



공개특허 10-2020-0015608

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0015608  
(43) 공개일자 2020년02월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C12N 15/113* (2010.01) *A61K 31/712* (2006.01)  
*A61K 31/7125* (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C12N 15/1137* (2013.01)  
*A61K 31/712* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7038723
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월30일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년12월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/064221
- (87) 국제공개번호 WO 2018/220034  
국제공개일자 2018년12월06일
- (30) 우선권주장  
17173964.2 2017년06월01일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자  
산체스 루벤 알바레즈  
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
프만-라 로슈 아게  
이아콘 로베르토  
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
제일특허법인(유)

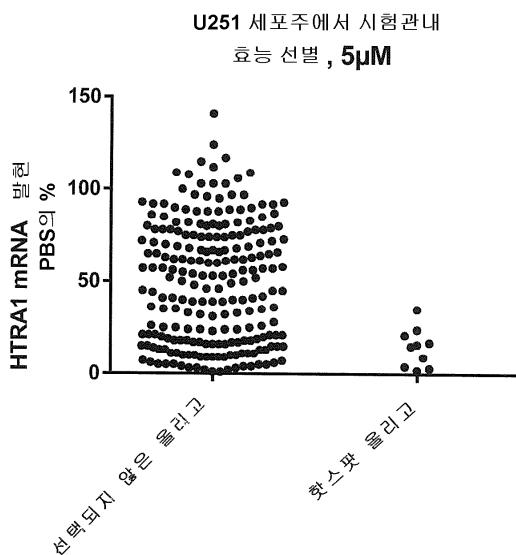
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 HTRA1 발현을 조절하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드

### (57) 요약

본 발명은, HTRA1의 발현의 조절을 야기하는, HTRA1에 상보성인 안티센스 올리고뉴클레오티드(올리고머)에 관한 것이다. HTRA1 발현의 조절은 다양한 질병, 예컨대 황반 변성, 예를 들어 연령-관련 황반 변성에 유익하다.

### 대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/7125* (2013.01)*A61P 27/02* (2018.01)*C12N 2310/11* (2013.01)*C12N 2310/315* (2013.01)

(72) 발명자

**하게도른 폐테르**덴마크 2970 회르스홀름 프램티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스**카클러 주잔네**덴마크 2970 회르스홀름 프램티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스**오토센 쇠렌**덴마크 2970 회르스홀름 프램티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스**트라우스타숀 신드리**덴마크 2970 회르스홀름 프램티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스**후들부슈 하이디 휴**덴마크 2970 회르스홀름 프램티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스**폐테르센 뤼케**덴마크 2970 회르스홀름 프램티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스**베레라 마르코**스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
프만-라 로슈 아케**디에크만 안드레아스**스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
프만-라 로슈 아케

(30) 우선권주장

17209407.0 2017년12월21일

유럽특허청(EPO)(EP)

17209535.8 2017년12월21일

유럽특허청(EPO)(EP)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 식의 올리고뉴클레오티드:

T<sub>s</sub>A<sub>s</sub><sup>m</sup>C<sub>s</sub>T<sub>s</sub>t<sub>s</sub>t<sub>s</sub>a<sub>s</sub>a<sub>s</sub>t<sub>s</sub>a<sub>s</sub>g<sub>s</sub>c<sub>s</sub>T<sub>s</sub><sup>m</sup>C<sub>s</sub>A<sub>s</sub>A(서열번호 86)

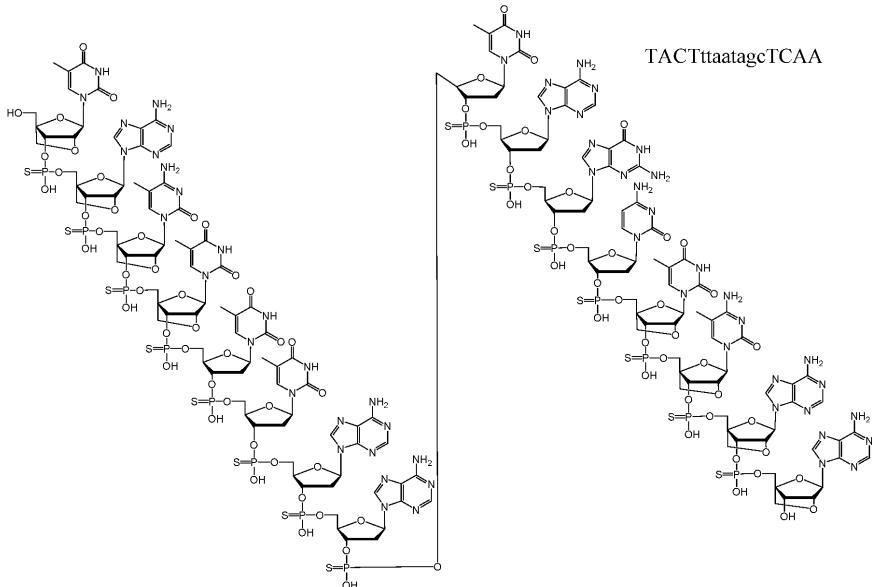
상기 식에서,

대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드이고, 아래첨자 s는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이고, <sup>m</sup>C는 5 메틸 사이토신 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

하기 식의 올리고뉴클레오티드:



#### 청구항 3

제1항 또는 제2항의 올리고뉴클레오티드의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,

칼륨 염인 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

나트륨 염인 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 6

하기 식의 올리고뉴클레오티드 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성

물:

$T_s A_s \overset{\text{m}}{C}_s T_s t_s t_s a_s a_s t_s a_s g_s C_s T_s \overset{\text{m}}{C}_s A_s A$ (서열번호 86)

상기 식에서,

대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드이고, 아래첨자 s는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이고,  $\overset{\text{m}}{C}$ 는 5 메틸 사이토신 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드이다.

### 청구항 7

제6항에 있어서,

약학적으로 허용되는 회석제를 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 8

제7항에 있어서,

약학적으로 허용되는 회석제가 포스페이트 완충된 염수인, 약학 조성물.

### 청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드가 약학적으로 허용되는 염의 형태인, 약학 조성물.

### 청구항 10

제9항에 있어서,

약학적으로 허용되는 염이 나트륨 염인, 약학 조성물.

### 청구항 11

제1항 또는 제2항의 올리고뉴클레오티드 또는 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항의 약학적으로 허용되는 염, 및 상기 올리고뉴클레오티드에 공유결합으로 부착된 하나 이상의 접합체 모이어티를 포함하는 접합체.

### 청구항 12

약제에서 사용하기 위한 제1항 또는 제2항의 올리고뉴클레오티드, 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항의 약학적으로 허용되는 염, 제6항 내지 제10항 중 어느 한 항의 약학 조성물 또는 제11항의 접합체의 용도.

### 청구항 13

황반 변성의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 제1항 또는 제2항의 올리고뉴클레오티드, 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항의 약학적으로 허용되는 염, 제6항 내지 제10항 중 어느 한 항의 약학 조성물 또는 제11항의 접합체의 용도.

### 청구항 14

제13항에 있어서,

습성 AMD, 건성 AMD, 지도모양위축, 중기 dAMD 또는 당뇨병성 망막증의 치료를 위한 것인 용도.

### 청구항 15

제14항에 있어서,

지도모양위축 또는 중기 dAMD의 치료를 위한 것인 용도.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은, HTRA1의 발현의 조절을 야기하는, HTRA1에 상보성인 안티센스 올리고뉴클레오티드(올리고머)에 관한 것이다. HTRA1 발현의 조절은 다양한 질병, 예컨대 황반 변성, 예를 들어 연령-관련 황반 변성에 유익하다.

## 배경 기술

[0002] 세린 프로테아제의 인간 고온 리사이어먼트 A(high temperature requirement A; HTRA) 패밀리는, 프로테아제 및 샤페론(chaperone)의 이중 기능을 조합함으로써 세포와 구간에서 단백질 항상성을 유지하는 데 관련되는 보편적으로 발현된 PDZ-프로테아제이다. HTRA 프로테아제는 세포와 기질의 구성, 세포 증식 및 노화에 관련된다. HTRA 활성의 조절은 뒤시엔느 근육퇴행위축(문헌[Bakay et al. 2002, Neuromuscul. Disord. 12: 125-141]), 관절염, 예컨대 골관절염(문헌[Grau et al. 2006, JBC 281: 6124-6129]), 암, 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병 및 연령-관련 황반 변성, 뿐만 아니라 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하는 여러 질병과 관련된다. 인간 HTRA1은 인슐린-유사 성장 인자(IGF) 결합 도메인을 함유한다. 이는 IGF 이용률 및 세포 성장을 조절하고(문헌 [Zumbrunn and Trueb, 1996, FEBS Letters 398:189-192]) 종양 억제 특성을 나타내는 것으로 제시되었다. HTRA1 발현은 전이성 흑색종에서 하향-조절되고, 이에 따라 흑색종 진행의 정도를 나타낼 수 있다. 전이성 흑색종 세포주에서 HTRA1의 과발현은 시험관내 증식 및 침입을 감소시키고 이종이식 마우스 모델에서 종양 성장을 감소시켰다(문헌[Baldi et al., 2002, Oncogene 21:6684-6688]). 또한, HTRA1 발현은 난소암에서 하향-조절된다. 난소암 세포주에서, HTRA1 과발현은 세포사를 유도하는 반면에, 안티센스 HTRA1 발현은 앵커리지(anchorage)-독립적 성장을 촉진한다(문헌[Chien et al., 2004, Oncogene 23:1636-1644]).

[0003] IGF 경로에 대한 이의 효과에 더하여, HTRA1은 또한 성장 인자의 TGF $\beta$  패밀리에 의한 신호전달을 억제한다(문헌[Oka et al., 2004, Development 131:1041-1053]). HTRA1은 아밀로이드 전구체 단백질(APP)을 절단할 수 있고, HTRA1 억제제는 배양된 세포에서 A $\beta$  웹티드의 축적을 야기한다. 따라서, HTRA1은 또한 알츠하이머병과 관련된다(문헌[Grau et al., 2005, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 102:6021-6026]).

[0004] 또한, HTRA1 상향-조절이 관찰되었고, 뒤시엔느 근육퇴행위축(문헌[Bakay et al. 2002, Neuromuscul. Disord. 12: 125-141]), 골관절염(문헌[Grau et al. 2006, JBC 281: 6124-6129]) 및 AMD(문헌[Fritzsche, et al. Nat Gen 2013 45(4):433-9])에 연관된 것으로 보인다.

[0005] HTRA1 프로모터 영역의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)(rs11200638)은 연령-관련 황반 변성(AMD) 발생의 10배 증가된 위험성과 연관된다. 또한, HTRA1 SNP는 연령-관련 황반 변성(AMD) 발생의 증가된 위험과 연관된 ARMS2 SNP(rs10490924)와의 연쇄 불균형에 있다. 위험성 대립형질은 2 내지 3배 증가된 HTRA1 mRNA 및 단백질 발현에 연관되고, HTRA1은 AMD 환자의 드루젠에 존재한다(문헌[Dewan et al., 2006, Science 314:989-992]; [Yang et al., 2006, Science 314:992-993]). HtrA1의 과발현이 마우스에서 AMD-유사 표현형을 유도함을 확인하였다. hHTRA 유전자 도입된 마우스(문헌[Veierkottn, PlosOne 2011])는 브루크막의 탄력판의 저하를 나타내고 맥락막 혈관 이상(문헌[Jones, PNAS 2011])을 확정하고 폴립모양 맥락막 혈관병(PCV) 병소(문헌[Kumar, IOVS 2014])를 증가시킨다. 추가적으로, 담배 연기에 노출시 결정된 hHTRA1 Tg 마우스에서 브루크막 손상은 CNV를 3배 증가시키는 것으로 보고되었다(문헌[Nakayama, IOVS 2014]).

[0006] 연령-관련 황반 변성(AMD)은 65세 이상의 인간에서 비가역적인 시력 손실의 선두적인 원인이다. AMD의 발병과 함께, 눈의 뒤쪽의 감광성 광수용기 세포, 이를 대사적으로 지지하는 아래에 있는 색소 상피 세포, 및 이것이 제공하는 날카로운 중심시가 점진적으로 손실된다. 연령은 AMD 발병의 주요 위험 인자이다: AMD 발생의 가능성은 55세 이후 3배가 된다. 흡연, 옅은 홍채색, 성별(여성이 보다 큰 위험에 있다), 비만 및 자외선 방사에 반복적인 노출이 또한 AMD의 위험을 증가시킨다. AMD는 진행은 3개의 단계로 정의될 수 있다: 1) 초기, 2) 중기 및 3) 후기 AMD. 후기 AMD의 두가지 형태가 존재한다: 건성 AMD(지도로 양위축(GA)으로도 지칭됨) 및 습성 AMD(삼출성 AMD로도 공지됨). 건성 AMD는 시력 손실을 야기하는 광수용기의 손실 및 망막 색소 상피 세포의 손실을 특징으로 한다. 습성 AMD는 병리학적 맥락막(망막하로도 지칭됨) 혈관신생과 연관된다. 이러한 과정에서 비정상적인 혈관 형성으로부터의 누출은 황반을 손상시키고 시력을 악화시켜, 궁극적으로 맹증을 야기한다. 일부 경우에, 환자는 후기 AMD의 모든 유형과 연관된 병리학을 나타낼 수 있다. 습성 AMD에 대한 치료 전략은 눈내로의 빈번한 주사를 필요로 하고 주로 질병 진행의 지연에 초점을 맞춘다. 현재, 건성 AMD에 대한 이용 가능한 치료는 없다. 따라서, 황반 변성 질환, 예컨대 습성 및 건성 AMD를 치료하는 데 효과적인 약물의 제공을 위한 충족되지 않은 의료적 요구가 존재한다. WO 2008/013893은 HTRA1 유전자 또는 mRNA를 혼성화시키는 안티센스 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는, 연령-관련 황반 변성을 앓는 개체의 치료용 조성물을 주장한다: 안

티센스 분자는 개시되지 않는다.

[0007] WO 2009/006460은 HTRA1을 표적화하는 siRNA, 및 AMD의 치료에서 이의 용도를 제공한다.

### 발명의 내용

[0008] 본 발명은 생체내 또는 시험관내 HTRA1을 조절하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명은 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의해 표적화되어 효과적인 HTRA1 억제를 제공할 수 있는 인간 HTRA1 mRNA(미성숙mRNA(미성숙mRNA)를 포함함)에 존재하는 은성 표적 서열 모티프를 동정하였다. 또한, 본 발명은 HTRA1을 억제할 수 있는 효과적인 안티센스 올리고뉴클레오티드 서열 및 화합물, 및 HTRA1이 지시되는 질병 또는 장애의 치료에서 이들의 용도를 제공한다.

[0009] 본 발명은 포유류 HTRA1 핵산을 표적화하는, 즉, HTRA1 발현을 억제할 수 있고 HTRA1의 기능과 관련된 질병을 치료하거나 예방하는 올리고뉴클레오티드에 관한 것이다. HTRA1을 표적화하는 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다, 즉, 이의 HTRA1 핵산 표적에 상보성이다.

[0010] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 나트륨 염 또는 칼륨 염의 형태일 수 있다.

[0011] 따라서, 본 발명은 포유류 HTRA1 핵산, 예컨대 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 또는 서열번호 4에 90% 이상 상보성이, 예컨대 완전히 상보성이 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 인접 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0012] 추가적 양상에서, 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오티드 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성을 제공한다.

[0013] 본 발명은 HTRA1 핵산, 예컨대 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 또는 서열번호 4로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 90% 이상 상보성이, 예컨대 완전히 상보성이 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 인접 뉴클레오티드 서열을 포함하는 LNA 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예컨대 LNA 캡머 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0014] 본 발명은 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 113에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이다.

[0015] 본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드는 하기 서열번호 113에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다:

5'

GACAGTCAGCATTGTCTCCTCTTAAGTCAGTCATCGTCTTAGTCCAAACTAATGCAGTCG  
ATACAATGCGTAGATAGAAGAACGCCACGGGAGGCCAGGATGGACTGGCGTGTGTTG  
CTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCGGGTGGGTGAGCGCTG  
GCTCTCAAACGGCCGAAGTTCGCTCTTTAGGAATCTCTTGGATTGGAGCACGATGA  
CTCTGAGTTGAGCTATTAAAGTACTTCTTAC 3'.

[0016]

[0017] 서열번호 113의 역 보체는 서열번호 119이다:

GTAAGAAGTACTTAATAGCTCAAACTCAGAGTCATCGTCTCCAAATTCCAAAGAGATTCC  
TAAAAGAGGCCAACTTCGGCCGTTGAGAAGGCCAGCGCTACCCACCCGGGTCTGTG  
ATTGACCTTGGTGCTGACTTGGAGAAAGCACAAACACGACCAGTCCCCTGGCTCC  
CGTGGGGCTTCTTCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTGGACTAAGATGATGACT  
CAGTTAAAGGAGGAGACAAATGCTGACTGTC.

[0018]

[0019] 본 발명은 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 114에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이다.

[0020]

본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 114에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의

뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다:

5'

GACAGTCAGCATTGTCTCCTCCTTAACGTGAGTCATCATCTTAGTCCAACTAATGCAGTCG  
ATACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGGCCAGGATGGGACTGGTCGTGTTGTG  
CTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCGGGTGGGTGAGCGCTG  
GCTTCTCAAACGGCCGAAGTGCCTCTTTAGGAATCTCTTGAATTGGGAGCAGCATGA  
CTCTGAGTTGAGCTATTAAAGTACTTCTTACACATTGC 3'.

[0021]

[0022]

서열번호 114의 역 보체는 서열번호 120이다:

GCAATGTGTAAGAAGTACTTAATAGCTCAAACACTCAGAGTCATCGTGCTCCAAATTCCAAAG  
AGATTCCCTAAAAGAGGCCAACCTCGGCCGTTGAGAAGGCCAGCGCTCACCCACCCGGGGTC  
TCTGTGCATTGACCTTGGGTGCTGACTTGGAGAAAAGCACAACACGACCAGTCCCATCC  
TGGCTCCCGTGGGCTTCTTATCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTGGACTAAGAT  
GATGACTCAGTTAAAGGAGGAGACAAATGCTGACTGTC.

[0023]

[0024]

본 발명은 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 115에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이다.

