctggataa	5580
aacctgtgg tgattggta ctttctttg tccttctcc tgtgcctagt ctggcgagta	5640

tctgcctttc cctttccttt ctcatgtctg ccacctaact ttaggctctt ccccttacat 5700

ctgggtaact gaaataagat cacccttttg tcccccttct gatttacttt gacctaacat 5760

tatctttact attttcttta aattaatgtt tcattagtct tattctactc aggaactctg 5820

tagttcccca ttgcctacga aaaaaagtta agcctcagcc ttatattcag tgactcttca 5880

attggatatt cagtcagttt ttactcctcc tatgagcctt ctatgccagc tccttgggtc 5940

tcttgccctt tcattgtctc agctctgcac ccttctttct cttttttatt cttttttttt 6000

tttgtacttt ttgggttttc ttttgggttt ctttttttgt tttatttatt aaacctccat 6060

cacacttcat cctatggagt ttgtaaccac agcaaggtgc agtatcatcc tggggctctg 6120

gaggaagtgg caggagtgcc aaaatgtcac cttagcttct tatctggggc cacatgtatt 6180

tctgcatctg ctgcttccca cactcttgcc cacaagtgtc gcttgtggaa ataatttgag 6240

atttactgtc tggtcgacc tagtttcaat ctcttttcca ccatttgcta atcattctac 6300

cttgggcaaa acatagaatt aaaagaaaac ttcagacaag ttaaatttga tggagttaa 6360

ttgagcaaag aaaaaaatg atccacaaat tgggcagtct ccagaatcac cgcagattca 6420

gagagactcc aggggtgcct cgtggtcaga acaaatatat agacagaaaa ggtaaagtga 6480

cctacaggaa tcagaattga gacatagaaa cagttagatt gggtacagct cggcgtttgc 6540

cttatttgaa cgcagtttga aactcagca gtctatgagt ggttgaagta tggccgctgg 6600

gattggccaa cactcagctg ttattacaga tgcatactac taagttaggt tttcgatttt 6660

gtctgcctat ttgagctagg ttacagttcg tccacaagga ctcaaatata aaagtacgga 6720

gtcctcttcg ggccatatit agttcgcttt aacaattccc ctttttggtc agccctcaa 6780

tttagagaga ttgacaaaa ctttaggcgt tgacaccact ctctgtcacc atcataaaga 6840

cttatttggt ctcagtggtg aactcacaag tcgtcttttag tttcagtatg gagtctcaca 6900

catcttcttt ggtgttaata gggaattcac aagttgcaac tttgtaccag ctaaatgatt 6960

ctttatgttc ttgctgatcc agttggagta agaccattca actgtcaatg tacagctgca 7020

tacaaaacat ttaagacttg agagtataca gtgcaccaag gggactatta ttatgactgt 7080

taagaggaca ccgtcaaaat gctaaggtgt actccttaat aaaagttctt atgaaatgaa 7140

ctgaacaaaa tcagccaagt taaggttcag acaatataag cagttcagca gtattggggt 7200

ctgattggtc agagtcttca gttggagtat gatagtatt aaggatcata gttcgtctga 7260

aagtagcttg acttaaagag gtgctcgctt tcattgttac cttgttaata caagtcataa 7320

taacttgaaa acctgctaga agagatataa agattagaaa cccttggaac acccaagctt 7380

gccattcacc acttaggatg cctgcaaacc aactgttagt tgctcctata aacatatcgt 7440
 gggttccttt ctcttgagag atttctttat tgtacttggg ggagtggtct aaggaaacag 7500
 cagtatcagc caccttttaa attagcttt ttgtagtaac agaatcaggg gagggattag 7560
 tacaaaattc agttttgttt aacaccaaacc ataggcctcc agcttgagca aaaagaagat 7620
 ctaagactgc atgatcttcc attagtggtt ttcgttgaat atgtatgttg tcatgtgcct 7680
 ttctgagagt agcttctacc catctgaaac cctgggaggt ctgattggct accaaatcca 7740
 agaattttcc caatatacaa attagtttta aattccgtac aaatgggtact tcactaccac 7800

caagagttag cccccaggaa cccagtgga atctttcccc ggtagaaact agcttatect 7860
 cgtctatttc gaggctagtg ctaatttcag ttattgatca ttttggcctc caagtataag 7920
 ggctatcatg agaattttca ggggaagcaa ttcgaaaggc aggagcaggc caggccagat 7980
 aacaagaacc aaaccaacca aggaggcaga acagaatag cagattctcc acagacccaa 8040
 tagagaccct caggggttgg aaaagggggc cacctagtgt tatttgagca gggatcattc 8100
 aggtttgttc gaccatgaat ctgtagctcc tgaataacat ccagtgaggaa atttactttt 8160
 ctatggcccc ttgttagtgt gttgtaaggg tgtataacca catctagtaa aaagagacct 8220

tactggatat acaagcaatc acttgtacta acataagtaa ttcccaaacc ttgagtatgt 8280
 gatgcctgca agcacaatat acgttttgta ggcatcattt ggatttgttt tttatatttg 8340
 gtgtgatcga ctttatcagt tgaaaaagag tgttgttttt agtgagtgtg ggaaagcaag 8400
 tactagtgat gtttagagta tcaagaatag ctttcattc ttcccttggg gtttcagggt 8460
 gactcattgg gaaacgtgga ggggcactgg cacccttggg atcatttcct gatTTTTTgg 8520
 cattagccca caaacccaac agttaccctg gttttgtgct agagcataag cttgagctga 8580
 agccatccac tgattatggt cccatggatt ttcattgaag gaaaaggaaa ggattaggga 8640

aaaaaataag gaaaacagaa aaacacataa ggttttcatg gtggtagaga agtcttgatc 8700
 tgtgatctag ggaaagctgt ctgtaaccag gatgctgtct gcttctggga agagatttcc 8760
 ctggtcagct ttaccttaaa gtctccaacg ggtatatagt accaggagtc tgagggggcc 8820
 cttttgaatt gtgagatgtg gaccatggt tcaaagccct gaagcttctc tgcactgtgg 8880
 tlggtaagaa ggacttggtg tggccccatc caacgaggtt caagagtgat cttcttctga 8940
 tgtcatttcc ggaaggccca gtctccaaat tccagaccat ggagggtttg attgtcctca 9000
 gttggtggat ctigaaatgc ttccittacc tgggtggaagt atactttggc gtaatacatt 9060

aaagccttgc agtatttagt catatcagag ttttaagagag caggagaagc atgagatgct 9120
 attattaggg acatgggcct cccagtgaat atttcataag gggtaattt atgttttcca 9180
 acaggattga atctgattgc cattaaaacc aaaaggtagt accttggcc aaggcaactc 9240

aattgattca gtttaacttgg acagtttcag ttttcaaatg ccatttgttc tttcaagctt	9300
tcctgaagac tgagggtaat aaggacaatg gtaatgcaac tgtgtcagta acaccttatt	9360
taactgcttt ataacttgc tagtataatg agttcctcta tcaactggaga ctttttagagg	9420
gatcccccatt aaaggaaaaa ctttttctaa taattttcta gctatggtca cagcatcagc	9480
tttctacat gggaaggcct ttatccaacc agaaaacatg caaactatta caagaacata	9540
ctgatacccc attgagggtg gtaactgaat gaagtccatc tgtaaatgtt caaatgggcc	9600
atcagggtgt ggaaatatat tgccctctag ttttctggga ttatgagttt gacaagtcaa	9660
acattgatta taagccattt tagtaatgtc agaatagtca cccaccagt attttttcat	9720
aatttggatc actttgtctg ttccatgatg agctgtggag agctttcaat aatggaagct	9780
tcaaagattc aggaaggacc aggcggccgt cggggccctt tgtgagtcct tgcttcacgt	9840
taaatttaca tctttttaga taccagtttt gtttttgcaa atcagatgcg ttgcactgtt	9900
tattaaatag gtcacgttaa ggaaattggc ttggattaat cttatggagt tcattcagat	9960
tgcgatcttt gatggttcca gcaactagctg attgagcata aaaatctgct aaagcatttc	10020
actgatattt ggggttcatt ctacaagtat gagcttcagt ctttaataaca gcaatctgca	10080
tttgtaacag gatagcagaa aggagctcat ctgtttggag tccatttttg atggggatcc	10140
cactagaggt gagaaacctt cgtagtttcc atatcatgcc aaaatcacgt actactccaa	10200
aagcatgtct actatccgta aatatttact gacttgcct tagctgtgtg acatgttcag	10260
gtaagggcag aaagtctgc aggttgggct gacttgactt gaagagttcg cttctctatt	10320
aactcatttt ggggtggtaac agcatatcct gactgatatt ttttttctg agtttttggc	10380
ataggaccca tcaacaaaaa gtgttaattc aggattatcc agtggagtat ctgttatagc	10440
aacacgaggg gccactattt ctgatactac actcacaccg ttgtggtctt caccatcatc	10500
aggcagagat aacagagtag cagcattaag tagattacag ctttttagat gaagataaga	10560
aggagatagg agaagtaatt cataagatgt tagtctactc actgaaaaat gctgggtttg	10620
attggaattt aatagacttt ccacagcgtg tgggacttgc aaattaagtt cttttcctaa	10680
aaccagatct gatgaagctt ctaccagctt ggctgctgct actgctttta aacaattagg	10740
atatgcctta gagactgggc ctaattgcag gctatagtat gcagtgttcc tatgtttagc	10800
accgtgttcc tgattattac attcatgaac aaacaaagtg aaaggtttag tgtaatttgg	10860
aagtcctaaa gcctgggggt gttgttaaggc caacttcatt tggctaaaag cctgctcatg	10920
actgtcttcc caaggtaaag gctctggtac agcattttta gtgagctcat acagtgggtga	10980
agctattaag gaaaaatttg gaaccagga tctgcaatat cctgcaagcc taagaaagcc	11040
ttttgtcttt tgggtgcagg tcgaggaaaa ctttaaatag gttttatcct ctcaggttaag	11100