[0025]

본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 115에 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다:

5'

GACAGTCAGCATTGTCTCCTCCTTAACGTGAGTCATCATCTTAGTCCAACTAATGCAGTCG  
ATACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGGCCAGGATGGGACTGGTCGTGTTGTG  
CTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCGGGTGGGTGAGCGCTG  
GCTTCTCAAACGGCCGAAGTGCCTCTTTAGGAATCTCTTGAATTGGGAGCAGCATGA  
CTCTGAGTTGAGCTATTAAAGT 3'.

[0026]

[0027]

서열번호 115의 역 보체는 서열번호 121이다:

ACTTTAATAGCTCAAACACTCAGAGTCATCGTGCTCCAAATTCCAAAGAGATTCTAAAGAGG  
CAAATTCGGCCGTTGAGAAGGCCAGCGCTCACCCACCCGGGTCTGTGCATTGACCTT  
TGGGTGCTGACTTGGAGAAAAGCACAACACGACCAGTCCCACCTGGCTCCCGTGGGGC  
TTCTTCTATCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTGGACTAAGATGATGACTCAGTAAAG  
GAGGAGACAAATGCTGACTGTC.

[0028]

[0029]

본 발명은 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 116에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이다.

[0030]

본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 116에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다:

5'

CAACTAATGCGAGTCGATAACATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGGCCAGGATGGGA  
CTGGTCGTGTTGCTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCCGG  
GTGGGTGAGCGCTGGCTCTCAAACGGCCGAAGTGCCTCTTTAGGAATCTCTTGAAT  
TGGGAGCACGATGACTCTGAGTTGAGCTATTAAAGTACTTCTTACACATTGC 3'.

[0031]

[0032]

서열번호 116의 역 보체는 서열번호 122이다:

```
GCAATGTGTAAGAAGTACTTTAATAGCTCAAACCTCAGAGTCATCGTGCTCCCAATTCCAAAG  
AGATTCTAAAAGAGGCACCTCGGCCGTTGAGAAGGCCAGCGCTACCCACCCGGGGTC  
TCTGTGCATTGACCTTGGGTGCCTGACTTGGAGAAAAGCACAAACACGACCAGTCCCATCC  
TGGCTCCCGTGGGGCTTCTTCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTG.
```

[0033]

본 발명은 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 117에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이다.

[0035]

본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 117에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다:

5'  
CAACTAATGCAGTCGATAACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGCCAGGATGGGA  
CTGGTCGTGTTGTGCTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCCGG  
GTGGGTGAGCGCTGGCTCTAACGGCCGAAGTTGCCTCTTTAGGAATCTCTTGGAAAT  
TGGGAGCACGATGACTCTGAGTTGAGCTATTAAAGTTACTTCTTAC 3'.

[0036]

서열번호 117의 역 보체는 서열번호 123이다:

```
GTAAGAAGTAACCTTAATAGCTCAAACCTCAGAGTCATCGTGCTCCCAATTCCAAAGAGATTC  
CTAAAAGAGGCACCTCGGCCGTTGAGAAGGCCAGCGCTACCCACCCGGGGTCTCTGTG  
CATTGACCTTGGGTGCTGACTTGGAGAAAAGCACAAACACGACCAGTCCCATCCTGGCTC  
CCGTGGGGCTTCTTCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTG.
```

[0038]

일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열 5' gcaatgtgtaaagt 3' (서열번호 112)의 것이 아니다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열 5' gcaatgtgtaaagt 3'을 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열 5' gcaatgtgtaaagt 3'에 존재하는 10개 이상의 인접 뉴클레오티드를 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 5' GCAatgtgtaaAGT 3'이 아니되, 여기서 대문자는 LNA 뉴클레오시드를 나타내고(베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드가 사용되었다), 모든 LNA 사이토신은 5-메틸 사이토신이고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 위첨자 m이 선행하는 DNA 사이토신은 5-메틸 C-DNA 뉴클레오시드를 나타낸다. 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0040]

본 발명은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나에 존재하는 10개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나에 존재하는 12개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나에 존재하는 14개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나에 존재하는 15 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명은 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 올리고뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 핵염기 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0041]

본 발명은 서열번호 118(5' CTTCTTCTATCTACGCATTG 3')에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 서열번호 118의 역 보체는 서열번호 231이다: CAATGCGTAGATAGAAGAAG.

[0042]

본 발명은 서열번호 231에 대해 상보성인 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0043]

본 발명은 서열번호 67에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의

인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0044] 본 발명은 서열번호 86에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0045] 본 발명은 서열번호 73에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상 또는 18개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0046] 본 발명은 서열번호 186에 대해 상보성인 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0047] 본 발명은 서열번호 205에 대해 상보성인 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0048] 본 발명은 서열번호 192에 대해 상보성인 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상 또는 18개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0049] 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진 올리고뉴클레오티드를 제공한다:

[0050]  $T_s T_s^m C_s t_s a_s t_s c_s t_s a_s^m c_s g_s c_s a_s T_s T_s G$ (서열번호 67, 1),

[0051]  $^m C_s T_s T_s^m C_s t_s t_s c_s t_s a_s t_s c_s t_s a_s^m c_s g_s c_s A_s T$ (서열번호 73, 1), 및

[0052]  $T_s A_s^m C_s T_s t_s t_s a_s a_s t_s a_s g_s c_s T_s^m C_s A_s A$ (서열번호 86, 1)

[0053] 상기 식에서, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드이고, 아래첨자 s는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 나타내고,  $^m C$ 는 5 메틸 사이토신 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고,  $^m c$ 는 5 메틸 사이토신 DNA 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0054] 본 발명은 하기 식의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:

[0055]  $T_s T_s^m C_s t_s a_s t_s c_s t_s a_s^m c_s g_s c_s a_s T_s T_s G$ (서열번호 67, 1)

[0056] 상기 식에서, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드이고, 아래첨자 s는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 나타내고,  $^m C$ 는 5 메틸 사이토신 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고,  $^m c$ 는 5 메틸 사이토신 DNA 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0057] 본 발명은 하기 식의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:

[0058]  $^m C_s T_s T_s^m C_s t_s t_s c_s t_s a_s t_s c_s t_s a_s^m c_s g_s c_s A_s T$ (서열번호 73, 1)

[0059] 상기 식에서, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드이고, 아래첨자 s는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 나타내고,  $^m C$ 는 5 메틸 사이토신 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고,  $^m c$ 는 5 메틸 사이토신 DNA 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0060] 본 발명은 하기 식의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:

[0061]  $T_s A_s^m C_s T_s t_s t_s a_s a_s t_s a_s g_s c_s T_s^m C_s A_s A$ (서열번호 86, 1)

[0062] 상기 식에서, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드이고, 아래첨자 s는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 나타내고,  $^m C$ 는 5 메틸 사이토신 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고,  $^m c$ 는 5 메틸 사이토신 DNA 뉴클레오시드를 나타낸다.

- [0063] 본 발명은 실시예에 제공된 올리고뉴클레오티드를 제공한다.
- [0064] 본 발명은 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드 및 상기 올리고뉴클레오티드에 공유결합으로 부착된 하나 이상의 접합체 모이어티를 포함하는 접합체를 제공한다.
- [0065] 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 접합체의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0066] 추가적 양상에서, 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 접합체 또는 조성물의 효과량을 HTRA1을 발현하는 세포에 투여하는 단계를 포함하는, HTRA1을 발현하는 세포에서 HTRA1 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법을 제공한다.
- [0067] 추가적 양상에서, 본 발명은 치료적 효과량 또는 예방적 효과량의 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 접합체를 HTRA1의 생체내 활성과 연관된 질병, 장애 또는 기능장애를 앓거나 이에 걸리기 쉬운 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, HTRA1의 생체내 활성과 연관된 질병, 장애 또는 기능장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0068] 추가적 양상에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 황반 변성, 및 HTRA1이 관련된 다른 장애의 치료 또는 예방에 사용된다.
- [0069] 본 발명은 뒤시엔느 근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병, 알츠하이머병 및 파킨슨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 접합체를 제공한다.
- [0070] 본 발명은 황반 변성, 예컨대 습성 또는 건성 연령-관련 황반 변성(예를 들어 wAMD, dAMD, 지도모양위축, 초기 AMD, 중기 AMD) 또는 당뇨병성 망막증의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 접합체를 제공한다.
- [0071] 본 발명은 황반 변성, 예컨대 습성 또는 건성 연령-관련 황반 변성(예를 들어 wAMD, dAMD, 지도모양위축, 중기 dAMD) 또는 당뇨병성 망막증의 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 접합체 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0072] 본 발명은 뒤시엔느 근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병, 알츠하이머병 및 파킨슨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 장애의 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 접합체 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0073] 본 발명은 뒤시엔느 근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병, 알츠하이머병 및 파킨슨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 장애를 앓는 개체의 치료 방법을 제공하되, 상기 방법은 효과량의 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 접합체 또는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0074] 본 발명은 안질환, 예컨대 황반 변성, 예컨대 습성 또는 건성 연령-관련 황반 변성(예를 들어 wAMD, dAMD, 지도모양위축, 중기 dAMD) 또는 당뇨병성 망막증을 앓는 개체의 치료 방법을 제공하되, 상기 방법은 효과량의 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 접합체 또는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0075] 본 발명은 안질환, 예컨대 황반 변성, 예컨대 습성 또는 건성 연령-관련 황반 변성(예를 들어 wAMD, dAMD, 지도모양위축, 중기 AMD) 또는 당뇨병성 망막증을 앓는 개체의 치료 방법을 제공하되, 상기 방법은 2개 이상의 투여량의 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안내 주사로 약 10 내지 200  $\mu$ g의 투여량으로 투여하는 단계를 포함하되, 연속적인 투여 사이의 투여량 간격은 4주 이상(즉, 투여량 간격은 4주 이상이다) 또는 1개월 이상(즉, 투여량 간격은 1개월 이상이다)이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0076] 도 1: n=231 HTRA1 LNA 올리고뉴클레오티드의 라이브러리를 U251 세포주에서 5  $\mu$ M에서 선별하였다. 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 qPCR에 의해 측정하고, 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로 나타냈다. 위치 53113과 53384 사이에 위치된 n=10 올리고가 비교적 활성이었다.
- 도 2: n=210 HTRA1 LNA 올리고뉴클레오티드의 라이브러리를 U251 세포주에서 5  $\mu$ M에서 선별하였다. 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 qPCR에 의해 측정하고, 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로 나타냈다. 위치 53113과 53384 사이에 위치된 n=33 올리고가 비교적 활성이었다.
- 도 3: n=305 HTRA1 LNA 올리고뉴클레오티드의 라이브러리를 U251 및 ARPE19 세포주에서 각각 5 및 25  $\mu$ M에서 선별하였다. 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 qPCR에 의해 측정하고, 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로 나타냈다.

위치 53113과 53384 사이에 위치된 n=95 올리고가 나머지와 비교하여 비교적 활성이었다.

도 4: 인간 일차 RPE 세포를 LNA 올리고뉴클레오티드로 10일의 처리시 HTRA1 mRNA 수준의 투여량 반응. 스크램블드(Scrambled)는 Htra1 표적 서열에 관련 있지 않은 스크램블드 서열을 갖는 대조군 올리고이다.

도 5: NHP PK/PD 연구, IVT 투여, 25 μg/눈. A) qPCR에 의해 망막에서 측정된 HTRA1 mRNA 수준. B) 올리고 ELISA에 의해 측정된 망막에서 올리고 함량. C) ISH에 의해 실증된 HTRA1 mRNA 수준. D 및 E) IP-MS에 의해 측정된 망막 및 유리체 각각에서 HTRA1 단백질 수준의 정량화. 점은 개별적 동물에 대한 데이터를 보여준다. 오차 막대는 기술 복제물에 대한 표준 오차를 나타낸다(n=3). F 및 G) 웨스턴 블로트(western blot)에 의해 실증된 망막 및 유리체 각각에서 HTRA1 단백질 수준의 감소.

도 6: 본 발명의 화합물(화합물 번호 67,1). 상기 화합물은 약학 염, 예컨대 나트륨 염 또는 칼륨 염의 형태일 수 있다.

도 7: 본 발명의 화합물(화합물 번호 86,1). 상기 화합물은 약학 염, 예컨대 나트륨 염 또는 칼륨 염의 형태일 수 있다.

도 8: 본 발명의 화합물(화합물 번호 73,1). 상기 화합물은 약학 염, 예컨대 나트륨 염 또는 칼륨 염의 형태일 수 있다.

도 9: 화합물 67,1의 약학 염의 예. M<sup>+</sup>는 적합한 양이온, 전형적으로 양성 금속 이온, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 이온이다. 양이온 대 올리고뉴클레오티드 음이온의 화학양론적 비는 사용되는 양이온의 전하에 좌우될 것이다. 적합하게, 1, 2 또는 3의 양전하를 갖는 양이온(M<sup>+</sup>, M<sup>++</sup> 또는 M<sup>+++</sup>)이 사용될 수 있다. 예시의 목적을 위해, 이가 양이온(예컨대 Ca<sup>2+</sup>)과 비교하여, 2배 많은 단일 + 하전된 양이온(일가)(예컨대 Na<sup>+</sup> 또는 K<sup>+</sup>)이 필요하다.

도 10: 화합물 86,1의 약학 염의 예. 양이온 M<sup>+</sup>에 대한 설명에 대해 도 9의 도면 범례를 참조한다.

도 11: 화합물 73,1의 약학 염의 예. 양이온 M<sup>+</sup>에 대한 설명에 대해 도 9의 도면 범례를 참조한다.

도 12a: 화합물 번호 15,3 및 17을 시노몰구스 원숭이에게 유리체내 투여하고, 안방수(aqueous humor) 샘플을 주사 후 제3일, 제8일, 제15일 및 제22일에 수집하였다. 희석하지 않은 샘플의 단백질을 폐기 수(Peggy Sue) 장치(프로틴 심플(Protein Simple))를 사용하여 모세관 전기영동에 의해 분석하였다. HTRA1을 주문 제작한 다클론 토끼 항혈청을 사용하여 검출하였다. 동물 번호 J60154(비히클), J60158(화합물 번호 15,3) 및 J60162(화합물 번호 17)의 데이터가 제공된다.

도 12b: 신호 강도를 정제된 재조합(S328A 돌연변이체) HTRA1 단백질(오리진(Origene), #TP700208)에 대해 비교하여 정량화하였다. 검량선을 본 도면에 나타냈다.

도 12c 내지 12e: 상부 패널: 개별적 동물의 계산된 HTRA1 안방수 농도를 주사 후 시간에 대해 플로팅하였다. 하부 패널: 각각의 시점에서 비히클 군에 대한 평균 HTRA1 농도를 결정하고 처리된 동물의 상응하는 상대 농도를 계산하였다. 뚫린 원: 개별적 값, 막힌 원: 제22일의 군 평균 % HTRA1 감소를 나타냈다.

도 13: HTRA1 전사체를 표적화하는 다양한 LNA 분자로 처리된 시노몰구스 원숭이의 안방수(청색 다이아몬드) 또는 망막(적색 사각형)에서 HTRA1 단백질 수준에 대해 플로팅된 HTRA1 mRNA. 값을 PBS 대조군에 대해 정규화된 평균으로서 나타냈다.

도 14: HTRA1 전사체를 표적화하는 다양한 LNA 분자로 처리된 시노몰구스 원숭이의 안방수의 HTRA1 단백질과 (A) 망막의 HTRA1 단백질 및 (B) 망막의 HTRA1 mRNA의 상관관계. 값을 PBS 대조군에 대해 정규화된 평균으로서 나타냈다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077]

<정의>

[0078]

올리고뉴클레오티드

[0079]

본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오티드"는 2개 이상의 공유결합으로 연결된 뉴클레오시드를 포함하는 분자로

서 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 이러한 공유결합으로 연결된 뉴클레오시드는 또한 핵산 분자 또는 올리고머로서 지칭될 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 고상 화학 합성 후에 정제에 의해 실험실에서 통상적으로 제조된다. 올리고뉴클레오티드의 서열을 언급하는 경우, 공유결합으로 연결된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 핵염기 모이어티 또는 이의 변형의 서열 또는 순서를 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 인공적이고 화학적으로 합성되고 전형적으로 정제되거나 단리된다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

#### [0080] 안티센스 올리고뉴클레오티드

본원에 사용된 용어 "안티센스 올리고뉴클레오티드"는 표적 핵산, 특히 표적 핵산 상의 인접 서열에 혼성화함으로써 표적 유전자의 발현을 조절할 수 있는 올리고뉴클레오티드로서 정의된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 본질적으로 이중가닥이 아니고, 이에 따라 siRNA가 아니다. 바람직하게는, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 단일가닥이다.

#### [0082] 인접 뉴클레오티드 영역

용어 "인접 뉴클레오티드 영역"은 표적 핵산에 상보성인 올리고뉴클레오티드의 영역을 지칭한다. 이러한 용어는 본원에서 용어 "인접 뉴클레오티드 서열", "인접 핵염기 서열" 또는 "올리고뉴클레오티드 모티프 서열"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 뉴클레오티드는 인접 뉴클레오티드 영역에 존재한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하고, 추가의 뉴클레오티드, 예를 들어 작용기를 인접 뉴클레오티드 서열에 부착하는 데 사용될 수 있는 뉴클레오티드 연결기 영역을 임의적으로 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 연결기 영역은 표적 핵산에 상보성이지 않거나 상보성이지 않거나 상보성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오티드 영역의 뉴클레오티드 사이에 존재하는 뉴클레오시드간 연결기는 모두 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오티드 영역은 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

#### [0084] 뉴클레오티드

뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 및 폴리뉴클레오티드의 빌딩 블록이고, 본 발명의 목적을 위하여 천연 발생 및 비-천연 발생 뉴클레오티드를 둘 다 포함한다. 천연적으로, 뉴클레오티드, 예컨대 DNA 및 RNA 뉴클레오티드는 리보스 당 모이어티, 핵염기 모이어티 및 하나 이상의 포스페이트 기(뉴클레오시드에는 부재함)를 포함한다. 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드는 또한 "단위체" 또는 "단량체"와 상호교환적으로 지칭될 수 있다.

#### [0086] 변형된 뉴클레오시드

본원에 사용된 용어 "변형된 뉴클레오시드" 또는 "뉴클레오시드 변형"은, 당 모이어티 또는 (핵)염기 모이어티의 하나 이상의 변형을 도입함으로써, 등가의 DNA 또는 RNA 뉴클레오시드와 비교하여 변형된 뉴클레오시드를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 용어 "변형된 뉴클레오시드"는 또한 본원에서 용어 "뉴클레오시드 유사체", 변형된 "단위체" 또는 변형된 "단량체"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

#### [0088] 변형된 뉴클레오시드간 연결기

용어 "변형된 뉴클레오시드간 연결기"는 2개의 뉴클레오시드를 함께 공유결합으로 커플링시키는, 포스포다이에스터(PO) 연결기 이외의 연결기로서, 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 갖는 뉴클레오티드는 또한 "변형된 뉴클레오티드"로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기와 비교하여, 올리고뉴클레오티드의 뉴클레아제 내성을 증가시킨다. 천연 발생 올리고뉴클레오티드의 경우, 뉴클레오시드간 연결기는 인근 뉴클레오시드 사이에 포스포다이에스터 결합을 생산하는 포스페이트 기를 포함한다. 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 생체내 사용을 위해 올리고뉴클레오티드를 안정화시키는 데 특히 유용하고, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 중 DNA 또는 RNA 뉴클레오시드의 영역에서, 예를 들어 변형된 뉴클레오시드의 영역뿐만 아니라 캡머 올리고뉴클레오티드의 캡 영역 내에서 뉴클레아제 절단에 대해 보호하는 역할을 할 수 있다.

한 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 천연 포스포다이에스터로부터, 예를 들어 뉴클레아제 공격에 대해 더욱 내성인 연결기로 변형된 하나 이상의 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 뉴클레아제 내성은 혈청 중 올리고뉴클레오티드를 항온처리함으로써 또는 뉴클레아제 내성 검정(예컨대, 뱀 독액 포스포다이에스터라제(SVPL))((둘 다 당분야에 널리 공지됨)을 사용함으로써 측정될 수 있다. 올리고뉴클레오티드의 뉴클레아제 내성을 강화시킬

수 있는 뉴클레오시드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오시드간 연결기로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 서열의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 변형된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 비-뉴클레오티드 작용기, 예컨대 접합체에 연결하는 뉴클레오시드가 포스포다이에스터일 수 있음이 인정될 것이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 서열의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0091] 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드간 연결기는 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 RNaseH 모집과 상용성이 고, 예를 들어 포스포로티오에이트이다.

[0092] 일부 실시양태에서, 뉴클레오시드간 연결기는 황(S)을 포함한다(예컨대, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기).

[0093] 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기는 뉴클레아제 내성, 이로운 약동학 및 제조 용이성에 기인하여 특히 유용하다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 서열의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트이다.

#### 핵염기

[0095] 용어 "핵염기"는 핵산 혼성화에서 수소결합을 형성하는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드에 존재하는 푸린(예컨대, 아데닌 및 구아닌) 및 피리미딘(예컨대, 우라실, 티민 및 사이토신) 모이어티를 포함한다. 본 발명에 있어서, 용어 "핵염기"는 또한 천연 발생 핵염기와 상이할 수 있지만 핵산 혼성화 동안 작용성인 변형된 핵염기를 포함한다. 이러한 맥락에서, "핵염기"는 천연 발생 핵염기, 예컨대 아데닌, 구아닌, 사이토신, 티미딘, 우라실, 잔틴 및 하이포잔틴, 및 비-천연 발생 변이체를 둘 다 지칭한다. 이러한 변이체는, 예를 들어 문헌[Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055] 및 문헌[Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1]에 기술되어 있다.

[0096] 일부 실시양태에서, 핵염기 모이어티는 푸린 또는 피리미딘을 변형된 푸린 또는 피리미딘, 예컨대 치환된 푸린 또는 치환된 피리미딘, 예컨대 이소사이토신, 슈도이소사이토신, 5-메틸-사이토신, 5-티오졸로-사이토신, 5-프로핀일-사이토신, 5-프로핀일-우라실, 5-브로모-우라실, 5-티아졸로-우라실, 2'-티오-우라실, 2'-티오-티민, 이노신, 다이아미노푸린, 6-아미노푸린, 2-아미노푸린, 2,6-다이아미노푸린 및 2-클로로-6-아미노푸린으로부터 선택되는 핵염기로 바꿈으로써 변형된다.

[0097] 핵염기 모이어티는 각각의 상응하는 핵염기에 대한 문자 부호, 예컨대 A, T, G, C 또는 U로 표시될 수 있고, 이 때 각각의 문자는 임의적으로 균등한 기능의 변형된 핵염기를 포함한다. 예를 들어, 예시적인 올리고뉴클레오티드에서, 핵염기 모이어티는 A, T, G, C 및 5-메틸-사이토신으로부터 선택된다. 임의적으로, LNA 캡머의 경우, 5-메틸-사이토신 LNA 뉴클레오시드가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 5'cg3' 모티프의 사이토신 핵염기는 5-메틸 사이토신이다.

#### 변형된 올리고뉴클레오티드

[0099] 용어 "변형된 올리고뉴클레오티드"는 하나 이상의 당-변형된 뉴클레오시드 및/또는 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 기술한다. 용어 "키메라" 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드를 갖는 올리고뉴클레오티드를 기술하기 위해 문헌에서 사용되는 용어이다.

#### 상보성

[0101] 용어 "상보성"은 뉴클레오시드/뉴클레오티드의 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기-대합을 위한 자격을 기술한다. 왓슨-크릭 염기 쌍은 구아닌(G)-사이토신(C) 및 아데닌(A)-티민(T)/우라실(U)이다. 올리고뉴클레오티드가 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오시드를 포함할 수 있고, 예를 들어 5-메틸 사이토신이 종종 사이토신 대신에 사용되고, 상기 용어 "상보성"은 비-변형된 핵염기와 변형된 핵염기 사이의 왓슨-크릭 염기-대합을 포괄함이 이해될 것이다(예를 들어, 문헌[Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055] 및 문헌[Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1] 참고).

[0102] 본원에 사용된 용어 "% 상보성"은 소정 위치에서, 별개의 핵산 분자(예컨대, 표적 핵산)의 소정 위치의 인접 뉴클레오티드 서열에 상보성인(즉, 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오티드) 내의 인접 뉴클레오티드 영역 또는 서열의 %인 뉴클레오티드의 수를 지칭한다. %는 2개의 서열 사이에 쌍을 형성하는 정렬된 염기의 수를 세고, 올리고뉴클레오티드 내의 뉴클레오티드의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 계산

된다. 이러한 비교에서, 정렬(염기 쌍을 형성)되지 않는 핵염기/뉴클레오티드는 미스매치(mismatch)로 지칭된다.

[0103] 2개의 서열 사이의 상보성을 언급할 때, 상보성의 결정은 2개의 서열 중 짧은 것의 길이, 예컨대 인접 뉴클레오티드 영역 또는 서열의 길이에 걸쳐 측정되는 것으로 이해될 것이다.

[0104] 용어 "완전히 상보성"은 100% 상보성을 지칭한다. 미스매치의 % 값 또는 표시의 부재 하에, 상보성은 완전한 상보성을 지칭한다.

## 동일성

[0106] 본원에 사용되는 용어 "동일성"은 소정 위치에서, 개별적인 핵산 분자(예를 들어 표적 핵산)의 소정 위치에서 인접 서열에 동일한(즉, 상보성인 뉴클레오사이드를 갖는 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는 이들의 능력의 면에서) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오티드)의 인접 뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드(예를 들어 올리고뉴클레오티드)의 수(%)를 지칭한다. %는 동일성은, 2개의 서열 사이에 동정된 정렬된 염기의 수를 세고(캡을 포함함), 올리고뉴클레오티드 내 뉴클레오티드의 총 수로 나누고 100을 곱하여 계산된다. % 동일성 = (매치 x 100)/정렬된 영역의 길이(캡을 포함함).

[0107] 올리고뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역의 동일성을 결정할 때, 동일성은 인접 뉴클레오티드 영역의 길이에 걸쳐 계산된다. 올리고뉴클레오티드의 전체 인접 뉴클레오티드 서열이 인접 뉴클레오티드 영역인 실시양태에서, 동일성은 이에 따라 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열의 길이에 걸쳐 계산된다. 이와 관련하여, 인접 뉴클레오티드 영역은 기준 핵산 서열의 영역에 동일할 수 있거나, 일부 실시양태에서 전체 기준 핵산과 동일할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 기준 서열에 대해 100%의 동일성을 갖는 서열은 동일한 것으로 지칭된다.

[0108] 예를 들어, 기준 서열은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0109] 그러나, 올리고뉴클레오티드가 인접 뉴클레오티드 영역, 예를 들어 영역 D' 또는 D''를 플랭킹하는 추가적 뉴클레오티드를 포함하는 경우, 동일성을 결정할 때 이들 추가적 플랭킹 뉴클레오티드를 무시할 수 있다. 일부 실시양태에서, 동일성은 전체 올리고뉴클레오티드 서열에 걸쳐 계산될 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 동일한 10개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 동일한 12개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 동일한 13개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 동일한 14개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 동일한 15개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다.

[0115] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 동일한 16개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 113 내지 118 또는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드로 이루어지거나 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 전체 인접 서열은 서열번호의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드로 이루어지거나 이를 포함한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접 서열은 서열번호 119의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드로 이루어지거나 이를 포함한다.

- [0118] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접 서열은 서열번호 120의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접 서열은 서열번호 121의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접 서열은 서열번호 122의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접 서열은 서열번호 123의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0122] 본 발명은 서열번호 118(' CTTCTTCTATCTACGCATTG 3')에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상 또는 18개 이상의 인접 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공한다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 67에 동일한 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 73에 동일한 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 86에 동일한 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0126] 본 발명은 11 내지 30개의 뉴클레오티드 길이, 예컨대 12 내지 20개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 올리고뉴클레오티드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 동일한 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0127] 본 발명은 인접 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 서열은 기준 서열의 10개 이상의 인접 뉴클레오티드에 걸쳐 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 서열에 동일하다.
- [0128] 본 발명은 인접 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 서열은 기준 서열의 12개 이상의 인접 뉴클레오티드에 걸쳐 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 서열에 동일하다.
- [0129] 본 발명은 인접 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 서열은 기준 서열의 14개 이상의 인접 뉴클레오티드에 걸쳐 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 서열에 동일하다.
- [0130] 본 발명은 인접 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오티드 서열은 기준 서열의 길이에 걸쳐 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 서열에 동일하다.
- [0131] **혼성화**
- [0132] 본원에 사용된 용어 "혼성화함" 또는 "혼성화하다"는 대향하는 가닥 상의 염기 쌍 사이에 수소결합을 형성하고 이에 의해 듀플렉스를 형성하는 2개의 핵산 가닥(예컨대, 올리고뉴클레오티드 및 표적 핵산)으로 이해되어야 한다. 2개의 핵산 가닥 사이의 결합의 친화도는 혼성화의 강도이다. 이것은 종종 올리고뉴클레오티드의 절반이 표적 핵산과 듀플렉싱된 온도로서 정의되는 용융 온도( $T_m$ )에 의하여 기술된다. 생리학적 조건에서  $T_m$ 은 친화도에 엄격히 비례하지는 않는다(문헌[Mergny and Lacroix, 2003, Oligonucleotides 13:515-537]). 표준 상태 갑스(Gibbs) 자유 에너지  $\Delta G^\circ$  는 결합 친화도의 더욱 정확한 표현이고,  $\Delta G^\circ = -RT\ln(K_d)$ ( $d$ 때,  $R$ 은 기체 상수이고,  $T$ 는 절대 온도임)에 의해 반응의 해리 상수( $K_d$ )와 관련된다. 따라서, 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사

이의 반응의 매우 낮은  $\Delta G^\circ$  는 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이의 강한 혼성화를 반영한다.  $\Delta G^\circ$  는 수성 농도가 1 M이고, pH가 7이고, 온도가 37°C인 반응과 연관된 에너지이다. 표적 핵산으로의 올리고뉴클레오티드의 혼성화는 자발적인 반응이고, 자발적인 반응의 경우,  $\Delta G^\circ$  는 0 미만이다.  $\Delta G^\circ$  는, 예를 들어, 문헌[Hansen et al., 1965, Chem. Comm. 36-38] 및 문헌[Holdgate et al., 2005, Drug Discov Today]에 기술된 등온 적정 열량계(ITC) 방법을 사용함으로써 실험적으로 측정될 수 있다. 당업자는 시판 중인 장비가  $\Delta G^\circ$  측정에 이용가능함을 알 것이다.  $\Delta G^\circ$  는 또한 문헌[Sugimoto et al., 1995, Biochemistry 34:11211-11216] 및 문헌[McTigue et al., 2004, Biochemistry 43:5388-5405]에 기술된 대략적으로 유도된 열역학 파라미터를 사용하는 문헌[SantaLucia, 1998, Proc Natl Acad Sci USA. 95: 1460-1465]에 기술된 최근접 이웃 모델(nearest neighbor model)을 사용함으로써, 수치적으로 추정될 수 있다. 혼성화에 의해 의도된 핵산 표적을 조절할 가능성을 갖기 위하여, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드에 대해 -10 kcal 미만의 추정된  $\Delta G^\circ$  값을 갖는 표적 핵산에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 혼성화의 정도 또는 강도는 표준 상태 갑스 자유 에너지  $\Delta G^\circ$ 에 의해 측정된다. 올리고뉴클레오티드는 8 내지 30개의 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드에 대해 -10 kcal 미만, 예컨대 -15 kcal 미만, 예컨대 -20 kcal 미만, 예컨대 -25 kcal 미만의 추정된  $\Delta G^\circ$  값을 갖는 표적 핵산에 혼성화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 -10 내지 -60 kcal, 예컨대 -12 내지 -40 kcal, 예컨대 -15 내지 -30 kcal 또는 -16 내지 -27 kcal, 예컨대 -18 내지 -25 kcal의 추정된  $\Delta G^\circ$  값을 갖는 표적 핵산에 혼성화한다.

#### [0133] 표적 서열

올리고뉴클레오티드는 표적 핵산 분자의 하위-서열에 상보성이거나 이로 혼성화되는 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "표적 서열"은 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역 또는 서열에 상보성이 있는 핵염기 서열을 포함하는 표적 핵산에 존재하는 뉴클레오티드의 서열을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표적 서열은 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역 또는 서열에 상보성이 있는 표적 핵산 상의 영역으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 표적 서열은 단일 올리고뉴클레오티드의 상보성 서열보다 길고, 예를 들어 다수의 본 발명의 올리고뉴클레오티드에 의해 표적화될 수 있는 표적 핵산의 바람직한 영역을 나타낼 수 있다.

[0135] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산, 예컨대 표적 서열에 상보성이 있는 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다.

[0136] 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산 분자에 존재하는 표적 서열에 상보성이거나 이로 혼성화되는 10개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다. 인접 뉴클레오티드 서열(및, 이에 따라 표적 서열)은 10개 이상의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22개의 인접 뉴클레오티드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 표적 서열은 서열번호 113, 114, 115, 116, 117 및 118로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 내에 존재한다.

#### [0138] 표적 세포

본원에 사용된 용어 "표적 세포"는 표적 핵산을 발현하는 세포를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 생체내 또는 시험관내의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 포유류 세포, 예컨대 영장류 세포, 예컨대 원숭이 세포 또는 인간 세포이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 망막 세포, 예컨대 망막 색소 상피(PRE) 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 RPE 세포, 양극 세포, 아마크린 세포, 내피 세포, 신경절 세포 및 소교 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 시험관내 평가를 위해, 표적 세포는 일차 세포 또는 주화 세포주, 예컨대 U251 또는 ARPE19일 수 있다.

#### [0140] 표적 핵산

[0141] 본 발명에 따라서, 표적 핵산은 포유류 HTRA1을 암호화하고, 예를 들어 유전자, RNA, mRNA 및 미성숙 mRNA, 성숙 mRNA 또는 cDNA 서열일 수 있는 핵산이다. 따라서, 표적은 HTRA1 표적 핵산으로서 지칭될 수 있다.

[0142] 적합하게는, 표적 핵산은 HTRA1 단백질, 특히 포유류 HTRA1, 예컨대 인간 HTRA1을 암호화한다(예를 들어, 인간 및 래트 HTRA1에 대한 mRNA 및 미성숙 mRNA 서열을 제공하는 표 1 및 2 참고).

[0143] 일부 실시양태에서, 표적 핵산은 서열번호 1, 2, 3 및 4 또는 이의 천연 발생 변이체(예컨대, 포유류 HTRA1 단백질을 암호화하는 서열)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0144] 표적 세포는 HTRA1 표적 핵산을 발현하는 세포이다. 바람직한 실시양태에서, 표적 핵산은 HTRA1 mRNA, 예컨대

HTRA1 미성숙 mRNA 또는 HTRA1 성숙 mRNA이다. HTRA1 mRNA의 poly A 테일은 전형적으로 안티센스 올리고뉴클레오티드 표적화에 대해 무시된다.

[0145] 연구 또는 진단에서 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 사용하는 경우, 표적 핵산은 cDNA, 또는 DNA 또는 RNA로부터 유도된 합성 핵산일 수 있다.

[0146] 표적 서열은 표적 핵산의 하위-서열일 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 인접 뉴클레오티드 영역은 HTRA1 하위-서열, 예컨대 서열번호 113, 114, 115, 116, 117 또는 231로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 완전히 상보성이거나 이에 대해 단지 1 또는 2개의 미스매치를 포함한다.

[0147] 표적 서열은 표적 핵산의 하위-서열일 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 인접 뉴클레오티드 영역은 HTRA1 하위-서열, 예컨대 서열번호 124 내지 230으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 완전히 상보성이거나 이에 대해 단지 1 또는 2개의 미스매치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 인접 뉴클레오티드 영역은 HTRA1 하위-서열 서열번호 231에 대해 완전히 상보성이거나 이에 대해 단지 1 또는 2개의 미스매치를 포함한다.

[0148] 표적 서열 또는 이의 하위-서열에 대한 상보성은 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역의 길이에 걸쳐 측정된다.

[0149] 생체내 또는 시험관내 적용의 경우, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 HTRA1 표적 핵산을 발현하는 세포에서 HTRA1 표적 핵산의 발현을 억제할 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 핵염기의 인접 서열은 전형적으로 1 또는 2개의 미스매치를 임의적으로 제외하고, 올리고뉴클레오티드를 임의적인 작용기, 예컨대 접합체, 또는 다른 비-상보성 종결 뉴클레오티드(예컨대, 영역 D')에 연결할 수 있는 뉴클레오티드 기반 연결기 영역을 임의적으로 제외하면서 올리고뉴클레오티드의 길이에 따라 측정된 바와 같이, HTRA1 표적 핵산에 상보성이다. 표적 핵산은, 일부 실시양태에서, RNA 또는 DNA, 예컨대 메신저 RNA, 예컨대 성숙 mRNA 또는 미성숙 mRNA일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 핵산은 포유류 HTRA1 단백질, 예컨대 인간 HTRA1, 예컨대 인간 HTRA1 미성숙 mRNA 서열, 예컨대 서열번호 1로 개시된 서열(NM\_002775.4, GI: 190014575)을 암호화하는 RNA 또는 DNA이다. 예시적인 표적 핵산에 대한 추가 정보는 표 1 및 2에 제공된다.