agggaaatcc cttcagcagc caagtcattgt cccaaatagt ggactttttc ttttgaaaat	11160
tgaagttttg gccaggcatg gtggctaacg cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag	11220
gcaggcggat cacctgaggt cgggagttca aggacagcct gaccaacatg gagaaaccct	11280
gtctctacta aaaatacaaa attagccagg cgtggtggtg catgcctgta atcccagcta	11340
ctcgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg aaccaggag gcagaggttg tggtagacca	11400
gtatcacacc attgcactcc agcctgggca acaagagtga aactccatct caaaaaaaaa	11460
aaaaaagaaa aaagaaaaga aaaaattgaa gtttttccat tgaagccctg tgacctttat	11520
atgcaagttg ctgtaaaagg taaactgagt caatttcgg gcactcctta ataggagagc	11580
ataacaataa gttatctaca tactgaatga gagtagaatt ttgaggaaac tgtagtgtca	11640
ttaactcctg atgcagtgcc tggggaaaat atgaaggggc ttcagtaaac ccttgtggca	11700
ttacactcca ggtgtattgc tgatttttcc aagtaaaggc aaacaagtat tgactttctt	11760
tatggaatgc tagagaaggc tgagccaaga tctattactg tggacaactt ggaatcagt	11820
ggtacattag gttataaagt attaggattt gggactacag gaaatcttgg tattacaatt	11880
ttattaattg cctgtaaatc tggaacaaat ctccagtcct atccattttg ttttttaact	11940
ggtaggattg gagtgttaca ggggctggtg catggaatta tgagtccttg ttttaattaa	12000
tcttctacaa ttggtgagag cccttaaatt gcttcagggt ttagtggata ttgtggtaat	12060
taggcaaagg ttiagaatga tctgttagta cttttatagg ttctacactt ttaattcttc	12120
ctatatcagt tggaagagg ccataaaca ttaggtgttt tcgaaagatc aggggtatta	12180
caggcttag tttcgatctt atcaatttct gcctgtagac agcataacaa ttctagtcca	12240
ggagaatcag gaaaactctt aagattattt ctgtttctga ggaaaatttt aggtgccctt	12300
ttagctttga aagtaaatct tgccctacca agtttactgg aacagtatca ctagtaaaa	12360
aactgtgttt ttctgaaagg gggctcagag ttaattggat gggttcagat atgggaacct	12420
ctggaacttg atttgaaacc cctgtcacag aaatgacctt tttactctaa gggatttggt	12480
ggcttattaa ggtggggttt atggtagata gagtagccct ggtatccata aggactatac	12540
acaactccct atttatttta acctctgttt ccccatgttc ctttaaaggt attacgggga	12600
gcaatccact ggagaatccc ttagagcctc ctttaagttg aatattgtca ggaggactaa	12660
ggtctcttgg gctccctcta gtggtgaaac agtttggcct agagggaggt ttatcagccg	12720
acaatccctt ttccagtgcc ctggttggtt gcaatacagg cagacatctt ggggtaaaga	12780
aattcttggt ctgggacctc ttgatttgat ttttttaata tataatttta aaaatatatt	12840

ccaaagtgtg acttaaaaaa attttttttt attatacttt aagtttttagg gtacatgtgc	12900
acaacgtgca ggittgttac atatgtatac atgtgccatg ttgggtgtgct gcacccatta	12960
actcatcatt tacattaggt atatctecta atgctatccc tccccctcc cccaacccca	13020
caacaggccc cagtgtgtga tgttccccctt cctgtgtcca agtgtttctca ctgttcagtt	13080
cccacctacg agtgagaaca tgcggtgttt ggttttttgt ccttgtgata gtttgcctgag	13140
aatgatggtt tccagcttca tccatgtccc taaaaaggac attaaactcat catTTTTTat	13200
ggctccatag taitccatgg tgtatataig ccacattttc ttaatccagt ctatcattgt	13260
tggacatttg tgttggttcc aagtcitttg tatgtgaat agtgctgcaa taaacatacg	13320
tgtgcatgtg tctttatagc agcatgattt ataatccttt gggtatatac ccagtaatgg	13380
gatggctggg tcaaacggta tttctagttc tagatccctg aggaattgcc aactgactt	13440
ccacaatggt tgaactagtt tacagtccca ccaacagtgt aaaagtgttc ctatttctcc	13500
acatctcttc cagcacctgt tgtttcctga ctttttaatg attgccattc taactggtgt	13560
gagttggtat ctcatgtgg ttttgatttg ctttctctg atggccagtg atgatgagca	13620
tttttcatg tgtcttttgg ctgcataaat gtcttctttt gagaagtgtc tgttcatatc	13680
cttccccac ttgttgatgg ggttgtttgt ttttctcttg taagtttgtt tgagtctttt	13740
gtagattctg gatattagcc ctttctcaga tgagaagttt cagaaatttt ctcccattct	13800
gtaggttgcc tgttcaactc gatggtagtt tcttttctg tgcagaagct ctttacttta	13860
atgagatccc atttgtcaat tttggctttt gttgccattg cttttggtgt tttagacatg	13920
aagtccttgg ccatgcctat gtctgaatg gtattgccta ggttttcttc taggattttt	13980
atggttttag gtctaaatta agtctttaat ctatcttgaa ttaatttttg tataagggtg	14040
aaggaaggga tccagtttca gctttctaca tatggctagc cagttttccc agcaccattt	14100
attaaatagg gaatcgtttc cccgtttctt gtttttgtca ggtttgtcaa agatcagata	14160
gtttagata tgcggcgta tttctgaggg ctctgttctg ttccattggc ctatatctct	14220
gttttggtac cagtaccatg ctgttttggg gactgtagcc ttgtatagtt tgaagtcagg	14280
tagcgtgatg cctccagctt tgttcttttg cttaggattg acttggcaat gcaggtctct	14340
ttttggttcc atatgaactt taaagtagtt tttccaatt ctgtgaagaa agtctttggg	14400
agcttgatgg ggatggcatt gaatctataa attaccctgg gcagtatggc cattttcacg	14460
atattgattc ttcttaccca tgagcatgga atgttcttcc atttgtttgt atcctctttt	14520
atttcttga gcagtggttt gtagttctcc ttgaagaggt ctttcacatc cttgtatgt	14580
tggattccta ggtattttat tctctttgaa gcaattgtga atgagagttc actcatgatt	14640
tggctctctg tttgtctgtt attggtatat aagaatgctc tctttgttc tttgttagtc	14700

ttgctagcgg tciatcaatt ttgttgatct tttcgaaaaa ccagttactg gattcattga	14760
ttttttgaag ggttttttgt gtctctatct ccttcagttc tgctctggtc ttatttattt	14820
cttgccctct gctggctttt gaatgtgttt gctcttgctt ctctagttct ttttaattgtg	14880
acgttagggg gtcaatttta gatctttcct actttctctt gtgggcattt agtgctataa	14940
atttccctct acacactgct ttgaatgtgt ccagagatt ctggatgtt gtgtctttgt	15000
tctcattggg ttcaaagaac atctttactt ctgccttcat ttcgttatgt acccagtagt	15060
cattcaggag caggttgttc agtttccatg tagttgagca gttttgagt agtttcttaa	15120
tcctgagttc tagtttgatt ccactgtggg ctgagagaca gttttgtata atttgatttc	15180
ttttacattt tctgaggaga gctttatttc caactatgtg gtcaattttg gaataagtc	15240
agtgtgggtc taagaagaac gtatgttctg ttgatttggg gtggagagt ctgtagatgt	15300
gtattaggtc cgcttgggtc agagctgagt tgaattcctg gataccttg ttaactttct	15360
gtctcgttgg tctgtctaatt gttgacagt gggtgtttaa gtctccatt attgttgtgt	15420
gggagctga gtctctttgt aggtcactca gggttgcctt tatgaatctg ggtgctcctg	15480
tattggttgc atatataatt aggatagtta gctcttcttg ttgaattgat cctttacca	15540
ttatgtaatg gccttcttgc tctcttttga tctttgttgg tttaaagtct gttttaccag	15600
agactaggat tgaaacccct gccttttttt gttttccatt tgcttggtag atcttcctcc	15660
atccctttat tttagacctg tgtgtgactc tgcacgtgag atgggtttcc tgaatacagc	15720
acactgatgg gtcttgactc tttatccaat ttgccagtcc gtgtctttta attggagcat	15780
ttagccatt tacatttaag gttaatattg ttatgtgtga atttgatcct gtcattctct	15840
caacatttgc ttgtctgtaa aggattttat ttctccttca cttatgaagc ttagtttggc	15900
tggatatgaa attctgggtt gaaaattctt ttctttaaga atgttgaata ttggcctcca	15960
ctctcttctg gcgtgtagag tttctgccga gagatcagct gttggtctga tgggcttccc	16020
tttgtgggta acctgacctt tctctctagc tgccattaac atttttcct tcatttcaac	16080
tttggtgaat ctgacaatta tgtgtcttgg agttgctctt ttcgaggagt atctttgtgg	16140
cattctctgt gtttctgaa ttggaatgtt ggcctgcctt gctagattgg ggaagtctc	16200
ctggataata tctgcagag tgttttccaa ctgggttcca ttcttccgt cactttcagg	16260
taccaaatc agacgtagat ttggcttttt cacatagtec catatttctt ggaggctttg	16320
ttcgtttctt ttattctttt tttctctaaa ctctcttcc cgcttcattt cattgatttg	16380
atcttccatc actgataccc tttcttccag ttgatcgaat cggctactga ggcttgtgca	16440
tccgtcacgt agttctctgt ccttggtttt cagctccatc aggtccttta aggacttctc	16500
tgcattagtt attctagtta gccgttctgc gaattttttt caaggttttt aacttctttg	16560

ccatgggttc gaacttcctc ctttagcttg gatagtttga ttgtctgaag tcttcttctc	16620
tcagctcgtc aaagtcattc tctgtccagc ttgtttccgt tgctggtag gagctgcatt	16680
cctttggagg aggagaggtg ctctgatttt tagaattttc agtatttttg ctctgtttct	16740
tccccatctt tgggttttg tctacctttg gtctttgatg atggtgatgt acagatgggt	16800
ttttggtgtg gatgtccttt ctgtttgtta gttttccttc taacagtcag gacctcagc	16860
tgcaggtcta ttggagtttg ctggaggtcc actccagacc atgtttgcct gggatatcagc	16920
agcggaggct gcagaacaac gaatatgtgt gaacagcaga tgttgctgcc tgatcgttcc	16980
tctggaagtt ttgtctcaga ggggtaccgc gccatgtgag gtgtcagtct gcccctactg	17040
gggggtgcct cccagtiagg ctaticgggg gtcagggacc cacttgagga ggcagictgt	17100
ctgttctcag atctcaagct gtgtgctggg agaaccactg ctctcttcca agctgtcaga	17160
caggacatt taagtctgca gaggtttctg ctgccttttg ttggctatg cctgcctgc	17220
agaggtggag tctacagagg aaggcaggcc tccttgagct gcagtggtgc ccaccagtt	17280
cgagcttccc agctgctttt ttacctgct caagcctccg caatggcggg caccctccc	17340
ccagcctcgc tgccaccttg cagtttgatc tcagactgct gtgctagcaa tgagcgaggc	17400
tccatgggca taggaccgc tgagccaggc gcgggatata gtctcctggt gtgctgtttg	17460
ctaagacat cggaagagcg cagtattagg gtgggagtga cccaattttc caggtgctgt	17520
ctgtcacccc tticcttggc taggaaagg aattccctga ccccttgtgc ttcctgggtg	17580
aggcgatgcc tcgcccgtct ttggctcatg ctcggtgcgc tgcacccact gtctgcacc	17640
cactgtctga caatccccag tgagatgaac ccagtacctc agttggaaat gcagaaatca	17700
cccgttttct gcgtcgctca agctgggagc tglagactgg agctgttctt atttgccat	17760
cttgaaccg cccgattgtg atttaaatg agaacagat ggtccctttg gttcctggtc	17820
cctgtaactg ttgcaattga aggggcataa gcttattagc cttttgaggt ttttttgc	17880
ctagagtctt ctcaaatgc ttagctaggt tgggcacgat ggctcacgcc tgtaatccca	17940
gcactttgga aggccaaggt gggaggatca cgaggtcagg agatcaagac catcctggct	18000
aagatggtga aatcccatct ctactaaaaa tacacagatt agctgggcat ggtggcacac	18060
gcctgtagtc gcagctactc gggaggctga ggcaagagaa ttgcttgaac ctgggaggca	18120
gaggttgtag tgagccgaga ttgcgccact acactctagc ctgggtgaca gagcaagact	18180
ccacctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagttcagct aaggccacca attcagtcac	18240
atctctaact tccatttga acttatgttt tttagttaa ctgctaagtt caggatggag	18300