## 표 1

인간 및 시노 HTRA1에 대한 계놈 및 어셈블리 정보

종	Chr.	가닥	계놈 좌표		어셈블리	mRNA에 대한 NCBI 기준 서열 <sup>*</sup> 수탁 번호
			개시	종결		
인간	10	fwd	122461525	122514908	GRCh38.p2 release 107	NM_002775.4
시노	9	fwd	121764994	121817518	Macaca_fascicularis_5.0	NC_022280.1 <sup>**</sup>

Fwd = 정방향 가닥. 계놈 좌표는 미성숙 mRNA 서열(계놈 서열)을 제공한다. NCBI 기준은 mRNA 서열(cDNA 서열)을 제공한다.

\*미국 국립 생물 정보 센터(The National Center for Biotechnology Information) 기준 서열 데이터 베이스는 계놈, 전사체 및 단백질을 비롯한 포괄적이고 통합되고 중복되지 않고 주석이 잘 달린 기준 서열의 집합이다. 이는 웹사이트[www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq]에서 호스팅된다.

\*\*NCBI 기준 서열에서, 위치 126 내지 위치 227의 100개의 뉴클레오티드의 스트레치가 존재하고, 이의 동일성은 알려져 있지 않다. 서열번호 3 및 4에서, 상기 스트레치는 이러한 영역에서 인간 및 마카카 물라타(*Macaca mulatta*) HTRA1 미성숙 mRNA 서열 모두에서 나타나는 뉴클레오티드에 의해 대체되었다.

## 표 2

인간 및 시노 HTRA1에 대한 서열 세부사항

종	RNA 유형	길이 (nt)	서열번호
인간	mRNA	2138	1
인간	미성숙 mRNA	53384	2
시노	mRNA	2123	3
시노	미성숙 mRNA	52575	4

## [0152] 천연 발생 변이체

용어 "천연 발생 변이체"는 표적 핵산과 동일한 유전자 자리로부터 유래하지만, 예를 들어, 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈의 다양성을 야기하는 유전자 코드의 퇴화에 기인하여, 또는 미성숙 mRNA의 대체적인 스플라이싱(splicing), 또는 다형태, 예컨대 단일 뉴클레오티드 다형태, 및 대립형질 변이체의 존재에 기인하여 상이할 수 있는 HTRA1 유전자 또는 전사체의 변이체를 지칭한다. 따라서, 올리고뉴클레오티드에 대한 충분한 상보성 서열의 존재에 근거하여, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산 및 이의 천연 발생 변이체를 표적화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 천연 발생 변이체는 포유류 HTRA1 표적 핵산, 예컨대 서열번호 1, 2, 3 또는 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 핵산에 대해 95% 이상, 예컨대 98% 이상 또는 99% 이상의 상동성을 가진다.

## [0154] 발현의 조절

본원에 사용된 용어 "발현의 조절"은 올리고뉴클레오티드의 투여 전의 HTRA1의 양과 비교될 때 HTRA1의 양을 변화시키는 올리고뉴클레오티드 능력에 대한 전반적인 용어로서 이해되어야 한다. 다르게는, 발현의 조절은 본 발명의 올리고뉴클레오티드가 투여되지 않은 대조군 실험을 참고하여 결정될 수 있다. 조절의 하나의 유형은, 예컨대 mRNA의 분해 또는 전사의 봉쇄에 의해, HTRA1의 발현을 억제하거나 하향-조절하거나 감소시키거나 저해시키거나 제거하거나 중단시키거나 차단시키거나 예방하거나 줄이거나 저하시키거나 회피하거나 종결하는 올리고뉴클레오티드의 능력이다. 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 HTRA1의 발현을 억제하거나 하향-조절하거나 감소시키거나 저해시키거나 제거하거나 중단시키거나 차단시키거나 예방하거나 줄이거나 저하시키거나 회피하거나 종결할 수 있다.

## [0156] 고친화도 변형된 뉴클레오시드

고친화도 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어 용융 온도( $T_m$ )에 의해 측정시, 올리고뉴클레오티드 내로 혼입될 때, 상보성 표적에 대한 올리고뉴클레오티드의 친화도를 강화시키는 변형된 뉴클레오티드이다. 본 발명의 고친화도 변형된 뉴클레오시드는 바람직하게는 변형된 뉴클레오시드 당 +0.5 내지 +12°C, 더욱 바람직하게는 +1.5 내지 +10°C, 가장 바람직하게는 +3 내지 +8°C의 용융 온도 증가를 야기한다. 수많은 고친화도 변형된 뉴클레오시드가 당분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 많은 2' 치환된 뉴클레오시드 및 잠금 핵산(LNA)을 포함한다(예컨대, 문헌[Freier & Altman; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443] 및 문헌[Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213] 참고).

## [0158] 당 변형

본 발명의 올리고머는 DNA 및 RNA에서 발견되는 리보스 당 모이어티와 비교시, 변형된 당 모이어티, 즉, 당 모이어티의 변형을 갖는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

리보스 당 모이어티의 변형을 갖는 수많은 뉴클레오시드는 주로 올리고뉴클레오티드의 특정 특성, 예컨대 친화도 및/또는 뉴클레아제 내성을 개선할 목적으로 제조되었다.

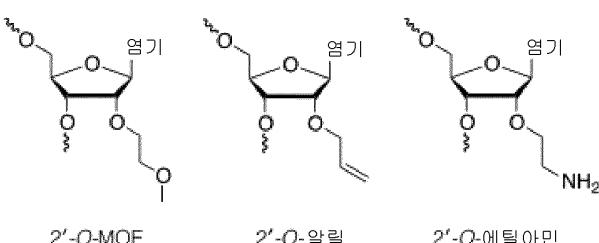
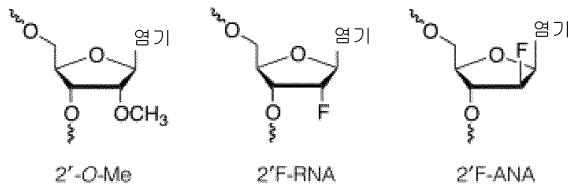
이러한 변형은, 예컨대, 핵소스 고리(HNA), 리보스 고리 상의 C2와 C4 탄소 사이에 바이라디칼 가교를 전형적으로 갖는 이환형 고리(LNA), 또는 C2와 C3 탄소 사이에 결합이 전형적으로 결핍된 연결되지 않은 리보스 고리(예컨대, UNA)에 의한 치환에 의해, 리보스 고리 구조가 변형된 것들을 포함한다. 다른 당 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어, 바이사이클로핵소스 핵산(국제 공개공보 제2011/017521호) 또는 삼환형 핵산(국제 공개공보 제2013/154798호)을 포함한다. 변형된 뉴클레오시드는 또한, 예를 들어 펩티드 핵산(PNA) 또는 모폴리노 핵산의 경우, 당 모이어티가 비-당 모이어티로 대체되는 뉴클레오시드를 포함한다.

당 변형은 또한 리보스 고리 상의 치환기를 수소 이외의 기, 또는 DNA 및 RNA 뉴클레오시드에서 천연 발견되는 2'-OH 기로 변경함으로써 제조된 변형을 포함한다. 치환기는, 예를 들어 2', 3', 4' 또는 5' 위치에서 도입될 수 있다. 변형된 당 모이어티를 갖는 뉴클레오시드는 또한 2' 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 치환된 뉴클레오시드를 포함한다. 실제로, 2' 치환된 뉴클레오시드를 개발하는 데 많은 초점이 맞춰졌고, 올리고뉴클레오티드 내로 혼입될 때, 강화된 뉴클레오시드 내성 및 강화된 친화도를 갖는 수많은 2' 치환된 뉴클레오시드가 발견되었다.

## [0163] 2' 변형된 뉴클레오시드

2' 당 변형된 뉴클레오시드는 2' 위치에서 H 또는 -OH 이외의 치환기를 갖거나(2' 치환된 뉴클레오시드) 2' 연

결된 바이라디칼을 포함하는 뉴클레오시드이고, 2' 치환된 뉴클레오시드 및 LNA(2'-4' 바이라디칼 가교된) 뉴클레오시드를 포함한다. 예를 들어, 2' 변형된 당은 강화된 결합 친화도 및/또는 증가된 뉴클레아제 내성을 올리고뉴클레오티드에 제공할 수 있다. 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드의 예는 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA(MOE), 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-RNA 및 2'-F-ANA 뉴클레오시드이다. 추가 예의 경우, 문헌[Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443], 문헌[Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213], 및 문헌[Deleavy and Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937]을 참고한다. 일부 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드가 하기 제시된다:



[0165]

#### 잠금 핵산 뉴클레오시드(LNA)

[0167]

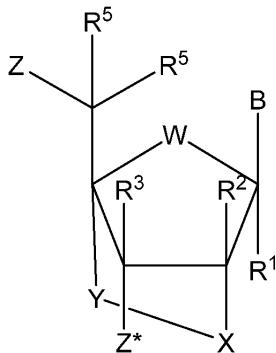
LNA 뉴클레오시드는 뉴클레오티드의 리보스 당 고리의 C2'와 C4' 사이에 연결기(바이라디칼 또는 가교로서 지칭됨)를 포함하는 변형된 뉴클레오시드이다. 이러한 뉴클레오시드는 또한 문헌에서 가교된 핵산 또는 이환형 핵산(BNA)으로 지칭된다.

[0168]

일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고머의 변형된 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오시드는 하기 화학식 I 또는 II의 일반적인 구조를 가진다:

[0169]

[화학식 I]

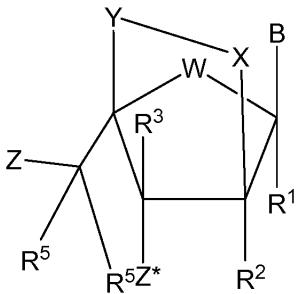


베타 -D

[0170]

[0171]

[화학식 II]



알파-L

[0172]

[0173]

상기 식에서,

[0174]

W는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^a)-$ ,  $-C(R^aR^b)-$ 로부터 선택되고, 예컨대, 일부 실시양태에서  $-O-$ 이고;

[0175]

B는 핵염기 모이어티이고;

[0176]

Z는 인근 뉴클레오시드에 대한 뉴클레오시드간 연결기, 또는 5'-말단 기이고;

[0177]

 $Z^*$ 는 인근 뉴클레오시드에 대한 뉴클레오시드간 연결기 또는 3'-말단 기이고;

[0178]

X는  $-C(R^aR^b)-$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)-$ ,  $-C(R^a)=N-$ ,  $-O-$ ,  $-Si(R^a)_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^a)-$  및  $>C=Z$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고(일부 실시양태에서, X는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $NH-$ ,  $NR^aR^b$ ,  $-CH_2-$ ,  $CR^aR^b$ ,  $-C(=CH_2)-$  및  $-C(=CR^aR^b)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X는  $-O-$ 이다),

[0179]

Y는  $-C(R^aR^b)-$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)-$ ,  $-C(R^a)=N-$ ,  $-O-$ ,  $-Si(R^a)_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^a)-$  및  $>C=Z$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 기하거나(일부 실시양태에서, Y는  $-CH_2-$ ,  $-C(R^aR^b)-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(R^aR^b)C(R^aR^b)C(R^aR^b)-$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)-$  및  $-C(R^a)=N-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y는  $-CH_2-$ ,  $-CHR^a-$ ,  $-CHCH_3-$  및  $CR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다),

[0180]

 $-X-Y-$ 는 함께 2가 연결기(또한 라디칼로 지칭됨)이거나,  $-C(R^aR^b)-$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)-$ ,  $-C(R^a)=N-$ ,  $-O-$ ,  $-Si(R^a)_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^a)-$  및  $>C=Z$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기/원자로 이루어진 2가 연결기이고(일부 실시양태에서,  $-X-Y-$ 는  $-X-CH_2-$ ,  $-X-CR^aR^b-$ ,  $-X-CHR^a-$ ,  $-X-C(HCH_3)-$ ,  $-O-Y-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-O-CHCH_3-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-O-CH(CH_3CH_3)-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $OCH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2OCH_2-$ ,  $-O-NCH_2-$ ,  $-C(=CH_2)-CH_2-$ ,  $-NR^a-CH_2-$ ,  $N-CH_2-$ ,  $-S-CR^aR^b-$  및  $-S-CHR^a-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이다. 일부 실시양태에서,  $-X-Y-$ 는  $-O-CH_2-$  또는  $-O-CH(CH_3)-$ 이다. 이때 Z는  $-O-$ ,  $-S-$  및  $-N(R^a)-$ 로부터 선택된다);

[0181]

 $R^a$ , 및 존재하는 경우  $R^b$ 는 각각 수소, 임의적으로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의적으로 치환된  $C_{2-6}$ -알켄일, 임의적으로 치환된  $C_{2-6}$ -알킬일, 하이드록시, 임의적으로 치환된  $C_{1-6}$ -알콕시,  $C_{2-6}$ -알콕시알킬,  $C_{2-6}$ -알켄일옥시, 카복시,  $C_{1-6}$ -알콕시카보닐,  $C_{1-6}$ -알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시-카보닐, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로아릴카보닐, 아미노, 모노- 및 다이( $C_{1-6}$ -알킬)아미노, 카바모일, 모노- 및 다이( $C_{1-6}$ -알킬)-아미노카보닐, 아미노- $C_{1-6}$ -알킬-아미노카보닐, 모노- 및 다이( $C_{1-6}$ -알킬)아미노- $C_{1-6}$ -알킬-아미노카보닐,  $C_{1-6}$ -알킬-카보닐아미노, 카브아미도,  $C_{1-6}$ -알카노일옥시, 설포노,  $C_{1-6}$ -알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설파닐,  $C_{1-6}$ -알킬티오 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤�테로아릴은 임의적으로 치환될

수 있고, 2개의 같은자리 치환기  $R^a$  및  $R^b$ 는 함께 임의적으로 치환된 메틸렌( $=CH_2$ )을 나타낼 수 있고, 모든 키랄 중심에 대하여, 비대칭 기는 R 또는 S 배향으로 발견될 수 있고;

[0182]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 수소, 임의적으로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의적으로 치환된  $C_{2-6}$ -알켄일, 임의적으로 치환된  $C_{2-6}$ -알킨일, 하이드록시,  $C_{1-6}$ -알콕시,  $C_{2-6}$ -알콕시알킬,  $C_{2-6}$ -알켄일옥시, 카복시,  $C_{1-6}$ -알콕시카보닐,  $C_{1-6}$ -알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤�테로아릴옥시-카보닐, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로아릴카보닐, 아미노, 모노- 및 다이( $C_{1-6}$ -알킬)아미노, 카바모일, 모노- 및 다이( $C_{1-6}$ -알킬)-아미노카보닐, 아미노- $C_{1-6}$ -알킬-아미노카보닐, 모노- 및 다이( $C_{1-6}$ -알킬)아미노- $C_{1-6}$ -알킬-아미노카보닐,  $C_{1-6}$ -알킬-카보닐아미노, 카브아미도,  $C_{1-6}$ -알카노일옥시, 설포노,  $C_{1-6}$ -알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설파닐,  $C_{1-6}$ -알킬티오 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤�테로아릴은 임의적으로 치환될 수 있고, 2개의 같은자리 치환기는 함께 옥소, 티오옥소, 이미노 또는 임의적으로 치환된 메틸렌을 나타낼 수 있다.

[0183] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸, 및 수소로부터 독립적으로 선택된다.

[0184] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다.

[0185] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 모두 수소이고,  $R^5$  또는  $R^{5*}$ 는 또한 수소이고,  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 나머지 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다.

[0186] 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는 수소 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 존재하는 경우,  $R^b$ 는 수소 또는 메틸이다.

[0187] 일부 실시양태에서,  $R^a$  및  $R^b$  중 하나 또는 둘 다는 수소이다.

[0188] 일부 실시양태에서,  $R^a$  및  $R^b$  중 하나는 수소이고, 다른 하나는 수소가 아니다.

[0189] 일부 실시양태에서,  $R^a$  및  $R^b$  중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 수소이다.

[0190] 일부 실시양태에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 둘 다 메틸이다.

[0191] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CH_2-\circ$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제99/014226호, 국제 공개공보 제00/66604호, 국제 공개공보 제98/039352호 및 국제 공개공보 제2004/046160호(모두 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있고, 베타-D-옥시 LNA 및 알파-1-옥시 LNA 뉴클레오시드로서 공지된 것들을 포함한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-S-CH_2-\circ$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제99/014226호 및 국제 공개공보 제2004/046160호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0193] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-NH-CH_2-\circ$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 아미노 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제99/014226호 및 국제 공개공보 제2004/046160호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0194] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CH_2-CH_2-$  또는  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-\circ$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제00/047599호 및 문헌[Morita et al., Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12 73-76](본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있고, 2'-O-4'C-에틸렌 가교 핵산(ENA)으로 통상적으로 공지된 것들을 포함한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CH_2-\circ$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  모두 및  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 하나는 수소이고,  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 5' 치환된 LNA

뉴클레오시드는 국제 공개공보 제2007/134181호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.

- [0196] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CR^aR^b-$ 이고, 이때  $R^a$  및  $R^b$  중 하나 또는 둘 다는 수소가 아닌 것, 예컨대 메틸이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  모두 및  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 하나는 수소이고,  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 비스 변형된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제2010/077578호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는 2가 연결기  $-O-CH(CH_2OCH_3)-(2' O-메톡시에틸 이환형 핵산$ , 문헌[Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81])을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는 2가 연결기  $-O-CH(CH_2CH_3)-(2' O-에틸 이환형 핵산$ , 문헌[Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81])을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CHR^a-$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제10/036698호 및 국제 공개공보 제07/090071호(둘 다 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CH(CH_2OCH_3)-$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 당분야에서 환형 MOE(cMOE)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제07/090071호에 개시되어 있다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는 2가 연결기  $-O-CH(CH_3)-$ 을 나타낸다( $R-$  또는  $S-$ 배열). 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는 함께 2가 연결기  $-O-CH_2-O-CH_2-$ 를 나타낸다(문헌[Seth et al., 2010, J. Org. Chem.]). 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CH(CH_3)-$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 6' 메틸 LNA 뉴클레오시드는 당분야에서 cET 뉴클레오시드로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제07/090071호(베타-D) 및 국제 공개공보 제2010/036698호(알파-L)(둘 다 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시된 바와 같이, (S)cET 또는 (R)cET 입체 이성질체일 수 있다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CR^aR^b-$ 이고, 이때  $R^a$  및  $R^b$ 는 모두 수소가 아니고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 둘 다 메틸이다. 이러한 6' 다이-치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제2009/006478호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-S-CHR^a-$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제11/156202호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 6' 치환된 티오 LNA 실시양태에서,  $R^a$ 는 메틸이다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-C(=CH_2)-C(R^aR^b)-$ , 예컨대  $-C(=CH_2)-CH_2-$  또는  $-C(=CH_2)-CH(CH_3)-$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 비닐 카보 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제08/154401호 및 국제 공개공보 제09/067647호(둘 다 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-N(-OR^a)-$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 N 치환된 LNA로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제2008/150729호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는 함께 2가 연결기  $-O-NR^a-CH_3-$ 을 나타낸다(문헌[Seth et al., 2010, J. Org. Chem.]). 일부 실시양태에서, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-N(R^a)-$ 이고,  $W$ 는 0이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다.
- [0204] 일부 실시양태에서,  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 하나 또는 둘 다는 수소이고, 치환되는 경우,  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 다른 하나는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 모두 수소일 수 있고, 바이라디칼  $-X-Y-$ 는  $-O-CH_2-$

및  $-O-C(HCR^a)-$ , 예컨대  $-O-C(HCH_3)-$ 으로부터 선택될 수 있다.

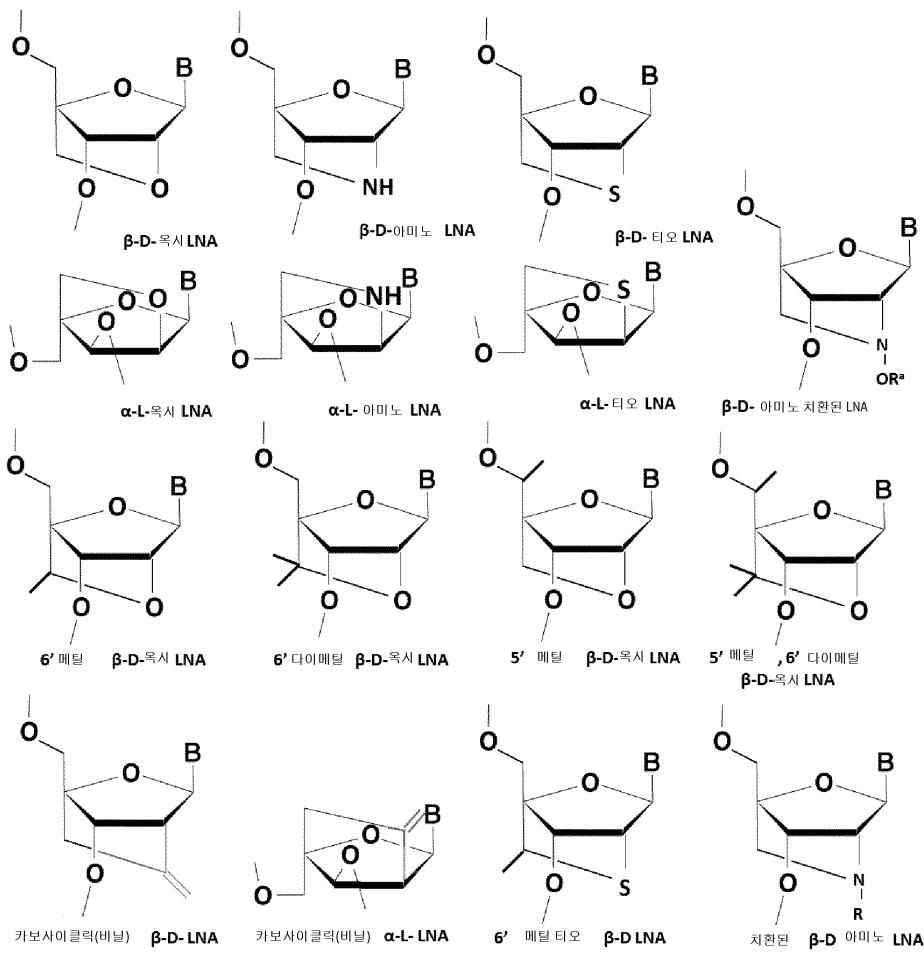
[0205] 일부 실시양태에서, 바이라디칼은  $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , 예컨대  $CH_2-O-CH_2-\circlearrowright$ 이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 형태적으로 제한된 뉴클레오티드(CRN)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제2013/036868호(본원에 참고로서 흔입됨)에 개시되어 있다.

[0206] 일부 실시양태에서, 바이라디칼은  $-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , 예컨대  $O-CH_2-O-CH_2-\circlearrowright$ 이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 COC 뉴클레오티드로 공지되어 있고, 문헌[Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238](본원에 참고로서 흔입됨)에 개시되어 있다.

[0207] 달리 지시되지 않는 한, LNA 뉴클레오시드가 베타-D 또는 알파-L 입체 이성질형일 수 있음이 인정될 것이다.

[0208] LNA 뉴클레오시드의 예는 하기 도식 1에 지시된다.

[도식 1]



[0210]

[0211] 상기 예에 예시된 바와 같이, 본 발명의 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 중 LNA 뉴클레오시드는 베타-D-옥시-LNA 뉴클레오시드이다.

[0212] **뉴클레아제 매개된 분해**

[0213] 뉴클레아제 매개된 분해는 상보성 뉴클레오티드 서열과 듀플렉스를 형성할 때, 상보성 뉴클레오티드 서열의 분해를 매개할 수 있는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 뉴클레아제 매개된 분해를 통해 작용할 수 있고, 여기서 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 뉴클레아제, 특히 엔도뉴클레아제, 바람직하게는 엔도리보뉴클레아제(RNase), 예컨대 RNase H를 모집할 수 있다. 뉴클레아제 매개된 기전을 통해 작동하는 올리고뉴클레오티드 디자인의 예는 전형적으로 5 또는 6개 이상의 DNA 뉴클레오시드의 영역을 포함하고 친화도 강화 뉴클레오시드, 예를 들어 캡머, 헤드머 및 테일머에 의해 한 측면 또는 양 측면 상에 접하는 올리고뉴클레오티드이다.

#### [0215] RNase H 활성 및 모집

[0216] 안티센스 올리고뉴클레오티드의 RNase H 활성은 상보성 RNA 분자와의 듀플렉스에서 RNase H를 모집하는 이의 능력을 지칭한다. 국제 공개공보 제01/23613호는 RNase H를 모집하는 능력을 측정하는 데 사용될 수 있는 RNase H 활성을 측정하기 위한 시험관내 방법을 제공한다. 전형적으로, 상보성 표적 핵산 서열과 함께 제공될 때, 시험되는 변형된 올리고뉴클레오티드와 동일한 염기 서열을 갖지만, 올리고뉴클레오티드 내의 모든 단량체 사이에 포스포로티오에이트 연결기를 갖는 DNA 단량체만을 함유하는 올리고뉴클레오티드를 사용하고, 국제 공개공보 제01/23613호(본원에 참고에 의해 혼입됨)의 실시예 91 내지 95에 제공된 방법을 사용하여 측정된 초기 속도의 5% 이상, 예컨대 10% 이상 또는 20% 초과의 초기 속도(pmole/L/분으로 측정됨)를 가진다면, 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 모집할 수 있는 것으로 간주된다.

#### [0217] 캡머

[0218] 본원에 사용된 용어 "캡머"는 하나 이상의 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 영역에 의해 5' 및 3' 측면(플랭크 또는 왕)에 위치하는 RNase H 모집 올리고뉴클레오티드의 영역(캡)을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 다양한 캡머 디자인이 본원에 기술되어 있다. 헤드머 및 테일머는 하나의 플랭크가 소실되는, 즉 올리고뉴클레오티드의 단부 중 1개만이 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 RNase H를 모집할 수 있는 올리고뉴클레오티드이다. 헤드머의 경우, 3' 플랭크가 소실되고(즉, 5' 플랭크는 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드를 포함함), 테일머의 경우, 5' 플랭크가 소실된다(즉, 3' 플랭크는 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드를 포함함).

#### [0219] LNA 캡머

[0220] 용어 "LNA 캡머"는 하나 이상의 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드가 LNA 뉴클레오시드인 캡머 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, LNA 캡머의 LNA 뉴클레오시드는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 및/또는 6'메틸 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 (S)cET 뉴클레오시드이다.

#### [0221] 혼합된 왕 캡머

[0222] 용어 "혼합된 왕 캡머"는 플랭크 영역이 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드 및 하나 이상의 비-LNA 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 하나 이상의 DNA 뉴클레오시드 또는 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드, 예컨대, 예를 들어, 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA(MOE), 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-RNA 및 2'-F-ANA 뉴클레오시드를 포함하는 LNA 캡머를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 혼합된 왕 캡머는 LNA 뉴클레오시드를 포함하는 하나의 플랭크(예컨대, 5' 또는 3')를 갖고, 다른 플랭크(각각 3' 또는 5')는 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합된 왕 캡머의 LNA 뉴클레오시드는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 및/또는 6'메틸 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 (S)cET 뉴클레오시드이다.

#### [0223] 접합체

[0224] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 비-뉴클레오티드 모이어티(접합체 모이어티 또는 영역 C 또는 제3 영역)에 공유 결합으로 연결되는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0225] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 비-뉴클레오티드 모이어티(접합체 모이어티 또는 영역 C 또는 제3 영역)에 공유 결합으로 연결되는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 모이어티는 단백질, 예컨대 효소, 항체 또는 항체 단편 또는 웨이퍼드; 친유성 모이어티, 예컨대 지질, 인지질 또는 스테롤; 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜; 수용체 리간드; 소분자; 리포터 분자; 및 비-뉴클레오시드성 탄수화물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

#### [0227] 연결기

[0228] 연결기는 하나의 해당 화학적 기 또는 분자를 하나 이상의 공유결합을 통해 다른 해당 화학적 기 또는 분자에 연결하는 2개의 원자 사이의 결합이다. 접합체 모이어티는 직접적으로 또는 연결 모이어티(예컨대, 연결기 또

는 테더)를 통해 올리고뉴클레오티드에 부착될 수 있다. 연결기는 제3 영역, 예컨대 접합체 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 공유결합으로 연결시키는 역할을 한다(예를 들어 영역 A 또는 C의 말단).

[0229] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체 또는 올리고뉴클레오티드 접합체는 임의적으로 연결기 영역을 포함할 수 있고, 이는 올리고뉴클레오티드와 접합체 모이어티 사이에 위치된다. 일부 실시양태에서, 접합체와 올리고뉴클레오티드 사이의 연결기는 생체절단성이다.

[0230] 생체절단성 연결기는 포유류 신체 내에서 통상적으로 맞닥뜨리거나 통상적으로 맞닥뜨리는 것과 유사한 조건 하에 절단성 생리학적으로 불안정한 결합을 포함하거나 이로 이루어진다. 생리학적으로 불안정한 연결기가 화학적 변형(예컨대, 절단)을 겪는 조건은 포유류 세포에서 발견되거나 포유류 세포에서 맞닥뜨리는 바와 유사한 pH, 온도, 산화 또는 환원 조건 또는 약품, 및 염 농도와 같은 화학적 조건을 포함한다. 포유류 세포내 조건은 또한 포유류 세포에 통상적으로 존재하는 효소적 활성, 예컨대 단백질 분해 효소 또는 가수분해 효소 또는 뉴클레아제로부터의 효소적 활성의 존재를 포함한다. 한 실시양태에서, 생체절단성 연결기는 S1 뉴클레아제 절단에 민감하다. 바람직한 실시양태에서, 뉴클레아제 민감성 연결기는 2개 이상의 연속적인 포스포다이에스터 연결기, 예컨대 3개 이상 또는 4 또는 5개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기를 포함하는 1 내지 10개의 뉴클레오시드, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드, 더욱 바람직하게는 2 내지 6개의 뉴클레오시드, 가장 바람직하게는 2 내지 4개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 바람직하게는, 뉴클레오시드는 DNA 또는 RNA이다. 포스포다이에스터 함유 생체절단성 연결기는 국제 공개공보 제2014/076195호(본원에 참고에 의해 혼입됨)에 더욱 상세히 기술되어 있고 본원에서 영역 D로서 지칭될 수 있다.

[0231] 또한, 접합체는 비-생체절단성 연결기를 통해 올리고뉴클레오티드에 연결될 수 있거나, 일부 실시양태에서 접합체는 생체절단성 연결기에 공유결합으로 부착된 비-절단성 연결기를 포함할 수 있다. 연결기는 반드시 생체절단성이 것은 아니나 주로 접합체 모이어티를 올리고뉴클레오티드 또는 생체절단성 연결기에 공유결합으로 연결시킨다. 이러한 연결기는 반복 단위, 예컨대 에틸렌 글리콜, 아미노산 단위 또는 아미노 알킬 기의 쇄 구조 또는 또는 올리고머를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결기(영역 Y)는 아미노 알킬, 예컨대 C<sub>2</sub>-C<sub>36</sub> 아미노 알킬 기(예를 들어 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>12</sub> 아미노 알킬 기를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 연결기(영역 Y)는 C<sub>6</sub> 아미노 알킬 기이다. 접합체 연결기는 아미노 변형된 올리고뉴클레오티드 및 접합체 기 상의 활성화된 에스터 기의 사용에 의해 올리고뉴클레오티드에 통상적으로 부착될 수 있다.

## 치료

[0232] 본원에 사용된 용어 "치료"는 존재하는 질병(예컨대, 본원에서 질병 또는 장애로서 지칭됨)의 치료, 및 질병의 방지, 즉 예방 둘 다를 지칭한다. 따라서, 본원에 언급된 치료는, 일부 실시양태에서, 예방적일 수 있다.

## <발명의 상세한 설명>

### 본 발명의 올리고뉴클레오티드

[0233] 본 발명은 HTRA1의 발현을 억제할 수 있는 올리고뉴클레오티드에 관한 것이다. 조절은 HTRA1을 암호화하거나 HTRA1의 조절과 관련된 표적 핵산으로 혼성화시킴으로써 달성될 수 있다. 표적 핵산은 포유류 HTRA1 서열, 예컨대 서열번호 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택된 서열일 수 있다.

[0234] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 HTRA1, 예컨대 포유류 HTRA1을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다.

[0235] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드는 표적의 발현을 억제하거나 하향-조절함으로써 이를 조절할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 조절은 표적의 정상 발현 수준과 비교하여 20% 이상의 발현의 억제, 예컨대 표적의 정상 발현 수준과 비교하여 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상의 억제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ARPE-19 세포를 시험관내 사용하여 적어도 60% 또는 70%만큼 HTRA1 mRNA의 발현 수준을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ARPE-19 세포를 시험관내 사용하여 적어도 60% 또는 70%만큼 HTRA1 mRNA의 발현 수준을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ARPE-19 세포를 시험관내 사용하여 50% 이상만큼 HTRA1 단백질의 발현 수준을 억제할 수 있다. 적합하게는, 실시예는 HTRA RNA 또는 단백질 억제를 측정하는 데 사용될 수 있는 검정을 제공한다. 표적 조절은 올리고뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열과 표적 핵산 사이의 혼성화에 의해 유발될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이의 미스매치를 포함한다. 미스매치에도 불구하고, 표적 핵산에 대한 혼성화는 HTRA1 발현의 목적 조절을 나타내기에 여전히 충분할 수 있다. 미스매치로부터 야기되는 감소된 결합 친화도는 올리고뉴클레오티드 내의 뉴클레오티드의 증가된 수 및/또는 표적에 대

한 결합 친화도를 증가시킬 수 있는 변형된 뉴클레오시드(예컨대, 올리고뉴클레오티드 서열 내에 존재하는 2' 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 LNA)의 증가된 수에 의해 유리하게 보충될 수 있다.

[0239] 본 발명의 한 양상은 HTRA1 표적 서열에 90% 이상 상보성인, 예컨대 HTRA1 표적 서열, 예를 들어 서열번호 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산에 완전히 상보성인, 10 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 인접 뉴클레오티드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0240] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 영역에 90% 이상, 예컨대 91% 이상, 예컨대 92% 이상, 예컨대 93% 이상, 예컨대 94% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 96% 이상, 예컨대 97% 이상, 예컨대 98% 이상 또는 100% 상보성인 인접 서열을 포함한다.

[0241] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 서열은 표적 핵산의 영역에 완전히 상보성이거나(100% 상보성), 일부 실시양태에서 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이에 1 또는 2개의 미스매치를 포함할 수 있다.