tccatttata agtaaagcag ttaatgctgt ttcagccctt gcaggaata ctcttgctg	18360
tactttgagc ccaggatgtt tcacaaatat ttctaagcga cttctgtaat ctgaaactgg	18420
ttcatctttt cttttctttt ttttttgctt acaagattgt atgatggacc aattttttgt	18480
ggaaaaatth taggaactga atgttaaaag gttttcagcg atttttctag ctatthtttg	18540
tcctttctgt gaggagctct tagagggcc tttaaaatgt cctcctcagg tttgtcccat	18600
tctgctgctg ccattccatt ctgagcttca ccagcccca gtatcatatg aataaattgg	18660
taaattcatg aagtcctgga tcgtaagctc ctattaggat tctaaattcc tcagtaaatt	18720
tttgagactt ttcccttgga ccagggaagt ccttcacaat ggggctaagc tcagttttag	18780
accatggagt gaaagtagtt acagcaggca ggcctggctg atataaggct tcactttgta	18840
agacatctgt ctaacttctt tttttttttt tttttttttt taaatcatct tcagggtgaa	18900
agtgtaatth aacaaaaagt ttagtggact cagagtatgt aggtagagat ggacaaagaa	18960
ggaacagtcc gaggtagatc agtcaaagta cagtcctctt tcttcatgtc ctgggtctgt	19020
tgcttaagct tttcatttgg tttttgcaa gaatctttta aggaggcact ttttgattca	19080
cttagtcttt tggaggcctt tgcgtatcca tgagacaata catccactg tatthgtggg	19140
ggctttgatc ccttttttct aatatgcctt gcaacaatt ttatccaat taaaacttct	19200
ccattgtggc cattttaatt ctaagttttc tttagtggg ttaaccatt ttactgaaaa	19260
tgcacatgtt ctgggcccat aatthttata cgtaaaatta gctggagtcc ctgaagatgg	19320
agtcccagac tccttggatt gagatgatcc cattattaaa taaggtactt atcagaggctc	19380
tgaggcctct aactgaatcc aatccagtta attatcaaat ccaatttgat ctgggatcca	19440
gtccaggcta agtattgtt gagtaaacct ggagagctca aaacacaagt tagtggagct	19500
cggaatctga gagaaaactc acctatgacc tccagttaca atcaagagac cagtggagac	19560
aacggcctca gtgggtacct caccaggtca cctggtgttc cagggggttg ccagagtttt	19620
tcttcaaate ccacttctga caccagatct gttaaaagaa aacttcagac aagttaaatt	19680
tgatggagtt taattaaagca aggaaaataa acactttgca aatcaggcag cctccagaat	19740
tgaatgcagt ttgaacactt agcagtctat tagtgcttga agtatggcca ctgggatttg	19800
ccaacactca gctattatta cagatgcata ctactcaggt tttccatttt gtctgcctat	19860
tgtgctaggt tatggtttgt ccacaagaac acaaatatag aagtatggag tccttctcag	19920
gccatattta gtttgcttta acaatactta aaaaaaaaaat ttgtaaaata aggatactta	19980
accttactcg gtgtttctga gagttaacat ttatatagtt atgctgtagt gaaaacagct	20040
agcgtaatgt ctgggtatga taggaacaca agagataccg cttttcccat atccccatac	20100
cattcttcac agcattgctc ctgtcttctt tgattctctc tctccttctt ttgttttttt	20160

tttgtttgtt tgtttgttt tttttggagg tggagtctca ctctgttgcc caggctggag	20220
tcagtggtg tgatctcagc ttactgcaac ctctgcctcc tgggttcaag tgattctcct	20280
gcctcagcct cctgaatagc tgggattaca ggcacacacc aacacactca gctaattttt	20340
gtattttttag tagggatggg gtttcacat gttggccagg ctggctctga actcctgacc	20400
tcaggtgatt caccacctc agcctcccaa agtgcctggga ttacaggtgt gagccaccac	20460
acctgcctc cttcttaaga agtttccagt cccttgtaat taaaggaatt aatatttttt	20520
aactacttag aatcagactg gccctgatta ttagtaagca actaatagta agcaagcaac	20580
tatgtatgca actatgagtg tatgttaaga tatggttgtt ggtaaccttt cattctcttc	20640
aggaagaaga agagggtgga gctctacagt caatgtgtac atttaaattc tgttcccttt	20700
cgagcttttt tgctactttc attcttctgg ggatccaggt gcttgagttg ggattgatta	20760
acttccttaa tttccacccc tgtgtctgtca ggatcgggag acatagatga aggtgttcta	20820
aactgctaga aattttgttt ttgaaagcaa aagtttgcac gcatttttgt tttcaacttt	20880
tacttacagt gaatagtagt taataaaata agtcctgcc ttttctctct ttggtttcaa	20940
ttcctgagac caggatcata gccacatat tagagtggag tcccactgct ttggtttgaa	21000
tcatgccttt gtttcttatg tcagtgtgac tttgggcaag ttatttaagt ctttgacca	21060
cattttctc atctgtaaaa tgaggataat actagtactt tctacatggg attgttagca	21120
ggattaaatg agatagcaca tactgtaacc atgtctggca catagtcaat ggtagtaaa	21180
tgtgaactat tgtgtgacat tgtggttagt cacgtatggg gctgtgttcc ctttagtata	21240
ttgctctttt aatgtcatit cctttgtact gttacctct ctgactttc ttccatattc	21300
a	21301
<210> 6	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 6	
aggccattct gaaattct	18
<210> 7	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 7

cattgaggcc attctgaa

18

<210> 8

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 8

taaggcattg aggccatt

18

<210> 9

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 9

cctattaagg cattgagg

18

<210> 10

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 10

tttttcctat taaggcat

18

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 11
 agtatttctt cctattaa 18
 <210> 12
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 12
 tttcaagtat ttcttcct 18
 <210> 13
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 13
 aaaaatttca agtatttc 18
 <210> 14
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 14
 aatttaaaaa ttcaagt 18
 <210> 15
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 15
 gccctaattt aaaaattt 18

<210> 16
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 16
 accaagccct aatttaa 18

<210> 17
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 17
 acaaaaccaa gccctaatt 18

<210> 18
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 18
 tcctcacaaa accaagcc 18

<210> 19
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 19

ctagctcctc acaaaacc	18
<210> 20	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 20	
ctttactagc tcctcaca	18
<210> 21	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 21	
aaaaccttta ctagctcc	18
<210> 22	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 22	
agagaaaaac ctttacta	18
<210> 23	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 23	
ctgaaagaga aaaacctt	18

<210> 24

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 24

aagctgaaag agaaaaac 18

<210> 25

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 25

ctaaagctga aagagaaa 18

<210> 26

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 26

aagctaaagc tgaagag 18

<210> 27

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 27

aacaagctaa agctgaaa 18

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 28

agaaacaagc taaagctg

18

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 29

cgcagaaaca agctaaag

18

<210> 30

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 30

tcctccgcag aaacaagc

18

<210> 31

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 31

cggaatcctc cgcagaaa

18

<210> 32

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 32

aagagcggaa tcctccgc

18

<210> 33

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 33

ggagaaagag cggaatcc

18

<210> 34

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 34

ctgatggaga aagagcgg

18

<210> 35

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 35

tgaaactgat ggagaaag

18

<210> 36

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 36
ggctatgaaa ctgatgga 18
<210> 37
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 37
tccagggcta tgaaactg 18
<210> 38
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 38
acaattccag ggctatga 18
<210> 39
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 39
tttctacaat tccagggc 18
<210> 40
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 40

gagcttttct acaattcc 18

<210> 41

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 41

aaccagagct tttctaca 18

<210> 42

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 42

cttgaaacca gagctttt 18

<210> 43

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 43

atggtcttga aaccagag 18

<210> 44

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 44

tatcaatggt cttgaaac 18

<210> 45

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 45

atggatatca atggtctt 18

<210> 46

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 46

cagaaatgga tatcaatg 18

<210> 47

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 47

cctgacagaa atggatat 18

<210> 48

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 48

caccctgaca gaaatgga 18

<210> 49

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 49

actcacctg acagaaat 18

<210> 50

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 50

aaaactcacc ctgacaga 18

<210> 51

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 51

tttaaaactc accctgac 18

<210> 52

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 52

aaatttaaaa ctcaccct 18

<210> 53

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 53

aataaattta aaactcac 18

<210> 54

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 54

catgaaataa atttaaaa 18

<210> 55

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 55

tgcacatcatga aataaatt 18

<210> 56

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 56

ttgtttgcat catgaaat 18

<210> 57

<211> 18

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 57
 atatattggtt tgcattcat 18
 <210> 58
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 58
 gttcaatata ttgtttgc 18
 <210> 59
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 59
 ctgttggttca atatattg 18
 <210> 60
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 60
 atgtcctggtt gttcaata 18
 <210> 61
 <211> 18
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 61

agttcatgtc ctgttgtt 18

<210> 62

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 62

gaacaagttc atgtcctg 18

<210> 63

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 63

aacaagaaca agttcatg 18

<210> 64

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 64

cttacaacaa gaacaagt 18

<210> 65

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 65

agccacttac aacaagaa

18

<210> 66

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 66

aattcagcca cttacaac

18

<210> 67

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 67

gataaaattc agccactt

18

<210> 68

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 68

ttactgataa aattcagc

18

<210> 69

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 69

gtgctttact gataaaat 18

<210> 70

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 70

ttgatgtgct ttactgat 18

<210> 71

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 71

tggagaaaga gcggaatc 18

<210> 72

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 72

atggagaaag agcggaat 18

<210> 73

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 73
gatggagaaa gagcggaa 18
<210> 74
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 74
tgatggagaa agagcggaa 18
<210> 75
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 75
actgatggag aaagagcg 18
<210> 76
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 76
aactgatgga gaaagagc 18
<210> 77
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 77

aaactgatgg agaaagag 18

<210> 78

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 78

gaaactgatg gagaaaga 18

<210> 79

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 79

atgaaactga tggagaaa 18

<210> 80

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 80

tatgaaactg atggagaa 18

<210> 81

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 81

ctatgaaact gatggaga 18

<210> 82

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 82

gctatgaaac tgatggag

18

<210> 83

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 83

gggctatgaa actgatgg

18

<210> 84

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 84

agggctatga aactgatg

18

<210> 85

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 85

cagggctatg aaactgat

18

<210> 86

<211> 18

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 86 ccagggtat gaaactga	18
<210> 87	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 87 ctgatggaga aagagcggaa tc	22
<210> 88	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 88 ctgatggaga aagagcggaa	20
<210> 89	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 89 aactgatgga gaaagagcgg aa	22
<210> 90	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 90

aactgatgga gaaagagcgg 20

<210> 91

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 91

gaaactgatg gagaaagagc gg 22

<210> 92

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 92

ggctatgaaa ctgatggaga aa 22

<210> 93

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 93

ggctatgaaa ctgatggaga 20

<210> 94

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 94

agggctatga aactgatgga ga 22

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 95

agggctatga aactgatgga 20

<210> 96

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 96

ccagggctat gaaactgatg ga 22

<210> 97

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 97

ttcttaccga tttaatta 18

<210> 98

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 98

tgcttcttac ccatttaa 18

<210> 99

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 99

taatgcttct taccatt 18

<210> 100

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 100

agataatgct tcttacc 18

<210> 101

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 101

cagataatgc ttcttacc 18

<210> 102

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 102

cccttcagat aatgcttc	18
<210> 103	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 103	
ctactccctt cagataat	18
<210> 104	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 104	
agctcctact cccttcag	18
<210> 105	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 105	
ttcacagctc ctactccc	18
<210> 106	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 106	
taaaattcac agctccta	18