[0242] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 119, 120, 121, 122 또는 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0243] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 124 내지 230으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0244] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0246] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0247] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 13개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0248] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 13개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0249] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 13개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0250] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 113, 114, 115, 116, 117 및 231로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0251] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0252] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0253] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0254] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 15개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0255] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 15개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

[0256] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 15개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

- [0257] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 16개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 113, 114, 115, 116, 117 및 231로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 16개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0259] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 16개 이상, 예컨대 16, 17 또는 18개의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0260] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 16개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 113, 114, 115, 116, 117 및 231로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0262] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 124 내지 230으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 186에 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 192에 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 205에 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0266] 올리고뉴클레오티드 모티프 서열은 변형되어 예를 들어 뉴클레아제 내성 및/또는 표적 핵산에 대한 결합 친화도를 증가시킬 수 있는 것으로 이해된다. 변형은 정의 및 "올리고뉴클레오티드 디자인" 섹션에서 기술되어 있다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 표적 핵산의 영역에 대해 완전히 상보성(100% 상보성)이거나, 일부 실시양태에서 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이에 1 또는 2개의 미스매치를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 표적 핵산 서열에 대해 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 100%의 동일성을 가진다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 100%의 동일성을 가진다.
- [0270] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 16개 이상의 뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 서열은 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 100%의 동일성을 가진다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 서열번호 5 내지 111로부터 선택된 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하기 군 또는 이의 접합체로부터 선택된다(표적 하위-서열이 올리고뉴클레오티드 모티프의 역 보체임에 주의한다):

번호	문자열	문자열	문자열	문자열	문자열
5	agttaaaggaggagacaaat	AGTTaaaggaggagacAAAT	124	atttgtctcccttaact	
6	tcaagttaaaggaggagacaa	TCAgttaaaggaggagaCAA	125	ttgtctcccttaactga	
7	ctcagttaaaggaggagaca	CTCagttaaaggaggagaCA	126	tgtctcccttaacttag	
8	ctcagttaaaggaggagac	CTCagttaaaggaggagaGAC	127	gtctcccttaacttag	
9	actcagttaaaggaggagac	ACTCagttaaaggaggagAC	128	gtctcccttaactgagt	
10	actcagttaaaggaggaga	ACTCagttaaaggaggagaGA	129	tctcccttaactgagt	
11	actcagttaaaggaggag	ACTcagttaaaggagGGAG	130	ctcccttaactgagt	
12	gatgactcagttaaaggagg	GAtgactcagttaaaggAGG	131	cctcccttaactgagtcatc	

[0273]

13	atgatgactcagttaaagg	ATGAtgactcagttaaagGA	132	tccttaactgagtcatcat	
14	tgatgactcagttaaagg	TGAtgactcagttaAAGG	133	ccttaactgagtcatca	
15	gatgatgactcagttaaagg	GATgatgactcagttaAAGG	134	cccttaactgagtcatcatc	
16	gatgatgactcagttaaag	GATGatgactcagttaAAG	135	ctttaactgagtcatcatc	
17	tatcgactgcattagttgg	TATCgactgcattagttGG	136	ccaactaatgcagtcgata	
18	gtatcgactgcattagttgg	GtatcgactgcattagttGG	137	ccaactaatgcagtcgatac	
19	tcgactgcattagttg	TCGactgcattagTTG	138	caactaatgcagtcga	
19	tcgactgcattagttg	TCGactgcattagTG	138	caactaatgcagtcga	
19	tcgactgcattagttg	TCGActgcatttaGTTG	138	caactaatgcagtcga	
20	tatcgactgcattagttg	TATcgactgcatttaGTTG	139	caactaatgcagtcgata	
21	gtatcgactgcattagttg	GTAtcgactgcattagTG	140	caactaatgcagtcgatac	
22	tgtatcgactgcattagttg	TGtatcgactgcattagTG	141	caactaatgcagtcgataca	
23	atcgactgcattagtt	ATCGactgcatttaGTT	142	aactaatgcagtcgat	
23	atcgactgcattagtt	ATCGactgcattAGTT	142	aactaatgcagtcgat	
23	atcgactgcattagtt	ATCGactgcattTA	142	aactaatgcagtcgat	
24	tatcgactgcattagtt	TATCgactgcatttaGTT	143	aactaatgcagtcgata	
25	gtatcgactgcattagtt	GTATCgactgcattagTT	144	aactaatgcagtcgatac	
26	tgtatcgactgcattagtt	TGTatcgactgcattagTT	145	aactaatgcagtcgataca	
27	tgtatcgactgcattagtt	TTGtatcgactgcattagTT	146	aactaatgcagtcgatacaa	
28	tatcgactgcattagtt	TATCgactgcatttaGT	147	aactaatgcagtcgata	
28	tatcgactgcattagtt	TATCgactgcattAGT	147	aactaatgcagtcgata	
29	gtatcgactgcattagtt	GTATCgactgcattAGT	148	aactaatgcagtcgatac	
30	tgtatcgactgcattagtt	TGTatcgactgcattAGT	149	aactaatgcagtcgataca	
31	gtatcgactgcattagtt	GTATCgactgcattAG	150	ctaatacgactgcgata	
31	gtatcgactgcattagtt	GTATCgactgcattAG	150	ctaatacgactgcgatac	
31	gtatcgactgcattagtt	GTATCgactgcattAG	150	ctaatacgactgcgata	
32	tgtatcgactgcattagtt	TGtatcgactgcattAG	151	ctaatacgactgcgataca	
33	tgtatcgactgcattagtt	TTGtatcgactgcattAG	152	ctaatacgactgcgatacaa	
34	attgtatcgactgcattagtt	ATTgtatcgactgcattAG	153	ctaatacgactgcgataaat	
35	tgtatcgactgcattta	TGTatcgactgcattTA	154	taatgcagtcgataca	
35	tgtatcgactgcattta	TGTAtcgactgcattTA	154	taatgcagtcgataca	
36	attgtatcgactgcattta	ATTGtatcgactgcattTA	155	taatgcagtcgataacaat	
37	tgtatcgactgcattta	TTGtatcgactgcattTA	156	aatgcagtcgatacaa	
37	tgtatcgactgcattta	TTGtatcgactgcattTA	156	aatgcagtcgatacaa	
38	attgtatcgactgcatt	ATTgtatcgactgcatt	157	atgcagtcgataacaat	
38	attgtatcgactgcatt	ATTgtatcgactgcatt	157	atgcagtcgataacaat	
38	attgtatcgactgcatt	ATTGtatcgactGCAT	157	atgcagtcgataacaat	
39	acgcattgtatcgact	ACGcattgtatcgACT	158	agtcgataacaatgcgt	
39	acgcattgtatcgact	ACGCattgtatcGACT	158	agtcgataacaatgcgt	
40	tacgcattgtatcgac	TACgcattgtatcGAC	159	gtcgatataatgcgt	
40	tacgcattgtatcgac	TACGcattgtatCGAC	159	gtcgatataatgcgt	
41	ctacgcattgtatcgac	CTacgcattgtatCGAC	160	gtcgatataatgcgt	
42	tctacgcattgtatcgac	TCTAcgcattgtatcGAC	161	gtcgatataatgcgt	

[0274]

43	atctacgcattgtatcgac	ATCtacgcattgtatcgAC	162	gtcgataaatgcgtagat
44	tatctacgcattgtatcgac	TAtctacgcattgtatcGAC	163	gtcgataaatgcgtagata
45	ctacgcattgtatcg	CTAcgcattgtatCGA	164	tcgataaatgcgtag
45	ctacgcattgtatcg	CTACgcattgtatTCGA	164	tcgataaatgcgtag
46	tatctacgcattgtatcg	TAtctacgcattgtatCGA	165	tcgataaatgcgtagata
47	tctacgcattgtatcg	TCTAcgcattgtatTCG	166	cgatacaatgcgtaga
47	tctacgcattgtatcg	TCTAcgcattgtatCG	166	cgatacaatgcgtaga
47	tctacgcattgtatcg	TCTAcgcattgtATCG	166	cgatacaatgcgtaga
48	atctacgcattgtatcg	ATCTAcgcattgtatTCG	167	cgatacaatgcgtagat
49	tatctacgcattgtatcg	TATCTAcgcattgtatCG	168	cgatacaatgcgtagata
50	tctatctacgcattgtatcg	TCtatctacgcattgtatCG	169	cgatacaatgcgtagataga
51	atctacgcattgtatc	ATCtacgcattgtATC	170	gatacaatgcgtagat
51	atctacgcattgtatc	ATCTAcgcattgtATC	170	gatacaatgcgtagat
52	tatctacgcattgtatc	TATCtacgcattgtATC	171	gatacaatgcgtagata
53	ctatctacgcattgtatc	CTAtctacgcattgtATC	172	gatacaatgcgtagatag
54	tctatctacgcattgtatc	TCTAtctacgcattgtatTC	173	gatacaatgcgtagataga
55	ttctatctacgcattgtatc	TTCTatctacgcattgtatTC	174	gatacaatgcgtagatagaa
56	tatctacgcattgtat	TATCtacgcattgtAT	175	atacaatgcgtagata
56	tatctacgcattgtat	TATCtacgcattGTAT	175	atacaatgcgtagata
57	ctatctacgcattgtat	CTAtctacgcattGTAT	176	atacaatgcgtagatag
58	tctatctacgcattgtat	TCTatctacgcattGTAT	177	atacaatgcgtagataga
59	ttctatctacgcattgtat	TTCTatctacgcattGTAT	178	atacaatgcgtagatagaa
60	ctatctacgcattgtat	CTAtctacgcattGTA	179	tacaatgcgtagata
60	ctatctacgcattgtat	CTATCtacgcattGTA	179	tacaatgcgtagata
61	tctatctacgcattgtat	TCTAtctacgcattGTA	180	tacaatgcgtagataga
62	ttctatctacgcattgtat	TTCTatctacgcattGTA	181	tacaatgcgtagatagaa
63	ttctatctacgcattgt	TTCTatctacgcattGT	182	acaatgcgtagatagaa
64	tcttctatctacgcattgt	TCttctatctacgcattGT	183	acaatgcgtagatagaaga
65	ttcttctatctacgcattgt	TtcttctatctacgcattGT	184	acaatgcgtagatagaagaa
66	ttcttctatctacgcattg	TTCTtctatctacgcattG	185	caatgcgtagatagaagaa
67	ttctatctacgcattg	TTCTatctacgcattTG	186	caatgcgtagatagaagaa
68	ttctatctacgcatt	CTTCTatctacgcattCATT	187	aatgcgtagatagaaga
69	ttctatctacgcatt	TCTTtctatctacgcattCATT	188	aatgcgtagatagaaga
70	ttcttctatctacgcatt	TTCTTtctatctacgcatt	189	aatgcgtagatagaagaaa
71	tcttctatctacgcatt	TCTTtctatctacgcattCAT	190	atgcgtagatagaaga
72	ttcttctatctacgcatt	TTCTTtctatctacgcattCAT	191	atgcgtagatagaagaaa
73	ttcttctatctacgcatt	CTTCTtctatctacgcattCAT	192	atgcgtagatagaagaag
74	ttcttctatctacgcatt	TTCTtctatctacgcattGCA	193	tgcgtagatagaagaaa
75	ttcttctatctacgcatt	CTTCTtctatctacgcattCA	194	tgcgtagatagaagaag
76	gcttcttctatctacgcatt	GcttcttctatctacgcattCA	195	tgcgtagatagaagaagc
77	ttcttctatctacgcatt	CTtcttctatctacgcattACGC	196	gcttagatagaagaag
78	gcttcttctatctacgcatt	GCTtcttctatctacgcattACG	197	cgtatagaagaagaagc
79	cgtggggcttcttcta	CGTggggcttcttCTA	198	tagaagaagccccacg

80	tgacttggagaaaagcaca	TGacttggagaaaagcacAA	199	tttgctttctccaagtca
81	ctgacttggagaaaagcac	CtgacttggagaaaagcAC	200	gtgcctttctccaagtca
82	agagtcatcggtctcc	AGAgtcatcggtcTCC	201	ggagcacgtactct
83	aagtacttaatagctcaa	AAGTacttaatagctCAA	202	ttagagctattaaagtactt
84	aagtacttaatagctcaa	AAGTacttaatagcTCAA	203	ttagagctattaaagtactt
85	gaagtacttaatagctcaa	GAAGTacttaatagctCAA	204	ttagagctattaaagtacttc
86	tacttaatagctcaa	TACTtaatagcTCAA	205	ttagagctattaaaga
87	aagtacttaatagctca	AAGTacttaatagcTCA	206	ttagagctattaaagtactt
88	gaagtacttaatagctca	GAAGtacttaatagcTCA	207	ttagagctattaaagtacttc
89	agaagtacttaatagctc	AGAAgtacttaatagCTC	208	gagctattaaagtacttct
90	aagaagtacttaatagctc	AAGAagtacttaatagCTC	209	gagctattaaagtacttct
91	gaagtacttaatagct	GAAGtacttaatAGCT	210	agctattaaagtacttc
92	taagaagtacttaatagct	TAAGaagtacttaatAGCT	211	agctattaaagtactctta
93	agaagtacttaatagc	AGAAgtacttaaTAGC	212	gctattaaagtacttct
94	taagaagtacttaatagc	TAAGaagtacttaaTAGC	213	gctattaaagtacttctta
95	gtaagaagtacttaatagc	GTaagaagtacttaaTAGC	214	gctattaaagtacttcttac
96	taagaagtacttaatag	TAAGaagtacttaATAG	215	ctattaaagtacttctta
97	gtaagaagtacttaatag	GTAAGaagtacttaATAG	216	ctattaaagtacttcttac
98	tgtagaagtacttaatag	TGTAAGaagtacttaATAG	217	ctattaaagtacttcttaca
99	aatgtgtagaagtacttt	AATGtgtagaagtaCTTT	218	aaagtacttcttacacatt
100	caatgtgtagaagtacttt	CAATGtgtagaagtaCTTT	219	aaagtacttcttacacattg
101	atgtgtagaagtactt	ATGTgtagaagtACTT	220	aagtacttcttacacat
102	aatgtgtagaagtactt	AATGtgtagaagtACTT	221	aagtacttcttacacatt
103	caatgtgtagaagtactt	CAATGtgtagaagtaCTT	222	aagtacttcttacacattg
104	gcaatgtgtagaagtactt	GCAtgtgtagaagtACTT	223	aagtacttcttacacattgc
105	atgtgtagaagtact	ATGtgtagaagtACT	224	agtacttcttacacat
106	atgtgtagaagtact	ATGTgtagaagTACT	224	agtacttcttacacat
106	gcaatgtgtagaagtact	GCAAtgtgtagaagtACT	225	agtacttcttacacattgc
107	aatgtgtagaagtac	AATGtgtagaaaGTAC	226	gtacttcttacacatt
107	aatgtgtagaagtac	AATgtgtagaaaGTAC	226	gtacttcttacacatt
108	caatgtgtagaagtac	CAATGtgtagaAGTAC	227	gtacttcttacacattg
109	gcaatgtgtagaagtac	GCAAtgtgtagaaaGTAC	228	gtacttcttacacattgc
110	caatgtgtagaagtga	CAAtgtgtagaaaGTA	229	tacttcttacacattg
110	caatgtgtagaagtga	CAAtgtgtagaAGTA	229	tacttcttacacattg
110	caatgtgtagaagtga	CAATGtgtagaAGTA	229	tacttcttacacattg
111	gcaatgtgtagaagtga	GCAAtgtgtagaAGTA	230	tacttcttacacattgc

[0276]

[0277] 여기서, 화합물 디자인이라는 제목의 열에서, 대문자는 LNA 뉴클레오시드이고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드이고, 사이토신 뉴클레오시드는 임의적으로 5 메틸 사이토신이고, 뉴클레오시드간 연결기는 80% 이상, 예컨대 90% 이상 또는 100% 변형된 뉴클레오시드간 연결기, 예컨대 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 실시양태에서, 상기 표의 화합물 디자인 열에서 화합물의 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 모티프 및 표적 하위-서열은 핵염기 서열이다.

[0278] 본 발명은 하기 올리고뉴클레오티드 또는 이의 접합체를 제공한다:

[0278]	[0279]
5,1	AGTTaaaggaggagacAAAT
6,1	TCAgttaaaggaggagaCAA
7,1	CTCagttaaaggaggagaCA
8,1	CTCagttaaaggaggagaGAC
9,1	ACTCagttaaaggaggagaAC
10,1	ACTCagttaaaggaggagaGA
11,1	ACtcagttaaaggagaGGAG
12,1	GAgtactcagttaaaggAGG
13,1	ATGAtgactcagttaaagGA
14,1	TGAtgactcagttaAAGG
15,1	GATgatgactcagttaAAGG
16,1	GATGatgactcagttaAAG
17,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
18,1	Gtat <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
19,1	TCGactgcattagTTG
19,2	TCGactgcattagTG
19,3	TCGAActgcatttaGTTG
20,1	TAt <sup>m</sup> cgactgcatttaGTTG
21,1	GTAt <sup>m</sup> cgactgcattagTG
22,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattagTG
23,1	ATCgactgcatttaGTT
23,2	ATCGactgcattAGTT
23,3	ATCGactgcatttaGTT
24,1	TATCgactgcatttaGTT
25,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagTT
26,1	TGTat <sup>m</sup> cgactgcattagTT
27,1	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcattagTT
28,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcatttaGT
28,2	TATCgactgcattAGT
29,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcatttaGT
30,1	TGTat <sup>m</sup> cgactgcatttaGT
31,1	GTAt <sup>m</sup> cgactgcattAG
31,2	GTAt <sup>m</sup> cgactgcattAG
31,3	GTAT <sup>m</sup> cgactgcaTTAG
32,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcaTTAG

[0279]

33,1	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcatTAG
34,1	ATtgtat <sup>m</sup> cgactgcattAG
35,1	TGTat <sup>m</sup> cgactgcaTTA
35,2	TGTat <sup>m</sup> cgactgcATTa
36,1	ATTGtat <sup>m</sup> cgactgcaTTA
37,1	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcaTT
37,2	TTGtat <sup>m</sup> cgactgCATT
38,1	ATTgtat <sup>m</sup> cgactgCAT
38,2	ATTgtat <sup>m</sup> cgactgcAT
38,3	ATTGtat <sup>m</sup> cgactGCAT
39,1	ACGcattgtat <sup>m</sup> cgACT
39,2	ACGCattgtat <sup>m</sup> cGACT
40,1	TACgcattgtat <sup>m</sup> cGAC
40,2	TACGcattgtatCGAC
41,1	CTa <sup>m</sup> cgcattgtatCGAC
42,1	TCTA <sup>m</sup> cgcatgtat <sup>m</sup> cgAC
43,1	ATCta <sup>m</sup> cgcatgtat <sup>m</sup> cgAC
44,1	TAtcta <sup>m</sup> cgcatgtatGAC
45,1	CTA <sup>m</sup> cgcatgtatCGA
45,2	CTACgcattgtatTCGA
46,1	TAtcta <sup>m</sup> cgcatgtatCGA
47,1	TCTa <sup>m</sup> cgcatgtatTCG
47,2	TCTa <sup>m</sup> cgcatgtatCG
47,3	TCTA <sup>m</sup> cgcatgtatATCG
48,1	ATCTa <sup>m</sup> cgcatgtatTCG
49,1	TATCta <sup>m</sup> cgcatgtatCG
50,1	TCtatcta <sup>m</sup> cgcatgtatCG
51,1	ATCta <sup>m</sup> cgcatgtATC
51,2	ATCTa <sup>m</sup> cgcatgtTATC
52,1	TATcta <sup>m</sup> cgcatgtTATC
53,1	CTatcta <sup>m</sup> cgcatgtTATC
54,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcatgtatTC
55,1	TTCtatcta <sup>m</sup> cgcatgtatTC
56,1	TATcta <sup>m</sup> cgcatgtTAT
56,2	TATCta <sup>m</sup> cgcatgtTAT
57,1	CTAtcta <sup>m</sup> cgcatgtTAT
58,1	TCtatcta <sup>m</sup> cgcatgtTAT
59,1	TTCtatcta <sup>m</sup> cgcatgtTAT
60,1	CTATcta <sup>m</sup> cgcatgtTA
60,2	CTATCta <sup>m</sup> cgcatTGTA
61,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcatgtTA
62,1	TTCtatcta <sup>m</sup> cgcatgtTA
63,1	TTCtatcta <sup>m</sup> cgcatGT