<210> 107
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 107
 aaatctaaaa ttcacagc 18

<210> 108
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 108
 gaataaaatc taaaattc 18

<210> 109
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 109
 gatgggaata aaatctaa 18

<210> 110
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 110
 gctgtgatgg gaataaaa 18

<210> 111

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 111

tagaggctgt gatgggaa 18

<210> 112

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 112

aaagatagag gctgtgat 18

<210> 113

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 113

aaaagaaaga tagaggct 18

<210> 114

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 114

gacctaaaag aaagatag 18

<210> 115

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 115

ataaagacct aaaagaaa 18

<210> 116

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 116

gagatatataa gacctaaa 18

<210> 117

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 117

ggctgtgatg ggaataaa 18

<210> 118

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 118

aggctgtgat gggaataa 18

<210> 119

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 119

gaggctgtga tgggaata

18

<210> 120

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 120

agaggctgtg atgggaat

18

<210> 121

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 121

atagaggctg tgatggga

18

<210> 122

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 122

gatagaggct gtgatggg

18

<210> 123

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 123

agatagaggc tgtgatg 18

<210> 124

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 124

aagatagagg ctgtgatg 18

<210> 125

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 125

tagaggctgt gatgggaata aa 22

<210> 126

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 126

atagaggctg tgatgggaat aa 22

<210> 127

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 127
gatagaggct gtgatgggaa ta 22

<210> 128
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 128
agatagaggc tgtgatggga at 22

<210> 129
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 129
aagatagagg ctgtgatggg aa 22

<210> 130
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 130
gaggctgtga tgggaataaa 20

<210> 131
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 131

agaggctgtg atgggaataa 20

<210> 132

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 132

tagaggctgt gatgggaata 20

<210> 133

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 133

atagaggctg tgatgggaat 20

<210> 134

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 134

gatagaggct gtgatgggaa 20

<210> 135

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 135

agatagaggc tgtgatggga 20

<210> 136
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 136
 aagatagagg ctgtgatggg 20
 <210> 137
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 137
 ctgtgatggg aataaa 16
 <210> 138
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 138
 gctgtgatgg gaataa 16
 <210> 139
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 139
 ggctgtgatg ggaata 16
 <210> 140
 <211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 140

aggctgtgat gggaat

16

<210> 141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 141

gaggctgtga tgggaa

16

<210> 142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 142

agaggctgtg atggga

16

<210> 143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 143

tagaggctgt gatggg

16

<210> 144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 144

atagaggctg tgatgg 16

<210> 145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 145

gatagaggct gtgatg 16

<210> 146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 146

agatagaggc tgtgat 16

<210> 147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 147

aagatagagg ctgtga 16

<210> 148

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 148
aggctgtgat gtgaataa 18
<210> 149
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 149
agaggtgtg atgtgaat 18
<210> 150
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 150
tagaggtgt gatgtgaa 18
<210> 151
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 151
gatagaggct gtgattgg 18
<210> 152
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 152

ggctgtgatg tgaata 16

<210> 153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 153

gaggctgtga tgtgaa 16

<210> 154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 154

tagaggctgt gattgg 16

<210> 155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 155

atgaaactga tggaga 16

<210> 156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 156

ctatgaaact gatgga	16
<210> 157	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 157	
ggctatgaaa ctgatg	16
<210> 158	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 158	
gaaactgatg gaga	14
<210> 159	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 159	
atgaaactga tgga	14
<210> 160	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 160	
ctatgaaact gatg	14

<210> 161

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 161

ggctatgaaa ctga

14

<210> 162

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 162

tagaggctgt gatgggaata aaat

24

<210> 163

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 163

atagaggctg tgatgggaat aaaa

24

<210> 164

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 164

atagaggctg tgatgggaat aaaat

25

<210> 165

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 165

aaagatagag gctgtgatgg gaata 25

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 166

ggctatgaaa ctgatggaga a 21

<210> 167

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 167

ggctatgaaa ctgatggaga aaga 24

<210> 168

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 168

agggctatga aactgatgga gaaag 25

<210> 169

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 169

catttaatta aattatat 18

<210> 170

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 170

ccatttaatt aaattata 18

<210> 171

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 171

cccatttaat taaattat 18

<210> 172

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 172

accatttaa ttaaatta 18

<210> 173

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 173

taccatttta attaatt

18

<210> 174

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 174

ttaccattt aattaat

18

<210> 175

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 175

cttaccatt taattaa

18

<210> 176

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 176

tcttaccat ttaattaa

18

<210> 177

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 177

gatagaggct gtgatgg

17

<210> 178

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 178

ggctgtgaaa ctgatgga

18

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 179

ggctgtgaaa ctgatggaga

20

<210> 180

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 180

gctatgaaac tgatgg

16

<210> 181

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 181

tatgaaactg atgg 14

<210> 182

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 182

gctatgaaac tgat 14

<210> 183

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 183

gctgtgaaac tgatggagaa 20

<210> 184

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 184

gggctgtgaa actgatggag 20

<210> 185

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 185
tgtgaaactg atggagaa 18

<210> 186
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 186
ctgtgaaact gatggaga 18

<210> 187
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 187
gctgtgaaac tgatggag 18

<210> 188
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 188
gggctgtgaa actgatgg 18

<210> 189
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 189

tgaaactgat ggagaa	16
<210> 190	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 190	
gtgaaactga tggaga	16
<210> 191	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 191	
tgtgaaactg atggag	16
<210> 192	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 192	
ctgtgaaact gatgga	16
<210> 193	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 193	
gctgtgaaac tgatgg	16
<210> 194	

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 194

ggctgtgaaa ctgatg

16

<210> 195

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 195

gggctgtgaa actgat

16

<210> 196

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 196

cgggtccagga atgac

15

<210> 197

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 197

ccgggtccagg aatga

15

<210> 198

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 198

cccgggtccag gaatg 15

<210> 199

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 199

tcccgggtcca ggaat 15

<210> 200

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 200

ctcccgggtcc aggaa 15

<210> 201

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 201

gctcccgggtc cagga 15

<210> 202

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 202

ggctcccggt ccagg

15

<210> 203

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 203

cgggagcccc cgtgt

15

<210> 204

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 204

gcgggagccc ccgtg

15

<210> 205

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 205

cgcgaggagcc cccgt

15

<210> 206

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 206

acgcgggagc ccccg

15

<210> 207

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 207

cacgcgggag ccccc

15

<210> 208

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 208

ccacgcggga gcccc

15

<210> 209

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 209

gccacgcggg agccc

15

<210> 210

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 210

ggccacgcgg gagcc 15

<210> 211

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 211

cggccacgcg ggagc 15

<210> 212

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 212

acggccacgc gggag 15

<210> 213

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 213

gacggccacg cggga 15

<210> 214

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 214

agacggccac gcggg	15
<210> 215	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 215	
gctagggagg gatggtta	18
<210> 216	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 216	
tgtaagctag ggagggat	18
<210> 217	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 217	
acagatgtaa gctagga	18
<210> 218	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 218	
aaggaacaga tgtaagct	18

<210> 219
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 219
 caacaaagga acagatgt 18

<210> 220
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 220
 gggtgcaaca aaggaaca 18

<210> 221
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 221
 accaagggtg caacaaag 18

<210> 222
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 222
 gttaaaccaa gggtgcaa 18

<210> 223

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 223

ataatgttaa accaaggg 18

<210> 224

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 224

ggagaataat gttaaacc 18

<210> 225

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 225

ggggaggaga ataatgtt 18

<210> 226

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 226

aaattgggga ggagaata 18

<210> 227

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 227

agaggaaatt ggggagga 18

<210> 228

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 228

ggagaagagg aaattggg 18

<210> 229

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 229

aatgaggaga agaggaaa 18

<210> 230

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 230

ttcacaatga ggagaaga 18

<210> 231

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 231

acgagttcac aatgagga

18

<210> 232

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 232

ctgccacgag ttcacaat

18

<210> 233

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 233

agaccctgcc acgagttc

18

<210> 234

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 234

caagcagacc ctgccacg

18

<210> 235

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 235
 ctcaccaagc agaccctg 18
 <210> 236
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 236
 gagctcacca agcagacc 18
 <210> 237
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 237
 agaatgagct caccaagc 18
 <210> 238
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 238
 gtaagagaat gagctcac 18
 <210> 239
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 239
 ttgttgtaag agaagag 18

<210> 240
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 240
 attgtgtgtt gtaagaga 18

<210> 241
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 241
 cttgaatttg ttgttgta 18

<210> 242
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 242
 atgctcttga attgttg 18

<210> 243
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 243

tcttcatgct cttgaatt	18
<210> 244	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 244	
cttcctcttc atgtctctt	18
<210> 245	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 245	
gcgcgtttcc tcttcatg	18
<210> 246	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 246	
gctctgcgcg cttcctct	18
<210> 247	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 247	
ggccagcggc tctgcgcg	18

<210> 248
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 248
 atattggcca gcggctct 18
 <210> 249
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 249
 gtgctatatt ggccagcg 18
 <210> 250
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 250
 agctcgtgct atattggc 18
 <210> 251
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 251
 ggcatagctc gtgctata 18
 <210> 252
 <211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 252

tggtgggcat agctcgtg

18

<210> 253

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 253

gcttctgttg ggcatagc

18

<210> 254

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 254

cttgcgcttc tgttgggc

18

<210> 255

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 255

caccttgccg ttctgttg

18

<210> 256

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 256

tccatcacct tgcgttc 18

<210> 257

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 257

aaccatccat caccttgc 18

<210> 258

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 258

ccttaaacca tccatcac 18

<210> 259

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 259

agccccctta aaccatcc 18

<210> 260

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 260
tcggtagccc ccttaaac 18
<210> 261
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 261
atgtatcggt agccccct 18
<210> 262
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 262
tgtgaatgta tcggtagc 18
<210> 263
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 263
attagtgtga atgtatcg 18
<210> 264
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 264

ggctgattag tgtgaatg 18

<210> 265

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 265

gaaatggctg attagtgt 18

<210> 266

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 266

tggcagaaat ggctgatt 18

<210> 267

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 267

gatcttggca gaaatggc 18

<210> 268

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 268

gacatgatct tggcagaa	18
<210> 269	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 269	
gaggtgacat gatcttgg	18
<210> 270	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 270	
agattgaggt gacatgat	18
<210> 271	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 271	
tgaacagatt gagtgac	18
<210> 272	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 272	
gtccatgaac agattgag	18

<210> 273

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 273

ttggagtcca tgaacaga 18

<210> 274

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 274

tgtatttgga gtccatga 18

<210> 275

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 275

tttcttgat ttggagtc 18

<210> 276

<211> 7155

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

gtaagtgtaa aagagaattg ttcattgagg tagtcttgaa agatttttta aagtttttac 60

ttctttggaa gatttttaaa tgataacatc tgagaagcaa atacaaaaac atccaagtag 120

agatatcggt actaatctta gtgcaaagta caaggtatta cgtggcagtt ctggaaatat 180

aattgagaag cccatttctt tcacatatgt ccagtgaagc attagtttcg agggttgtcc 240

ccaagaaaga gttgtgtgtg taagtgtgtg gggggagaaa ggctcgttta gacaaggcaa	300
gcggacttct tttctttccc taggacctct catactgtaa tatactcatg cgcattgtga	360
attccaagg agtcaaagca tacagtgttt tcccaaatta tttatcaaca gaacctttt	420
gctcatggaa cgicgtatag ggactagatt tcactttggg gaaactagaa agggaatagg	480
aattgggtta ttaggaaata aatcaattcc ctgatatga tagttaacaa agttatgtat	540
ggggttattt atggtatgtt attttcaaca catattcatt aacaaaatcc atatgaaagt	600
tataggagaa ttgctgaggt agaataacat actttgtttg tatttataat actcatatat	660
ttacctgacg ttttctgagt cttcactttt ttcattcttt tggaattggg aaaataactg	720
attccttgaa agtttttttc taaataatac ctagataata gatttataga aaaaatattg	780
tatgaatgtt ttaacattca tgtaatatgg aacatgtaat ttttatactg gaggttatta	840
tagttttaat acatcaaaga aataatgttt attttgaag cagaaagaag aaataatttc	900
tatgaatagg ttttcatctc tttccttgtt ctccaacttt gaacttttta tattccaaat	960
tttaattata tttcaaaaga ttttttctt ttgcctttta attttatctt ttggagaaaa	1020
atgtatgtca aaatgtatgt acgtgtattt gtcttttgat ttgatctttt ttgacctct	1080
tttgattga cattatttta accaaaggac actcttgatt gttcatgcta ctgggggaaa	1140
aaaaaataag tagaaattag cctaatagtt gtggcttatt ttgagtgaag gccttagccc	1200
ttaaggcaat taaatttact gtggagagaa gagctaactt aatggggaga aggagccttt	1260
gttacaggtg tggtagtgtg gttctttgag tgacaagatt tctgtttgcc agattggtta	1320
ggagaagtct gtgtgtctgc tttctctctt atggcctagg atcactgtgg tgaatgaaaa	1380
acctgtctca gggcctgact cagataattc ccttaaaacc cggctaaggt catagatgaa	1440
taatcagtaa ttgaacagaa gctctgcaat agaaaagaag ccagataatt atttttggaa	1500
atttaattat atttacagat tttattttat acagtagaca tggaattaaa tttattacat	1560
tatgttctaa tttactcttt gcttgttttg atttgcttgt ttgacaatac atgtccttgt	1620
aaactatttc cttttaactt tttctcaatt tatggtgctt attttccca ttaaagactt	1680
accaattttt tttttaacta tttgttacac atactgaatc tagagtgtga attaagctac	1740
tttcattact ggtaagica aattatagca aatgctacta taaaaattta ctatccaaaa	1800
atgtgtctca agccccaact gatggtttca aattctgtta ttaataatat gcagatttgt	1860
gtttgcaaag ctiggctgtt acttgtgatg cttgagaatg atgagtcact cagctaaact	1920
gagtgatatt gagacttgtg tacaaattga tggttgaatg taagcatgca aagagagacc	1980

ttagcttagc agtacccttt ttgaaatcac tctgacatca agtttgaaaa tgtgggcaat	2040
aatcagaggt ggtaaggtag ccaggcttta gctgaatact tttttaactg gttcagtcctg	2100
agggtctgaaa gccccagatt taaacagtat ttagaatttg aagcagtcaa gtattagttt	2160
aatggttgctc aggtttgtaa caaagtttct ggctagactt ctactagaaa tgtaaaagtg	2220
catgtgaatc agcttttttaa aaaagtaata ataattgaaa aacatttcta caactagaac	2280
taaagaaaag atttgtcctt tctaatagga aaacacatct ggagaagtgc tggcaactag	2340
cagaacagtt aggaccattc agaatcaact gaagtgaag tgacggggag ctgaggggaa	2400
cacagatagt ttgacttcag tcagacagaa taaacatgat gaaccgataa cctgtgattc	2460
ccagcctggg gtiactactg gagtttttagg tgcctggaa agttataata ccggtcttca	2520
aaaagtctac agaaagcata gatttcaca taatgctgca caggctaacg aattaatcaa	2580
gtttcttttg tttggcctgg atttatatcc attcagtttg tggacactac tgaattattt	2640
atgtcatgtt gatcaaaagt tctgatatga ttgattaat gaaacattga aaaaaatagt	2700
aaaaccaacc atttttaacc ttactact atcttgaggt atgattgaca tacattaaaa	2760
ccacctctta ataatgctt ctgtttaatc aaaaatttga aaacgtatgt ccactggagg	2820
aaaaagaca tagccctgga tgtgaactga atattactga gactcggaga ccttcagaac	2880
tacctgaaga tgaatcgaag tgctgcctac ttagagaat tggactaatt taatttggga	2940
gtcagcagat tgctgtatat cagtcatcat atataccggt gacaagacca cttagtcat	3000
tccctttttt agattctgta agattattgt gtccagtga aattgatttg caaatgaga	3060
cattttattt tctgtgcttt tgttctatca tgtttctgat tggtcataag catctcacag	3120
aagtaagaaa tatggcgatt cagaaggcaa caagcacatt tataatttat agaaaatatt	3180
tgaaggactt tttcatggcc caaatcatga aaagtagtag tattgtttta agtataatta	3240
ttaaattata atacattaat gttctttctt gcaacatatt actctcattc ttttttttt	3300
ttttttttt tgagacggag tctcactctg tcaccgggt ggaglacagt ggtacgatct	3360
tggccactg caacctctgc ctccgggtt caagcgattc tctgcctca gcctccaag	3420
tagctgggat tacaggctcc tgccaccacg cctagctaatt tttgtattt ttagtagaga	3480
cagggtttca ccaggttggc caggatggtc ttgatctctt gacctcatgg tccgtccacc	3540
tctgcctccc aaagtgttgg gattacaggc gtgagccacc cagcagtcctg attcttaatt	3600
ttatagttta tgtgtacct cccagctga agtatctctt ttttttttc ccgcgtgttt	3660
agtgttcaat catctttata gcatagctca attgtcactt catgaagcct tccataacct	3720

ttgtagctcc attaattata ttcttctgag tgtttaaaac acttgccata tgaaacacta	3780
tttactttgg cttacattct tactatctaa tcggccattt ctgttactaa atctttttct	3840
cagagcacct gggatagctt tgtgtcttag taaaatcagt tgattgattt aactcggtag	3900
agtagaggct gattaaagta aataaatctg gttgatgcca acaaaatttt ggtccctca	3960
atTTTTtGct ctCattacct gcaaattctc cctggccttc atatttgga accattgagg	4020
agaacaaggc tgtaaaagta gttcatgtac ttgatattct gaattggaat taagcagagt	4080
tgcttaagta ggacttgctt ttctgggatt tcttatgcaa caaataatgt agtaactgga	4140
aatccaagtt caagacactg gcagattcga tgtcttttga ggacccttgg cttcatagat	4200
gatgccttct cctatatcc ttacatagca aaaggggcca ggcagctctg gccttttttt	4260
gtaaggccaa taactccaga aacctcatga cctcatcacc tcccaaaggc cccacctctc	4320
aatactatca cattgtgagg ctaggtttca acatatgaat tgtgggagac aaaaattcag	4380
accatagtat aatatttcaa gattacttaa actcttctct accaaactca ttaactttta	4440
ggtttagcaca gtattttcat tgatattttg gtttctggag ttattactaa ttttcttgat	4500
ctgatgttat aattaaaaaa aaacaggact ttgtacgtga aatgagactg agataaggaa	4560
gctgattcag agatggagat ttaaaaaaag agagatgaga gattgagatc tgcagtgtca	4620
aactgacaat agccaggagt caggagatat taagagacta tatcatctgt gattgttaat	4680
gattatttat tgttatttat aaatactact gtattttata tattatatac attgttttaa	4740
aaattatttt tgiaccattt cttgaaagaa aaatgtctaa gcttgggaaa atatttattg	4800
aaaaatgtgg tttgtacatc tgaggagtgt atcttgcaca gtaggtgcat agatttcttc	4860
ctcttctctg tccacatggc cttagcttag aggctgtgtg gccatcactt ggtatttagg	4920
glaagactgg tgcacaaaaa caaagacagg taaccttggg ataagtgtag tatcatgtaa	4980
atagcttttc tatgtctaata tcttgttttc ttctactttt ttcaggaggt caatttcagt	5040
tcatttcaac tatctttaca taatagtgtt ttagtaacag gcatggaagg aaagagacat	5100
gtccctagag tgttttcttg aaatctaata gatgattgga gtatttacca tgcagttgtg	5160
tatatacata agcagtgaat tcgagaggaa tttttaagct gtaaaaaaaaa gcattgtgtg	5220
ccttatagac gcgagtgaga aatgtggaat atggctgac caaagggaat gagttatctc	5280
aattgattaa tcacagtcag ttacagattg aactctttgt tctactcttt gcccccttct	5340
cactattgct cttgactagt ctttaagaaag aaatgtggaa tattttctca cggctttggg	5400
atTTTataaa ttagaatact agtggtatgt aaatacagca ggtacactac tgtataaacc	5460
aacataggaa gccttcttta aagggaattg ttgagaaat ttgaacactt ggataatttg	5520
aataaaggat tTgataaat gatcaaatga aagaaaataa atcaggttac tcttctttct	5580