[0280]

64,1	TCtttatcta <sup>m</sup> cgcattGT
65,1	Ttcttatcta <sup>m</sup> cgcattGT
66,1	TTCtttatcta <sup>m</sup> cgcattTG
67,1	TTCtatcta <sup>m</sup> cgcattTG
68,1	CTTCtatcta <sup>m</sup> cgcattCATT
69,1	TCTTtatcta <sup>m</sup> cgcattCATT
70,1	TTCTtatcta <sup>m</sup> cgcattCATT
71,1	TCTTtatcta <sup>m</sup> cgcattCAT
72,1	TTCTtatcta <sup>m</sup> cgcattCAT
73,1	CTTCtttatcta <sup>m</sup> cgcattAT
74,1	TTCtttatctacGCA
75,1	CTTCtttatcta <sup>m</sup> cgcattCA
76,1	Gcttcatttatcta <sup>m</sup> cgcattCA
77,1	CTtcttatctACGC
78,1	GCTtcttatctACG
79,1	CGTggggcttcttCTA
80,1	TGacttggagaaaaggcacAA
81,1	CtgacttggagaaaaggcAC
82,1	AGAgcat <sup>m</sup> cgtgcTCC
83,1	AAGTacttaatagctCAA
84,1	AAGTacttaatagctTCAA
85,1	GAAGTacttaatagctCAA
86,1	TACTttaatagcTCAA
87,1	AAGTacttaatagcTCA
88,1	GAAGTacttaatagcTCA
89,1	AGAAAGtacttaatagCTC
90,1	AAGAagtacttaatagCTC
91,1	GAAGTacttaatAGCT
92,1	TAAGaagtacttaatAGCT
93,1	AGAAAGtacttaaTAGC
94,1	TAAGaagtacttaaTAGC
95,1	GTaagaagtacttaaTAGC
96,1	TAAGaagtacttaATAG
97,1	GTAAgaagtacttaATAG
98,1	TGTAagaagtacttaATAG
99,1	AATGtgaagaagtaCTTT
100,1	CAATgtgtaaAGTA
101,1	ATGTgtaaAGTA
102,1	AATGtgaagaagtaCTT
103,1	CAATgtgtaaAGTA
104,1	GCatgtgtaaAGTA
105,1	ATGtgaagaagtaACT
105,2	ATGTgtaaAGTA

[0281]

106,1	GCAAtgtgtaaAGTA
107,1	AATGtgtaaAGTA
107,2	AATgtgtaaAGTA
108,1	CAATgtgtaaAGTA
109,1	GCAatgtgtaaAGTA
110,1	CAAtgtgtaaAGTA
110,2	CAAtgtgtaaAGTA
110,3	CAATgtgtaaAGTA
111,1	GCAatgtgtaaAGTA

[0282]

[0283] 여기서, 상기 표의 화합물에서, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA 사이토신은 5-메틸 사이토신이고(위첨자 <sup>m</sup>으로 표시됨), 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자 c 전의 위첨자 m은 5-메틸 사이토신 DNA 뉴클레오시드를 나타낸다. 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드

간 연결기이다.

**[0284] 올리고뉴클레오티드 디자인**

올리고뉴클레오티드 디자인은 올리고뉴클레오티드 서열에서 뉴클레오시드 당 변형의 패턴을 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 당 변형된 뉴클레오시드를 포함하고, DNA 또는 RNA 뉴클레오시드를 또한 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 당 변형된 뉴클레오시드 및 DNA 뉴클레오시드를 포함한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드로의 변형된 뉴클레오시드의 혼입은 표적 핵산에 대한 올리고뉴클레오티드의 친화도를 강화시킬 수 있다. 이러한 경우, 변형된 뉴클레오시드는 친화도 강화 변형된 뉴클레오티드로 언급될 수 있다.

한 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 한 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1 내지 10개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 9개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 3 내지 8개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 4 내지 7개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 3개의 유형의 변형(변형된 당, 변형된 핵염기 및 변형된 뉴클레오시드간 연결기) 또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택된 변형을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 2'-0-알킬-RNA, 2'-0-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-0-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 아라비노 핵산(ANA), 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 LNA이다.

일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드 중 하나 이상은 잠금 핵산(LNA)이고, 예컨대 변형된 뉴클레오시드 중 2개 이상, 예컨대 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상 또는 8개 이상은 LNA이다. 또 다른 추가적 실시양태에서, 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA이다.

추가 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드간 연결기를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 인접 뉴클레오티드 서열 내의 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트 뉴클레오시드간 연결기이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접 서열 내의 모든 뉴클레오티드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 2'-MOE-RNA, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 2'-MOE-RNA 뉴클레오시드 단위인 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 변형된 뉴클레오시드 중 하나 이상이 2'-플루오로 DNA이고, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개가 2'-플루오로-DNA 뉴클레오시드 단위이다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 LNA 단위, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 LNA 단위, 예컨대 2 내지 6개의 LNA 단위, 예컨대 3 내지 7개의 LNA 단위, 4 내지 8개의 LNA 단위, 또는 3, 4, 5, 6 또는 7개의 LNA 단위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 일부 실시양태에서, 모든 LNA 사이토신 단위는 5-메틸-사이토신이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 뉴클레오티드 서열의 5' 말단에서 1개 이상의 LNA 단위 및 3' 말단에서 2개 이상의 LNA 단위를 가진다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드에 존재하는 모든 사이토신 핵염기는 5-메틸-사이토신이다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 LNA 단위 및 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

본 발명의 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 2' 당 변형된 뉴클레오시드 및 DNA 단위 둘 다를 포함한다.

본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 모집할 수 있다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 캡머 올리고뉴클레오티드이다.

## [0295] 캡머 디자인

일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 인접 뉴클레오티드 영역은 본원에서 단지 "캡머"로도 지칭되는 캡머 디자인 또는 구조를 가진다. 캡머 구조에서, 올리고뉴클레오티드는 3개 이상의 별개의 구조 영역 5'-플랭크, 캡 및 3'-플랭크, F-G-F'를 '5 → 3' 방향으로 포함한다. 이러한 디자인에서, 플랭킹 영역 F 및 F'(또한 왕 영역으로 지칭됨)는 영역 G에 인근한 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드를 포함하고, 일부 실시양태에서 2 내지 7개의 당 변형된 뉴클레오시드의 인접 스트레치 또는 당 변형된 뉴클레오시드 및 DNA 뉴클레오시드의 인접 스트레치(당 변형된 뉴클레오시드 및 DNA 뉴클레오시드를 모두 포함하는 혼합된 왕)를 포함할 수 있다. 결과적으로, 캡 영역에 인근한 5' 플랭킹 영역 및 3' 플랭킹 영역의 뉴클레오시드는 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 변형된 뉴클레오시드이다. 캡 영역(G)은, 올리고뉴클레오티드가 HTRA1 표적 핵산과 듀플렉스로 존재할 때 RNase H를 모집할 수 있는 뉴클레오티드의 인접 스트레치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 영역 G는 5 내지 16개의 DNA 뉴클레오시드의 인접 스트레치를 포함한다. 캡머 영역 F-G-F'는 HTRA1 표적 핵산에 상보성이고, 따라서 올리고뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드 영역일 수 있다.

[0297] 영역 G의 5' 및 3' 말단을 플랭킹하는 영역 F 및 F'는 하나 이상의 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 3' 플랭크는 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드, 바람직하게는 2개 이상의 LNA 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 5' 플랭크는 하나 이상의 LNA 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 5' 및 3' 플랭킹 영역 둘 다는 LNA 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 플랭킹 영역 내의 모든 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 다른 실시양태에서, 플랭킹 영역은 LNA 뉴클레오시드 및 다른 뉴클레오시드를 둘 다(예컨대, DNA 뉴클레오시드 및/또는 비-LNA 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 치환된 뉴클레오시드) 포함할 수 있다(혼합된 플랭크). 이러한 경우, 캡은 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 LNA, 예컨대 베타-D-옥시-LNA에 의해 5' 및 3' 말단에서 플랭킹된 5개 이상의 RNase H 모집 뉴클레오시드(예컨대 5 내지 16개의 DNA 뉴클레오시드)의 인접 서열로 정의된다.

## [0298] 영역 F

[0299] 영역 F(5' 플랭크 또는 5' 왕)는 영역 G의 5' 말단에 부착되고, 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상 또는 7개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함하거나 함유하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 영역 F는 1 내지 7개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 6개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 5개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 4개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 1 내지 3개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 변형된 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0300] 한 실시양태에서, 영역 F의 변형된 뉴클레오시드 중 하나 이상 또는 모두는 2' 변형된 뉴클레오시드이다.

[0301] 추가적 실시양태에서, 영역 F의 2' 변형된 뉴클레오시드 중 하나 이상은 2'-0-알킬-RNA 단위, 2'-0-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알록시-RNA, MOE 단위, LNA 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로부터 선택될 수 있다.

[0302] 본 발명의 한 실시양태에서, 영역 F 내의 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 추가 실시양태에서, 영역 F 내의 LNA 뉴클레오시드는 독립적으로 옥시-LNA, 티오-LNA, 아미노-LNA, cET 및/또는 ENA(베타-D 또는 알파-L 배열 또는 이들의 조합임)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시양태에서, 영역 F는 인접 서열의 5' 말단에서 1개 이상의 베타-D-옥시 LNA 단위를 갖는다.

## [0303] 영역 G

[0304] 영역 G(캡 영역)는 RNaseH를 모집할 수 있는 5 내지 16개의 연속적인 DNA 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 추가 실시양태에서, 영역 G는 RNaseH를 모집할 수 있는 5 내지 12개, 6 내지 10개 또는 7 내지 9개, 예컨대 8개의 연속적인 뉴클레오티드 단위를 포함하거나 함유하거나 이로 이루어진다.

[0305] 또 다른 추가적 실시양태에서, 영역 G의 하나 이상의 뉴클레오시드 단위는 DNA 뉴클레오시드 단위, 예컨대 4 내지 20개 또는 6 내지 18개의 DNA 단위, 예컨대 5 내지 16개의 DNA 단위이고, 일부 실시양태에서, 영역 G의 모든 뉴클레오시드는 DNA 단위이다.

[0306] 추가 실시양태에서, 영역 G는 RNase H 절단을 매개할 수 있는, DNA 및 다른 뉴클레오시드의 혼합물로 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 영역 G의 뉴클레오시드의 50% 이상이 DNA, 예컨대 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상이 DNA이다.

영역 F'

[0307] 영역 G의 3' 말단에 부착되는 영역 F'(3' 플랭크 또는 3' 왕)는 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상 또는 7개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함하거나 함유하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 영역 F'는 1 내지 7개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 6개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 5개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 4개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 1 내지 3개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 변형된 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0309] 한 실시양태에서, 영역 F'의 변형된 뉴클레오시드 중 하나 이상 또는 모두는 2' 변형된 뉴클레오시드이다.

[0310] 추가적 실시양태에서, 영역 F'의 2' 변형된 뉴클레오시드 중 하나 이상은 2'-0-알킬-RNA 단위, 2'-0-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알록시-RNA, MOE 단위, LNA 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로부터 선택된다.

[0311] 본 발명의 한 실시양태에서, 영역 F' 내의 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 추가 실시양태에서, 영역 F' 내의 LNA 뉴클레오시드는 독립적으로 옥시-LNA, 티오-LNA, 아미노-LNA, cET 및/또는 ENA(베타-D 또는 알파-L 배열 또는 이들의 조합)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시양태에서, 영역 F'는 인접 서열의 5' 말단에서 하나 이상의 1 베타-D-옥시 LNA 단위를 갖는다.

영역 D, D' 및 D''

[0312] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산에 상보성인 인접 뉴클레오티드 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 인접 뉴클레오티드 영역에 대해 5' 및/또는 3'에 위치된 추가적 뉴클레오티드를 포함할 수 있고, 이를 본원에서 영역 D로서 지칭한다. 영역 D' 및 D''는 각각 영역 F의 5' 말단 또는 영역 F'의 3' 말단에 부착될 수 있다. D 영역(영역 D' 또는 D'')은 표적 핵산에 상보성인 인접 뉴클레오티드 서열의 부분을 형성할 수 있거나, 다른 실시양태에서, D 영역은 표적 핵산에 비-상보성이다.

[0314] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 인접 뉴클레오티드 영역 및 임의적으로 1 내지 5개의 추가적 5' 뉴클레오티드(영역 D')를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0315] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 인접 뉴클레오티드 영역 및 임의적으로 1 내지 5개의 추가적 3' 뉴클레오티드(영역 D'')를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0316] 영역 D' 또는 D''는 독립적으로 표적 핵산에 상보성이거나 비-상보성일 수 있는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적인 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 일부 실시양태에서 추가적인 뉴클레오티드에 의해 5' 및/또는 3' 말단에서 플랭킹되는 표적을 조절할 수 있는 인접 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 이러한 추가적인 뉴클레오티드는 생체절단성 연결기에 민감한 뉴클레아제로서 역할을 할 수 있고, 따라서 작용기, 예컨대 접합체 모이어티를 본 발명의 올리고뉴클레오티드에 부착시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가적인 5' 및/또는 3' 말단 뉴클레오티드는 포스포다이에스터 연결기와 연결되고, DNA 또는 RNA일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 추가적인 5' 및/또는 3' 말단 뉴클레오티드는, 예를 들어 뉴클레아제 안정성을 강화시키기 위해 또는 합성의 용이함을 위해 포함될 수 있는 변형된 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 인접 뉴클레오티드 영역에 더하여 영역 D' 및/또는 D''를 포함한다.

[0317] 일부 실시양태에서, 본 발명의 캡머 올리고뉴클레오티드는 하기 구조식으로 표시될 수 있다:

[0318] F-G-F'; 특히 F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>

[0319] D'-F-G-F', 특히 D'<sub>1-3</sub>-F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>

[0320] F-G-F'-D'', 특히 F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>-D''<sub>1-3</sub>

[0321] D'-F-G-F'-D'', 특히 D'<sub>1-3</sub>-F<sub>1-7</sub>-G<sub>4-12</sub>-F'<sub>1-7</sub>-D''<sub>1-3</sub>

**제조 방법**

[0323] 추가적 양상에서, 본 발명은 뉴클레오티드 단위를 반응시켜, 올리고뉴클레오티드에 포함되는 공유결합으로 연결된 인접 뉴클레오티드 단위를 형성하는 단계를 포함하는 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을

제공한다. 바람직하게는, 상기 방법은 포스포라미다이트 화학물질을 사용한다(예를 들어 문헌[Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, pages 287-313] 참조). 추가적 실시양태에서, 상기 방법은 인접 뉴클레오티드 서열을 접합성 모이어티(리간드)와 반응시키는 단계를 추가로 포함한다. 추가적 양상에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 접합된 올리고뉴클레오티드를 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염 및/또는 보조제와 혼합하는 단계를 포함하는, 본 발명의 조성물의 제조 방법이 제공된다.

#### [0324] 약학 염

치료로서 사용하기 위해, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 적합한 약학 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염으로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 나트륨 염이다.

#### [0326] 약학 조성물

추가적 양상에서, 본 발명은 임의의 전술된 올리고뉴클레오티드 및/또는 올리고뉴클레오티드 접합체, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학적으로 허용되는 희석제는 포스페이트-완충된 염수(PBS)를 포함하고, 약학적으로 허용되는 염은 비제한적으로 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 멸균 포스페이트-완충된 염수이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 허용되는 희석제 중에서 50 내지 300  $\mu\text{M}$  농도의 용액으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 10 내지 1000  $\mu\text{g}$ 의 투여량으로 투여된다.

[0328] 국제 공개공보 제2007/031091호는 약학적으로 허용되는 희석제, 담체 및 보조제의 적합하고 바람직한 예를 제공한다(본원에 참고로 혼입됨). 적합한 투여량, 제형, 투여 경로, 조성, 투여량 형태, 다른 치료제와의 조합, 전구약물 제형이 또한 국제 공개공보 제2007/031091호에 제공되어 있다.

[0329] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 접합체는 약학 조성물 또는 제형의 제조를 위해 활성이거나 불활성인 약학적으로 허용되는 물질과 혼합될 수 있다. 조성물 및 약학 조성물의 제조 방법은 투여 경로, 질병의 정도 또는 투여할 양을 포함하는 많은 기준에 좌우된다.

[0330] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 접합체는 전구약물이다. 특히 올리고뉴클레오티드 접합체에 관하여, 접합체 모이어티는 전구약물이 작용 부위, 예를 들어 표적 세포에 전달된 후에 올리고뉴클레오티드로부터 절단된다.

#### [0331] 적용례

[0332] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 진단, 치료 및 예방을 위한 연구용 시약으로서 사용될 수 있다.

[0333] 연구에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 세포(예를 들어 시험관내 세포 배양물) 및 실험용 동물에서 HTRA1 단백질의 합성을 특이적으로 조절하여 표적의 기능적 분석 또는 치료적 개입을 위한 표적으로서 이의 유용성의 평가를 가능하게 하는 데 사용될 수 있다. 전형적으로, 표적 조절은 단백질을 생산하는 mRNA를 저하시키거나 억제하여 단백질 형성을 방지함으로써 또는 단백질을 형성하는 유전자 또는 mRNA의 조절자를 저하시키거나 억제함으로써 달성된다.

[0334] 진단에서, 올리고뉴클레오티드는 노던 블로팅(northern blotting), 동일반응계 혼성화 또는 유사한 기술에 의해 세포 및 조직에서 HTRA1 발현을 검출하고 정량화하는 데 사용될 수 있다.

[0335] 치료를 위해, 질병 또는 장애에 걸린 것으로 추정되는 동물 또는 인간을 HTRA1의 발현을 조절함으로써 치료할 수 있다.

[0336] 본 발명은 치료적 효과량 또는 예방적 효과량의 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물을 질병을 앓거나 질병에 걸리기 쉬운 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0337] 또한, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본원에 정의된 올리고뉴클레오티드, 조성물 또는 접합체에 관한 것이다.

[0338] 본 발명에 따른 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물은 전형적으로 효과량으로 투여된다.

[0339] 또한, 본 발명은 본원에 언급된 장애의 치료용 약제의 제조 또는 본원에 언급된 장애의 치료 방법을 위한 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 접합체의 용도를 제공한다.