gcttgataaa gcaataatTT tttttaagg taaaaattat gagaatgatg aggatagtag 5640

ttagcattgt ctttcttga taggtttgtt aatgatcata aaactgattt atttaaagac 5700

atgtcttttt ataactatTT tatactgttg tatctggaaa caaatattga atttcatttg 5760

tcatgtggaa gaaatcaact agttttaacc ttgatttat aataaatcaa ccactttcat 5820

ttattgtcta atactggcaa tgaacacagc ctaatgtatc aaaactaaca gaataaaaat 5880

tctccaagtt atatccagac tttaagacac tttctaatta tataaaataa aatattttgg 5940

gcagtcattt tttaactctg aaactattta aaactcctaa tttagaatat cttataaat 6000

acctttttc ctctttttat ttttataact tggtaaaaat tgagtcattt gttttccag 6060

aacgctgttc ttaacaaaat ggttacctcc ttcattagaa ctttactttt tttaggattt 6120

ctaattaaga aaacattagg cttgtaacat tgcacaaatc tgggtggtctt tcttccacgt 6180

tttttgaggt cgattatcta agaggccatc agttaataaa gctatgcagg aatgacatc 6240

atgccacatg tgaataatct gtattaaaaa ttgtatcaat atactatttt ataattatga 6300

agtggaatga attttagaaa tagaaaaggt gattttttgt gcataggtcc aaactgtgtt 6360

ttgttttcat ttcagaattt cataataact atattgtctc catatcttaa ttgtgttttt 6420

ttatagcact ttgttttagt aatttgtata tgcttggtctg tattctcaga ggctgtttct 6480

atttaatgtt gtcaaacacag ctcataaaaa gtgaaaattc ggtcagacta gttatttgat 6540

attatatatg aaatcaaac aacctgaaac attatctttt aatttaaata aagaacccca 6600

aattttaatc aaatgtatgc aaaggcacat agaatatatg acttaatgta caacctttat 6660

taacttgatg atggaaacct gtctctaggg acctttactt gaataaatga aatatcaaga 6720

aaaaatacta acttaagaat aataatttaa taagtaagta agctattatg atcttcaatc 6780

agtcctgaga gaatcatggt tgagaattag aaaatttaga ccagtaagat caacactgtt 6840

aaaaaaaaa aaaaatcagt attttttctc catatttttt atatatctgg atcattttat 6900

ttagcactta ttattgcact ttccttttca ctttttaaac tatgctgttt tatttttctg 6960

agacatctga ttactgagg aggaaaatgg aatgcggtg cagagcccaa gggtatgacg 7020

gctttaaatg agtttccatt tctgttttaa gttaaccatc cctccctagc ttacatctgt 7080

tcctttgttg cacccttggg ttaacattat tctctctccc aatttctct tctctcatt 7140

gtgaactcgt ggcag 7155

<210> 277

<211> 111

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 277

ggtctgcttg gtgagctcat tctcttaca caacaaattc aagagcatga agaggaagcg 60
cgagagccg ctggccaata tagcagagc tatgcccaac agaagcgcaa g 111

<210> 278

<211> 5409

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

gtgatggatg gtttaagggg gctaccgata cttcacact aatcagccat ttctgccaag 60

atcatgtcac ctcaatctgt tcatggactc caaatacaag aaattaattt gacaaagtga 120
aaatataaaa gatgcatcat ataatatgt aacttttctg gagggttag tataggtaaa 180
gccaaaagaa acaaatcaaa gcagaggaat ttgggttctt gaaaattagg ttgtctgtag 240
ggtcctgtga ttatactta gaacaaaatt aggaatttct gtttatgtgg tccagtatt 300
gagtcacctt aagttttagt gcattctacc tactacttg ctccccaagt ttttatttct 360
aaaatgaaaa gcattgtctg agatgaccag ttactactaa agaataacat ttatttattt 420
gttttagcta aagtataagg acaggaaca ttcataattt ttagaagaa aattattttg 480

acttttgggc aaaagcatgt agttcttata cactttgaca aactcattgc gtacattttt 540
cacattaatc aaagtcagca caaataaatt ttcaccttg accacggagg gtttgaacac 600
tggaatttg atataattct ggttgctaaa gaacaagttc taataaaagc ttaagtgtat 660
accaatatgt ggctgttgg gcaatcagca ggtccgtaaa aatatgattt taatggttag 720
glaatccac aacggagatc ccaagttca tgtttggaag agacttttgg gtcaaagtga 780
aatcagtgtg atgaatttaa aattatactc tgagatcttg aatcagcta attatgttac 840
atcttattag ctgagaaaag ttttgaagtt atatacaaat gctagtcagg aaaaaagatt 900

cagtcagtga attcttgtac attctactat ttaaatcaac caatattata gattatgatt 960
tagtgagta attctgtctg ctaaccttat ctactttgg ggtggttagt acttcagagt 1020
actcaccata gtttcattta tgttttcagc atcacttctt ggtttttctc aattccatgg 1080
ctgtggaatc aattcatatg tatatttagc ttcggtgagc aaaaacatag ctagaaaaag 1140
aaaagaagtg agtttctac ctggttaaat taaagtcgat gtgttaagcc aaggaggact 1200
tcttttgaat ggtacttta caatccctgt tctgtatact gtgaatatat catttaata 1260
gcctaataaa ttggatgctt aggtgagcc acctatactt tagttttgtt atggaaagaa 1320

gggagaggag caagtatgtt cttatatgtt acttagaaat aagaatgtag ctgtagttac 1380

acattgttct taagttttt tcgtaagaca acttgaaatg agtcccatag gcctgctatt 1440
 taacattcta agatagtact taaggtaat gatgagcttt tgaatctgac aattcaagag 1500
 atatccataa tgaatactga ttcatTTTT acattgctga aagctaagt tcattttaag 1560
 cctactttag tagcctttt ttgggcttag agatgttatt cctctttctg atattttattg 1620
 ggttatctgt ttaacccttt tatactctcc ttcccgatt tgtaaattag agactggcaa 1680
 gactttttac cctgagtaga gcaccaaaca tggcttgttt ctgccacac ttagttacc 1740

ttgaggggaa gtaaatggga ctttaaaagc aatttatgct cttttatagt gaaattatcc 1800
 ctcttactat cccgaaagac tgttacctta caatatctc cactccttc cccctgtagt 1860
 tactatagag atgacttttc ggttcttcac tgccataatg atcaaatcc taattcatga 1920
 gatttttattc attccaggca tgtgaggttt acttgatgca taaaaccgca agtactttt 1980
 gttgtttttt aattgtttt tctctcttat ctcttgaaa gtctaagtag atcatcattt 2040
 ttgatgtctt attagtagca actaataaat ttccctgta tctctcagc aaaagaactc 2100
 aagcagagac agaagattag aactaccatt gtagttttg ctctctatgg atatgtcac 2160

atacatagaa atttttacaa tgacctttt atatatgtat ttcagaattt cagaatggcc 2220
 tcaatgcctt aataggaaga aatacttgaa atttttaaat tagggcttgg tttgtgagg 2280
 agctagtaaa ggtttttctc ttccagcttt agcttgtttc tgcggaggat tccgctcttt 2340
 ctccatcagt ttcatagccc tggaattgta gaaaagctct ggtttcaaga ccattgatat 2400
 ccatttctgt cagggtgagt tttaattta ttcatgatg caaacaatat attgaacaac 2460
 aggacatgaa cttgttcttg ttgtaagtgg ctgaatttta tcagtaaagc acatcaaat 2520
 aaaatatacc ccaattgcta gttaagacct agagtgcagc attgaaaata gcttgtgtta 2580

ttctcttaag aaaatatata aaaattatca tctcatcaat ctttaatgtt tgtttataa 2640
 atctaaatgt ttttatattg ttctctagga aatattaggt ctaattttt actttaccac 2700
 cagctgtctt ttattttact cttttttga gacggagttt cgctcttgtt gcttaggcta 2760
 gagtgcagt gcactatctc agctcactgc gacctctgcc tccgggttc aagcgattct 2820
 cctgcctcag tctcccgagt agctgggatt acaggcacat gccactacac caggctaatt 2880
 ttgtatttt agtagagacg gggtttcttc atgttggtca ggctggctc gaactcccga 2940
 cctcagtgta tccgctgcc tccgctccc agagtgtgg gattacagc atgagccacc 3000

gcacctggcc agctgtcttt taatataaca ttatgattaa ttgtgatgtt ccattaaact 3060
 aagcggagag gaaacatgct ggtaaacat gtgtgagtta ttcatgtac cagaaaggca 3120
 aatgatacat ttatcctaa aattcaaatt tataaacatc ttaacacttg tgatcattaa 3180
 atactactaa tctagcatat aaattatatt ttaggcggg gcacggtggc tcacgcctgt 3240

aatcccagca ctttgggagg ctgagggtggg cagatcacga ggtcaggaga tcgagaccat	3300
cctggctaac atggtgaaac cccatctcta ctaaaaatac aaaaaaatt agctgggtgt	3360
gctggcgggc acctgtagtc ccagctactt gggaggctga ggcaggagaa tggcgtgacc	3420
ccaggaggca gagcttccag cctgggcgac tccgtctcaa aaaaaagaa aaaagaaatt	3480
atatttgtaa tattctacta accttatatc attttaactt tttatataac ttttttattt	3540
taccaaatta agttaacctt ttatagccct tggcttatac taaacatcct aacttttttg	3600
tttaattgta ttagttttta agttattgcc ccagatgtca agtaatgttg gattttctat	3660
aataatttag gatataattg atgaagtcag ttagtattta catttaaac taaaacaatt	3720
tatactaata cagttttatc atttcatact aatttagcta cagttggata aatatttaat	3780
ggaacaaagt aaatcaaagt accttttcaa atgaattgga aattaaatcc acataacaat	3840
tttttatgac cacactatta cagtgtgatg gcatgccaaa tgatcataat gtggaattat	3900
gtattttctt attggtttt aagattctgt tctttagttt gtgggctcct ctccaacttg	3960
cttgtctcct cacagtttag ggcactgttt ataattcttg tccatcctgc ataaacacac	4020
acagtcaaaa tgaaaaaag ctctatcag cagatctgtg cttgctgtac agaaatggga	4080
aaacaattga agtttgcat atctttttt taattaccag atcgtttttg gagctattta	4140
ggcatacgct ttaaggaaa aaagaaaaaa agagtgtacc tttgtttct aacaaaggtt	4200
gttatctata ttattgaaat aaaaaattgg ggatagtat gacaaagtat ttagaaatag	4260
gaattaaaat cttaaaataa cttttcatag catggacaag acttattaat gtctacctca	4320
ataagcaaat catttaaaaa tttttcatgt atatttgctg ccatgatgtg ttgtgattgc	4380
ttaaataacc aatgaatgaa gatcaacaag gatttaaatg aagaagaata tggatttaac	4440
tattttctcc tgtgaaataa gtccatattt acaagttttg attttcagaa attagacaat	4500
tatttttaaa ggctgggatg acaacttctg cctcttacca agaagtcaa gcacagttat	4560
gtgaattcat cataaatcac atcattttta ttatatattg tatttataat tgtattgtga	4620
ctactttaaa acctgttata aaataaaatt gttttttaat attttatttt agaattatta	4680
gcattaataa caatttgaag tagtttacac aatacctgtg agttttattt ttgttttata	4740
ttgaaattaa ttttagttgc ttacttggc ttcatgtcta tggatgcatt ctctgtgtta	4800
cgagttagca gatctttcct tggaaactgaa tttaaaagca agcatttggc tccacttaaa	4860
tctctgaaaa tgcaacttgt tctttgcatt tattacataa ttcgctactt atggtacaga	4920
aatggataca atacaaaaat atttccttat aagatacact gtgaccaatg agctttttta	4980
atagctgtaa tcagtaacat gtatttgact tttcaaaaca catttctgga gggatatcag	5040

tgctttatatt ccccaaatat ctgaatccct atgctttagt acaaaacaac ttctgaagaa 5100

tttagtaacc atatgtgttg atctcttggt tttctaacta gtctttcata agaaatgact 5160

agaatagcaa cagggaaatg attgcctttt aagggttttg tttctcaata taaaattttg 5220

gtgaaccatt tttattgata aatacaggta tttttacttt cttaaatacac ttgatttaaa 5280

attactttga ttaaataatgc atataaagtc agttgttttt aactctcaat acttatcaaa 5340

aaaatttaac ttgctgtaca ttctgtataa acctaattct attcaactaa aattatttta 5400

aacatttag 5409

<210> 279

<211> 108

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

cttttagcttg tttctgcgga ggattccgct ctttctccat cagtttcata gccctggaat 60

tgtagaaaag ctctggtttc aagaccattg atatccattt ctgtcagg 108

<210> 280

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 280

tcttgaattt gttgttgt 18

<210> 281

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 281

ctcttgaatt tgttgttg 18

<210> 282

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 282

gctcttgaat ttgttgtt 18

<210> 283

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 283

tgctcttgaa tttgttgt 18

<210> 284

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 284

catgctcttg aatttgtt 18

<210> 285

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 285

tcatgctctt gaatttgt 18

<210> 286

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 286

ttcatgctct tgaatttg

18

<210> 287

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 287

cttcatgctc ttgaattt

18

<210> 288

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 288

tgaatttggt gttgta

16

<210> 289

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 289

ttgaatttgt tgttgt

16

<210> 290

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 290

cttgaatttg ttgttg

16

<210> 291

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 291

tcttgaattt gttgtt

16

<210> 292

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 292

ctcttgaatt tgttgt

16

<210> 293

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 293

gtcttgaat ttgttg

16

<210> 294

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 294

tgctcttgaa tttgtt 16

<210> 295

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 295

atgctcttga atttgt 16

<210> 296

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 296

catgctcttg aatttg 16

<210> 297

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 297

tcatgctctt gaattt 16

<210> 298

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 298	
ttcatgctct tgaatt	16
<210> 299	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 299	
cttcatgctc ttgaat	16
<210> 300	
<211> 308	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 300	
atttcagaat ggcctcaatg ccttaatagg aagaaatact tgaaattttt aaattagggc	60
ttggttttgt gaggagctag taaaggtttt tctctttcag ctttagcttg tttctgcgga	120
ggattccgct ctttctccat cagtttcata gccctggaat tgtagaaaag ctctggtttc	180
aagaccattg atatccattt ctgtcagggt gagttttaaa tttatttcat gatgcaaaca	240
atatattgaa caacaggaca tgaacttggt cttgttgtaa gtggctgaat tttatcagta	300
aagcacat	308
<210> 301	
<211> 258	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 301	
attgagcata aaaatctgct aaagcatttc actgatattt gggttcattt ctacaagtat	60
gagcttcagt ctttaataaca gcaatctgca tttgtaacag gatagcagaa aggagctcat	120
ctgtttggag tccatttttg atggggatcc cactagaggt gagaaacctt cgtagtttcc	180

atatcatgcc aaaatcacgt actactccaa aagcatgtct actatccgta aatatttact 240
gacttgcct tagctgtg 258

<210> 302

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 302

gtatttcaga atttcagaat ggcctcaatg ccttaatagg aagaaatact tgaaattttt 60
aaattagggc ttggttttgt gaggagctag taaaggtttt tctctttcag 110

<210> 303

<211> 151

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 303

gagctagtaa aggtttttct ctttcagctt tagcttggtt ctgcggagga ttccgctctt 60

tctccatcag ttccatagcc ctggaattgt agaaaagctc tggtttcaag accattgata 120

tccatttctg tcagggtgag ttttaaattt a 151

<210> 304

<211> 104

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 304

gtgagtttta aatttatttc atgatgcaaa caatatattg aacaacagga catgaacttg 60

ttcttggtgt aagtggctga attttatcag taaagcacat caaa 104

<210> 305

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 305

aggccattct gaaattct

18

<210> 306

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 306

cattgaggcc attctgaa

18

<210> 307

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 307

taaggcattg aggccatt

18

<210> 308

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 308

cctattaagg cattgagg

18

<210> 309

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 309

ttcttcctat taaggcat

18

<210> 310

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 310

agtatttctt cctattaa

18

<210> 311

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 311

tttcaagtat ttcttct

18

<210> 312

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 312

aaaaatttca agtatttc

18

<210> 313

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 313

aatttaaaaa tttcaagt 18

<210> 314

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 314

gccctaattt aaaaattt 18

<210> 315

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 315

accaagccct aatttaaa 18

<210> 316

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 316

acaaaaccaa gccctaatt 18

<210> 317

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 317
tcctcacaaa accaagcc 18
<210> 318
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 318
ctagctctc acaaaacc 18
<210> 319
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 319
ctttactagc tcctcaca 18
<210> 320
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 320
aaaaccttta ctagctcc 18
<210> 321
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 321

agagaaaaac ctttacta	18
<210> 322	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 322	
ctgaaagaga aaaacctt	18
<210> 323	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 323	
aagctgaaag agaaaaac	18
<210> 324	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 324	
ctaaagctga aagagaaa	18
<210> 325	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 325	
aagctaaagc tgaaagag	18
<210> 326	

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 326

aacaagctaa agctgaaa

18

<210> 327

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 327

agaaacaagc taaagctg

18

<210> 328

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 328

cgcagaaaca agctaaag

18

<210> 329

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 329

tcctcgcgag aaacaagc

18

<210> 330

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 330

cggaatcctc cgcaaaa

18

<210> 331

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 331

aagagcggaa tcctccgc

18

<210> 332

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 332

ggagaaagag cggaatcc

18

<210> 333

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 333

ctgatggaga aagagcgg

18

<210> 334

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 334

tgaaactgat ggagaaag

18

<210> 335

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 335

ggctatgaaa ctgatgga

18

<210> 336

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 336

tccagggcta tgaaactg

18

<210> 337

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 337

acaattccag ggctatga

18

<210> 338

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 338

tttctacaat tccagggc

18

<210> 339

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 339

gagcttttct acaattcc

18

<210> 340

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 340

aaccagagct tttctaca

18

<210> 341

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 341

cttgaaacca gagctttt

18

<210> 342

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 342

atggtcttga aaccagag 18

<210> 343

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 343

tatcaatggt ctgaaac 18

<210> 344

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 344

atggatatca atggtctt 18

<210> 345

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 345

cagaaatgga tatcaatg 18

<210> 346

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 346

cctgacagaa atggatat	18
<210> 347	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 347	
caccctgaca gaaatgga	18
<210> 348	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 348	
actcacctg acagaaat	18
<210> 349	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 349	
aaaactcacc ctgacaga	18
<210> 350	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 350	
tttaaaactc accctgac	18

<210> 351
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 351
 aaatttaaaa ctcaccct 18

<210> 352
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 352
 aataaattta aaactcac 18

<210> 353
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 353
 catgaaataa atttaaaa 18

<210> 354
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 354
 tgcacatga aataaatt 18

<210> 355

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 355
 ttgtttgcat catgaaat 18
 <210> 356
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 356
 atatattggtt tgcattcat 18
 <210> 357
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 357
 gttcaatata ttgtttgc 18
 <210> 358
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 358
 ctgttggttca atatattg 18
 <210> 359
 <211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 359

atgtcctggtt gttcaata 18

<210> 360

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 360

agttcatgtc ctgttggt 18

<210> 361

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 361

gaacaagttc atgtcctg 18

<210> 362

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 362

aacaagaaca agttcatg 18

<210> 363

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 363

cttacaacaa gaacaagt

18

<210> 364

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 364

agccacttac aacaagaa

18

<210> 365

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 365

aattcagcca cttacaac

18

<210> 366

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 366

gataaaattc agccactt

18

<210> 367

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 367

ttactgataa aattcagc 18

<210> 368

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 368

gtgctttact gataaaat 18

<210> 369

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 369

ttgatgtgct ttactgat 18

<210> 370

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 370

tggagaaaga gcggaatc 18

<210> 371

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 371
atggagaaag agcggaat 18

<210> 372
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 372
gatggagaaa gagcggaa 18

<210> 373
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 373
tgatggagaa agagcggaa 18

<210> 374
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 374
actgatggag aaagagcg 18

<210> 375
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 375

aactgatgga gaaagagc	18
<210> 376	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 376	
aaactgatgg agaaagag	18
<210> 377	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 377	
gaaactgatg gagaaaga	18
<210> 378	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 378	
atgaaactga tggagaaa	18
<210> 379	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 379	
tatgaaactg atggagaa	18

<210> 380
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 380
 ctatgaaact gatggaga 18
 <210> 381
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 381
 gctatgaaac tgatggag 18
 <210> 382
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 382
 gggctatgaa actgatgg 18
 <210> 383
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 383
 agggtatga aactgatg 18
 <210> 384
 <211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 384

cagggtatg aaactgat

18

<210> 385

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 385

ccagggtat gaaactga

18

<210> 386

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 386

ctgatggaga aagagcggaa tc

22

<210> 387

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 387

ctgatggaga aagagcggaa

20

<210> 388

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 388

aactgatgga gaaagagcgg aa 22

<210> 389

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 389

aactgatgga gaaagagcgg 20

<210> 390

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 390

gaaactgatg gagaaagagc gg 22

<210> 391

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 391

ggctatgaaa ctgatggaga aa 22

<210> 392

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 392

ggctatgaaa ctgatggaga

20

<210> 393

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 393

agggctatga aactgatgga ga

22

<210> 394

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 394

agggctatga aactgatgga

20

<210> 395

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 395

ccagggctat gaaactgatg ga

22

<210> 396

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 396

ttcttaccca tttaatta 18

<210> 397

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 397

tgcttcttac ccatttaa 18

<210> 398

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 398

taatgcttct taccatt 18

<210> 399

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 399

agataatgct tcttacc 18

<210> 400

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 400

cagataatgc ttcttacc	18
<210> 401	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 401	
cccttcagat aatgcttc	18
<210> 402	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 402	
ctactccctt cagataat	18
<210> 403	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 403	
agctcctact cccttcag	18
<210> 404	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 404	
ttcacagctc ctactccc	18

<210> 405

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 405

taaaattcac agctccta 18

<210> 406

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 406

aaatctaaaa ttcacagc 18

<210> 407

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 407

gaataaaatc taaaattc 18

<210> 408

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 408

gatgggaata aaatctaa 18

<210> 409

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 409

gctgtgatgg gaataaaa 18

<210> 410

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 410

tagaggctgt gatgggaa 18

<210> 411

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 411

aaagatagag gctgtgat 18

<210> 412

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 412

aaaagaaaga tagaggct 18

<210> 413

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 413

gacctaaaag aaagatag 18

<210> 414

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 414

ataaagacct aaaagaaa 18

<210> 415

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 415

gagatataaa gacctaaa 18

<210> 416

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 416

ggctgtgatg ggaataaa 18

<210> 417

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 417

aggctgtgat gggaataa

18

<210> 418

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 418

gaggctgtga tggaata

18

<210> 419

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 419

agaggctgtg atgggaat

18

<210> 420

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 420

atagaggctg tgatggga

18

<210> 421

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 421

gatagaggct gtgatggg

18

<210> 422

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 422

agatagaggc tgtgatgg

18

<210> 423

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 423

aagatagagg ctgtgatg

18

<210> 424

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 424

tagaggctgt gatgggaata aa

22

<210> 425

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 425

atagaggctg tgatgggaat aa 22

<210> 426

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 426

gatagaggct gtgatgggaa ta 22

<210> 427

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 427

agatagaggc tgtgatggga at 22

<210> 428

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 428

aagatagagg ctgtgatggg aa 22

<210> 429

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 429
gaggctgtga tggaataaa 20
<210> 430
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 430
agaggctgtg atggaataa 20
<210> 431
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 431
tagaggctgt gatggaata 20
<210> 432
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 432
atagaggctg tgatggaat 20
<210> 433
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 433

gatagaggct gtgatgggaa	20
<210> 434	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 434	
agatagaggc tgtgatggga	20
<210> 435	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 435	
aagatagagg ctgtgatggg	20
<210> 436	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 436	
ctgtgatggg aataaa	16
<210> 437	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 437	
gctgtgatgg gaataa	16
<210> 438	

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 438

ggctgtgatg ggaata

16

<210> 439

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 439

aggctgtgat gggaaat

16

<210> 440

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 440

gaggctgtga tgggaa

16

<210> 441

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 441

agaggctgtg atggga

16

<210> 442

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 442

tagaggctgt gatggg

16

<210> 443

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 443

atagaggctg tgatgg

16

<210> 444

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 444

gatagaggct gtgatg

16

<210> 445

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 445

agatagaggc tgtgat

16

<210> 446

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 446

aagatagagg ctgtga

16

<210> 447

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 447

aggctgtgat gtgaataa

18

<210> 448

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 448

aggctgtgat gtgaataa

18

<210> 449

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 449

aggctgtgat gtgaataa

18

<210> 450

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 450

agaggctgtg atgtgaat

18

<210> 451

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 451

agaggctgtg atgtgaat

18

<210> 452

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 452

agaggctgtg atgtgaat

18

<210> 453

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 453

tagaggctgt gatgtgaa

18

<210> 454

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 454

tagaggctgt gatgtgaa 18

<210> 455

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 455

tagaggctgt gatgtgaa 18

<210> 456

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 456

gatagaggct gtgattgg 18

<210> 457

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 457

gatagaggct gtgattgg 18

<210> 458

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 458

gatagaggct gtgattgg	18
<210> 459	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 459	
agatagaggc tgtgatgg	18
<210> 460	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 460	
ggctgtgatg tgaata	16
<210> 461	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 461	
ggctgtgatg tgaata	16
<210> 462	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 462	
ggctgtgatg tgaata	16

<210> 463	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 463	
gaggctgtga tgtgaa	16
<210> 464	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 464	
gaggctgtga tgtgaa	16
<210> 465	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 465	
gaggctgtga tgtgaa	16
<210> 466	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 466	
tagaggctgt gattgg	16
<210> 467	

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 467

tagaggctgt gattgg 16

<210> 468

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 468

tagaggctgt gattgg 16

<210> 469

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 469

atagaggctg tgatgg 16

<210> 470

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 470

gatagaggct gtgatg 16

<210> 471

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 471

agatagaggc tgtgat 16

<210> 472

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 472

ggctatgaaa ctgatggaga 20

<210> 473

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 473

ctatgaaact gatggaga 18

<210> 474

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 474

gctatgaaac tgatggag 18

<210> 475

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 475

ggctatgaaa ctgatgga

18

<210> 476

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 476

atgaaactga tggaga

16

<210> 477

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 477

atgaaactga tggaga

16

<210> 478

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 478

ctatgaaact gatgga

16

<210> 479

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 479

ctatgaaact gatgga 16

<210> 480

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 480

ggctatgaaa ctgatg 16

<210> 481

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 481

ggctatgaaa ctgatg 16

<210> 482

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 482

gaaactgatg gaga 14

<210> 483

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 483
atgaaactga tgga 14

<210> 484
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 484
ctatgaaact gatg 14

<210> 485
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 485
ggctatgaaa ctga 14

<210> 486
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 486
tagaggctgt gatgggaata aa 22

<210> 487
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 487

tagaggctgt gatgggaata aaat	24
<210> 488	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 488	
atagaggctg tgatgggaat aa	22
<210> 489	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 489	
atagaggctg tgatgggaat aaaa	24
<210> 490	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 490	
atagaggctg tgatgggaat aaaat	25
<210> 491	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 491	
aaagatagag gctgtgatgg gaata	25

<210> 492	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 492	
ggctatgaaa ctgatggaga a	21
<210> 493	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 493	
ggctatgaaa ctgatggaga aa	22
<210> 494	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 494	
ggctatgaaa ctgatggaga aaga	24
<210> 495	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 495	
agggctatga aactgatgga gaaag	25
<210> 496	
<211> 18	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496

catttaatta aattatat

18

<210> 497

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 497

ccatttaatt aaattata

18

<210> 498

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 498

cccatttaatt taaattat

18

<210> 499

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 499

acccatttaa ttaaatta

18

<210> 500

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 500

taccattta attaaatt

18

<210> 501

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 501

ttaccattt aattaaat

18

<210> 502

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 502

cttaccatt taattaa

18

<210> 503

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 503

tcttaccat ttaattaa

18

<210> 504

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 504

gatagaggct gtgatgg

17

<210> 505

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 505

ggctgtgaaa ctgatgga

18

<210> 506

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 506

ggctgtgaaa ctgatggaga

20

<210> 507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 507

ctatgaaact gatgga

16

<210> 508

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 508

gctatgaaac tgatgg 16

<210> 509

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 509

ggctatgaaa ctgatg 16

<210> 510

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 510

atgaaactga tgga 14

<210> 511

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 511

tatgaaactg atgg 14

<210> 512

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 512

ctatgaaact gatg	14
<210> 513	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 513	
gctatgaaac tgat	14
<210> 514	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 514	
ggctatgaaa ctga	14
<210> 515	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 515	
gctgtgaaac tgatggagaa	20
<210> 516	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 516	
gggctgtgaa actgatggag	20

<210> 517

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 517

tgtgaaactg atggagaa 18

<210> 518

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 518

ctgtgaaact gatggaga 18

<210> 519

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 519

gctgtgaaac tgatggag 18

<210> 520

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 520

gggctgtgaa actgatgg 18

<210> 521

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 521

tgaaactgat ggagaa 16

<210> 522

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 522

gtgaaactga tggaga 16

<210> 523

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 523

tgtgaaactg atggag 16

<210> 524

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 524

ctgtgaaact gatgga 16

<210> 525

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 525

gctgtgaaac tgatgg 16

<210> 526

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 526

ggctgtgaaa ctgatg 16

<210> 527

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 527

gggctgtgaa actgat 16

<210> 528

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 528

cgggtccagga atgac 15

<210> 529

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 529

ccggtccagg aatga

15

<210> 530

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 530

cccgtccag gaatg

15

<210> 531

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 531

tcccggtcca ggaat

15

<210> 532

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 532

ctcccggtcc aggaa

15

<210> 533

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 533

gtctccggtc cagga

15

<210> 534

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 534

ggctcccggt ccagg

15

<210> 535

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 535

cgggagcccc cgtgt

15

<210> 536

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 536

gcgggagccc ccgtg

15

<210> 537

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 537

cgcgggagcc cccgt 15

<210> 538

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 538

acgcgggagc ccccg 15

<210> 539

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 539

cacgcgggag ccccc 15

<210> 540

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 540

ccacgcggga gcccc 15

<210> 541

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 541
gccacgcggg agccc 15

<210> 542
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 542
ggccacgcgg gagcc 15

<210> 543
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 543
cgccacgcg ggagc 15

<210> 544
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 544
acggccacgc gggag 15

<210> 545
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 545

gacggccacg cggga	15
<210> 546	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 546	
agacggccac gcggg	15
<210> 547	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 547	
gctagggagg gatggtta	18
<210> 548	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 548	
tgtaagctag ggagggat	18
<210> 549	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 549	
acagatgtaa gctaggga	18
<210> 550	

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 550

aaggaacaga tgtaagct

18

<210> 551

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 551

caacaaagga acagatgt

18

<210> 552

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 552

gggtgcaaca aaggaaca

18

<210> 553

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 553

accaagggtg caacaaag

18

<210> 554

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 554

gttaaaccac ggtgcaa

18

<210> 555

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 555

ataatgttaa accaagg

18

<210> 556

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 556

ggagaataat gttaaacc

18

<210> 557

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 557

ggggaggaga ataatgtt

18

<210> 558

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 558

aaattgggga ggagaata

18

<210> 559

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 559

agaggaaatt ggggagga

18

<210> 560

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 560

ggagaagagg aaattggg

18

<210> 561

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 561

aatgaggaga agaggaaa

18

<210> 562

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 562

ttcacaatga ggagaaga

18

<210> 563

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 563

acgagttcac aatgagga

18

<210> 564

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 564

ctgccacgag ttcacaat

18

<210> 565

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 565

agaccctgcc acgagttc

18

<210> 566

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 566

caagcagacc ctgccacg 18

<210> 567

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 567

ctcaccaagc agaccctg 18

<210> 568

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 568

gagctcacca agcagacc 18

<210> 569

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 569

agaatgagct caccaagc 18

<210> 570

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 570

gtaagagaat gagctcac	18
<210> 571	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 571	
ttgttgtaag agaatgag	18
<210> 572	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 572	
atttgttggtt gtaagaga	18
<210> 573	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 573	
cttgaatttg ttgttgta	18
<210> 574	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 574	
atgctcttgga atttggtg	18

<210> 575
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 575
 tcttcatgct cttgaatt 18

<210> 576
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 576
 cttcctcttc atgctctt 18

<210> 577
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 577
 gcgcgcttcc tcttcatg 18

<210> 578
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 578
 gctctgcgcg cttcctct 18

<210> 579

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 579

ggccagcggc tctgcgcg 18

<210> 580

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 580

atattggcca gcggctct 18

<210> 581

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 581

gtgctatatt ggccagcg 18

<210> 582

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 582

agctcgtgct atattggc 18

<210> 583

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 583

ggcatagctc gtgctata 18

<210> 584

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 584

tgttgggcat agctcgtg 18

<210> 585

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 585

gcttctgttg ggcatagc 18

<210> 586

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 586

cttgcgcttc tgttgggc 18

<210> 587

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 587

caccttgccg ttctgttg

18

<210> 588

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 588

tccatcacct tgcgcttc

18

<210> 589

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 589

aaccatccat caccttgc

18

<210> 590

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 590

ccttaaacca tccatcac

18

<210> 591

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 591

agccccctta aaccatcc 18

<210> 592

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 592

tcggtagccc ccttaaac 18

<210> 593

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 593

atgtatcggt agccccct 18

<210> 594

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 594

tgtgaatgta tcggtagc 18

<210> 595

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 595
attagtgtga atgtatcg 18

<210> 596
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 596
ggctgattag tgtgaatg 18

<210> 597
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 597
gaaatggctg attagtgt 18

<210> 598
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 598
tggcagaaat ggctgatt 18

<210> 599
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 599

gatcttggca gaaatggc	18
<210> 600	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 600	
gacatgatct tggcagaa	18
<210> 601	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 601	
gaggtgacat gatcttgg	18
<210> 602	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 602	
agattgaggt gacatgat	18
<210> 603	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 603	
tgaacagatt gaggtgac	18

<210> 604	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 604	
gtccatgaac agattgag	18
<210> 605	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 605	
ttggagtcca tgaacaga	18
<210> 606	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 606	
tgtatttgga gtccatga	18
<210> 607	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 607	
tttcttgat ttggagtc	18