- [0340] 본원에 언급된 질병 또는 장애는 HTRA1의 발현과 연관된다. 일부 실시양태에서, 질병 또는 장애는 HTRA1 유전자, 또는 단백질 생산이 HTRA1과 연관되거나 이와 상호작용하는 유전자의 돌연변이와 연관될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 표적 핵산은 HTRA1 서열의 돌연변이된 형태이고, 다른 실시양태, 표적 핵산은 HTRA1 서열의 조절자이다.
- [0341] 본 발명의 방법은 바람직하게는 HTRA1의 비정상적인 수준 및/또는 활성에 의해 야기되는 질병에 대한 치료 또는 예방에 사용된다.
- [0342] 본 발명은 HTRA1의 비정상적인 수준 및/또는 활성의 치료용 약제의 제조를 위한, 본원에 정의된 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0343] 한 실시양태에서, 본 발명은 눈 장애, 예컨대 황반 변성(연령-관련 황반 변성(AMD), 예컨대 건성 AMD 또는 습성 AMD를 포함함) 및 당뇨병성 망막증으로부터 선택된 질병 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물은 지도모양위축 또는 중기 dAMD의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 또한, HTRA1은 알츠하이머병 및 파킨슨병에 나타났고, 따라서 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물은 알츠하이머병 또는 파킨슨병의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 또한, HTRA1은 뒤판근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병에서 나타났고, 따라서 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물은 뒤판근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 또는 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0344] **투여**
- [0345] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 약학 조성물은 국소적으로(예컨대 흡입에 의해, 피부, 눈 또는 귀에), 장관내로(예컨대 경구적으로 또는 위장관을 통해) 또는 비경구적으로(예컨대 정맥내, 피하, 근육내, 대뇌내, 뇌실내 또는 경막내) 투여될 수 있다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 접합체 또는 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입, 경막내 또는 두개내(예를 들어 대뇌내) 또는 심실내 투여를 포함하는 비경구적 경로에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 활성 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 접합체는 정맥내 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 활성 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 접합체는 피하 투여된다.
- [0347] 눈 장애, 예컨대 황반 변성, 예를 들어 AMD(습성 또는 건성)의 치료에서 사용하기 위해, 안내 주사가 사용될 수 있다.
- [0348] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 10 내지 약 200  $\mu\text{g}/\text{눈}$ , 예컨대 약 50 내지 약 150  $\mu\text{g}/\text{눈}$ , 예컨대 약 100  $\mu\text{g}/\text{눈}$ 의 투여량으로 안내 주사를 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여량 간격, 즉, 연속적인 투여 사이의 기간은 적어도 1개월에 1회, 예컨대 적어도 2개월에 1회 또는 적어도 3개월에 1회이다.
- [0349] **병용 치료**
- [0350] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 접합체 또는 약학 조성물은 또 다른 치료제와 병용 치료에서 사용하기 위한 것이다. 상기 치료제는 예를 들어 전술된 질병 또는 장애를 위한 치료 기준일 수 있다.
- [0351] <실시예>
- [0352] **재료 및 방법**
- [0353] 올리고뉴클레오티드 합성
- [0354] 올리고뉴클레오티드 합성은 일반적으로 당분야에 공지되어 있다. 적용될 수 있는 프로토콜이 후술된다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 사용된 장치, 지지체 및 농도에 관하여 방법을 약간 바꿈으로써 생산될 수 있다.
- [0355] 올리고뉴클레오티드를, 올리고메이커(Oligomaker) 48에 대한 포스포라미다이트 접근법을 1  $\mu\text{mol}$  규모로 사용하여 우리던 유니버설 지지체 상에서 합성하였다. 합성의 종료시, 올리고뉴클레오티드를, 60°C에서 5 내지 16시간 동안 수성 암모니아를 사용하여 고체 지지체로부터 절단하였다. 올리고뉴클레오티드를 역상 HPLC(RP-HPLC) 또는 고상 추출에 의해 정제하고, UPLC에 의해 특성규명하였고, 분자 질량을 또한 ESI-MS에 의해 확인하였다.

[0356] 올리고뉴클레오티드의 신장:

[0357]  $\beta$ -시아노에틸-포스포라미다이트(DNA-A(Bz), DNA-G(ibu), DNA-C(Bz), DNA-T, LNA-5-메틸-C(Bz), LNA-A(Bz), LNA-G(dmf) 또는 LNA-T)의 커플링을, 활성화제로서 아세토니트릴 중 DCI(4,5-다이시아노이미다졸)(0.25 M) 및 아세토니트릴 중 5'-O-DMT-보호된 아미다이트(0.1 M)의 용액을 사용하여 수행하였다. 최종 주기를 위해, 목적하는 변형을 갖는 포스포라미다이트, 예컨대 접합체 기를 부착하기 위한 C6 연결기 또는 접합체 기 자체를 사용할 수 있다. 포스포르티오에이트 연결기의 도입을 위한 티울화를, 잔탄 하이드라이드(아세토니트릴/페리딘 9:1 중 0.01 M)를 사용함으로써 수행하였다. 포스포르다이에스터 연결기를, THF/페리딘/물 7:2:1 중 0.02 M 요오드를 사용하여 도입할 수 있다. 나머지 시약은 올리고뉴클레오티드 합성에 전형적으로 사용되는 것이다.

[0358] 고상 합성 후 접합을 위하여, 상업적으로 입수가능한 C6 아미노 연결기 포스포라미다이트를 고상 합성의 마지막 주기에 사용할 수 있고, 탈보호 및 고체 지지체로부터의 절단 후, 아미노연결되고 탈보호된 올리고뉴클레오티드를 단리하였다. 접합체를, 표준 합성 방법을 사용하는 작용기의 활성화에 의해 도입하였다.

[0359] RP-HPLC에 의한 정제:

[0360] 조질 화합물을 폐노메넥스 주피터(Phenomenex Jupiter) C18 10  $\mu$  150 x 10 mm 컬럼 상에서 분취 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 0.1 M 암모늄 아세테이트 pH 8 및 아세토니트릴을 완충제로서 5 mL/분의 유량으로 사용하였다. 수집된 분획을 동결건조하여 정제된 화합물을 전형적으로 백색 고체로서 수득하였다.

[0361] 약어:

[0362] DCI: 4,5-다이시아노이미다졸

[0363] DCM: 다이클로로메탄

[0364] DMF: 다이메틸폼아미드

[0365] DMT: 4,4'-다이메톡시트라이틸

[0366] THF: 테트라하이드로퓨란

[0367] Bz: 벤조일

[0368] Ibu: 이소부티릴

[0369] RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피

[0370] T<sub>m</sub> 결정

[0371] 올리고뉴클레오티드 및 RNA 표적(포스페이트 연결된, PO) 듀플렉스를 500 mL RNase-부재 물 중에서 3 mM까지 희석하고, 500 mL 2x T<sub>m</sub>-완충제(200 mM NaCl, 0.2 mM EDTA, 20 mM Na 포스페이트, pH 7.0)와 혼합하였다. 용액을 3분 동안 95°C까지 가열한 후에, 30분 동안 실온에서 어닐링하였다. 듀플렉스 용융 온도(T<sub>m</sub>)를, 펠티어(Peltier) 온도 프로그래머 PTP6이 장착된 람다(Lambda) 40 UV/VIS 분광광도계 상에서 PE 템프랩(TempLab) 소프트웨어(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 사용하여 측정하였다. 온도를 20°C에서 95°C까지 상승시키고, 이어서 25°C까지 하락시켜 260 nm에서 흡광도를 기록하였다. 용융 및 어닐링 둘 다의 제1 미분계수 및 국소 최대치를 사용하여 듀플렉스 T<sub>m</sub>을 평가하였다.

[0372]

사용된 올리고뉴클레오티드:

번호	시�	시	시
5	agttaaaggaggagacaaat	5,1	AGTTaaaggaggagacAAAT
6	tcagttaaaggaggagacaa	6,1	TCAgttaaaggaggagaCAA
7	ctcagttaaaggaggagaca	7,1	CTCAGttaaaggaggagaCA
8	ctcagttaaaggaggagac	8,1	CTCAGttaaaggaggagaGAC
9	actcagttaaaggaggagac	9,1	ACTCAGttaaaggaggagAC
10	actcagttaaaggaggaga	10,1	ACTCAGttaaaggaggagaGA
11	actcagttaaaggaggag	11,1	ACtcaGttaaaggagaGGAG
12	gatgactcagttaaaggagg	12,1	GAtgactcagttaaaggAGG
13	atgatgactcagttaaaggga	13,1	ATGAtgactcagttaaaggGA
14	tgatgactcagttaaagg	14,1	TGAtgactcagttAAAGG
15	gatgatgactcagttaaagg	15,1	GAtgatgactcagttAAAGG
16	gatgatgactcagttaaag	16,1	GATGatgactcagttAAG
17	tatcgactgcattagttgg	17,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
18	gtatcgactgcattagttgg	18,1	Gtat <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
19	tcgactgcattagtt	19,1	TCGActgcattagTTG
19	tcgactgcattagtt	19,2	TCGActgcattagTG
19	tcgactgcattagtt	19,3	TCGActgcatttaGTTG
20	tatcgactgcattagtt	20,1	TAt <sup>m</sup> cgactgcatttaGTTG
21	gtatcgactgcattagtt	21,1	GTAt <sup>m</sup> cgactgcattagTG
22	tgtatcgactgcattagtt	22,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattagTG

[0373]

23	atcgactgcattagtt	23,1	ATCgactgcattaGTT
23	atcgactgcattagtt	23,2	ATCGactgcattAGTT
23	atcgactgcattagtt	23,3	ATCGactgcattAGTT
24	tatcgactgcattagtt	24,1	TATCgactgcattaGTT
25	gtatcgactgcattagtt	25,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagTT
26	tgtatcgactgcattagtt	26,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattagTT
27	ttgtatcgactgcattagtt	27,1	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcattagTT
28	tatcgactgcattagt	28,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcattatGT
28	tatcgactgcattagt	28,2	TATCgactgcattTAGT
29	gtatcgactgcattagt	29,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattatGT
30	tgtatcgactgcattagt	30,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattatGT
31	gtatcgactgcattag	31,1	GTAt <sup>m</sup> cgactgcattAG
31	gtatcgactgcattag	31,2	GTAt <sup>m</sup> cgactgcattAG
31	gtatcgactgcattag	31,3	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattAG
32	tgtatcgactgcattag	32,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattAG
33	ttgtatcgactgcattag	33,1	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcattAG
34	attgtatcgactgcattag	34,1	ATtgat <sup>m</sup> cgactgcattAG
35	tgtatcgactgcatta	35,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattTA
35	tgtatcgactgcatta	35,2	TGTA <sup>m</sup> cgactgcATT
36	attgtatcgactgcatta	36,1	ATTGtat <sup>m</sup> cgactgcattTA
37	ttgtatcgactgcatt	37,1	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcattT
37	ttgtatcgactgcatt	37,2	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcattCATT
38	attgtatcgactgcat	38,1	ATTgtat <sup>m</sup> cgactgcAT
38	attgtatcgactgcat	38,2	ATTgtat <sup>m</sup> cgactgcAT
38	attgtatcgactgcat	38,3	ATTGtat <sup>m</sup> cgactGCAT
39	acgcattgtatcgact	39,1	ACGCattgtat <sup>m</sup> cgACT
39	acgcattgtatcgact	39,2	ACGCattgtat <sup>m</sup> cGACT
40	tacgcattgtatcgac	40,1	TACgcattgtat <sup>m</sup> cGAC
40	tacgcattgtatcgac	40,2	TACGcattgtatCGAC
41	ctacgcattgtatcgac	41,1	CTa <sup>m</sup> cgcattgtatCGAC
42	tctacgcattgtatcgac	42,1	TCTA <sup>m</sup> cgcattgtat <sup>m</sup> cgAC
43	atctacgcattgtatcgac	43,1	ATCta <sup>m</sup> cgcattgtat <sup>m</sup> cgAC
44	tatctacgcattgtatcgac	44,1	TAtcta <sup>m</sup> cgcattgtatcGAC
45	ctacgcattgtatcgta	45,1	CTA <sup>m</sup> cgcattgtatCGA
45	ctacgcattgtatcgta	45,2	CTACgcattgtatTCGA
46	tatctacgcattgtatcgta	46,1	TAtcta <sup>m</sup> cgcattgtatCGA
47	tctacgcattgtatcg	47,1	TCTA <sup>m</sup> cgcattgtatTCG
47	tctacgcattgtatcg	47,2	TCTA <sup>m</sup> cgcattgtatCG
47	tctacgcattgtatcg	47,3	TCTA <sup>m</sup> cgcattgtatATCG
48	atctacgcattgtatcg	48,1	ATCTa <sup>m</sup> cgcattgtatTCG
49	tatctacgcattgtatcg	49,1	TATCta <sup>m</sup> cgcattgtatCG
50	tctatctacgcattgtatcg	50,1	TCtata <sup>m</sup> cgcattgtatCG
51	atctacgcattgtatcg	51,1	ATCta <sup>m</sup> cgcattgtatATC
51	atctacgcattgtatcg	51,2	ATCTa <sup>m</sup> cgcattgtatTATC
52	tatctacgcattgtatcg	52,1	TATcta <sup>m</sup> cgcattgtatTATC
53	ctatctacgcattgtatcg	53,1	CTatcta <sup>m</sup> cgcattgtatTATC

[0374]

54	tctatctacgcatgtatc	54,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcatgtatTC
55	ttctatctacgcatgtatc	55,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcatgtatTC
56	tatctacgcattgtat	56,1	TATcta <sup>m</sup> cgcatgtatTAT
56	tatctacgcattgtat	56,2	TATCta <sup>m</sup> cgcatGTAT
57	ctatctacgcattgtat	57,1	CTAtcta <sup>m</sup> cgcatGTAT
58	tctatctacgcattgtat	58,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcatGTAT
59	ttctatctacgcattgtat	59,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcatgtatTAT
60	ctatctacgcattgtat	60,1	CTAtcta <sup>m</sup> cgcatGTA
60	ctatctacgcattgtat	60,2	CTATCta <sup>m</sup> cgcattTGTA
61	tctatctacgcattgtat	61,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcatGTA
62	ttctatctacgcattgtat	62,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcatGTA
63	ttctatctacgcattgtat	63,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcatTGT
64	tcttctatctacgcattgtat	64,1	TCttctatcta <sup>m</sup> cgcattGT
65	ttttctatctacgcattgtat	65,1	Ttttctatcta <sup>m</sup> cgcattGT
66	ttttctatctacgcattgtat	66,1	TTTtttctatcta <sup>m</sup> cgcatTG
67	ttctatctacgcattgtat	67,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcatTTG
68	cttctatctacgcattgtat	68,1	CTTCTatcta <sup>m</sup> cgCATT
69	tcttctatctacgcattgtat	69,1	TCTtctatcta <sup>m</sup> cgCATT
70	ttttctatctacgcattgtat	70,1	TTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCATT
71	tcttctatctacgcattgtat	71,1	TCTTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
72	ttttctatctacgcattgtat	72,1	TTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
73	ctttttctatctacgcattgtat	73,1	CTTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
74	ttttttctatctacgcattgtat	74,1	TTCTtctatcta <sup>m</sup> cacGCA
75	ctttttctatctacgcattgtat	75,1	CTTCtttctatcta <sup>m</sup> cgCA
76	gctttttctatctacgcattgtat	76,1	Gctttttctatcta <sup>m</sup> cgCA
77	ctttttttctatctacgcattgtat	77,1	CTttttttctatcta <sup>m</sup> ACGC
78	gctttttctatctacgcattgtat	78,1	GCTttttttctatcta <sup>m</sup> ACG
79	cgtggggctttctatctacgcattgtat	79,1	CGTggggctttctatcta <sup>m</sup> CTA
80	tgactttggagaaaaggcacaa	80,1	TGactttggagaaaaggcacAA
81	ctgactttggagaaaaggcacaa	81,1	CtgactttggagaaaaggcacAC
82	agagtcatctgtctcc	82,1	AGAgctatctgtctcc
83	aagtactttaaatagctcaa	83,1	AAGTactttaaatagctCAA
84	aagtactttaaatagctcaa	84,1	AAGTactttaaatagctCAA
85	gaagtactttaaatagctcaa	85,1	GAAGTactttaaatagctCAA
86	tactttaaatagctcaa	86,1	TACTttttaatagctCAA
87	aagtactttaaatagctcaa	87,1	AAGTactttaaatagctCAA
88	gaagtactttaaatagctcaa	88,1	GAAGTactttaaatagctCAA
89	agaagtactttaaatagctcaa	89,1	AGAAgtactttaaatagctCTC
90	aagaagtactttaaatagctcaa	90,1	AAGAgtactttaaatagctCTC
91	gaagtactttaaatagctcaa	91,1	GAAGTactttaaatAGCT
92	taagaagtactttaaatagctcaa	92,1	TAAGaagtactttaaatAGCT
93	agaagtactttaaatagctcaa	93,1	AGAAgtactttaaTAGC
94	taagaagtactttaaatagctcaa	94,1	TAAGaagtactttaaTAGC
95	gtaagaagtactttaaatagctcaa	95,1	GTaaagaagtactttaaTAGC
96	taagaagtactttaaatagctcaa	96,1	TAAGaagtactttaaATAG
97	gtaagaagtactttaaatagctcaa	97,1	GTAAgaagtactttaaATAG

[0375]

98	tgtttaagaagtacttttaatgg	98,1	TGTGttaagaagtactttAAAG
99	aatgtgtttaagaaggacttt	99,1	AATGTgtttaagaaggactttTTT
100	caatgtgtttaagaaggacttt	100,1	CAATGTgtttaagaaggactttTTT
101	atgtgtttaagaaggacttt	101,1	ATGTGTgtttaagaaggactttCTT
102	aatgtgtttaagaaggacttt	102,1	AATGTgtttaagaaggactttACTT
103	caatgtgtttaagaaggacttt	103,1	CAATGTgtttaagaaggactttACTT
104	gcaatgtgtttaagaaggacttt	104,1	GCaatgtgtttaagaaggactttACTT
105	atgtgtttaagaaggact	105,1	ATGTgtttaagaaggactT
105	atgtgtttaagaaggact	105,2	ATGTGTgtttaagaaggactT
106	gcaatgtgtttaagaaggact	106,1	GCAAtgtgtttaagaaggactACT
107	aatgtgtttaagaaggact	107,1	AATGTgtttaagaaggactAC
107	aatgtgtttaagaaggact	107,2	AATGTgtttaagaaggactAC
108	caatgtgtttaagaaggact	108,1	CAATGTgtttaagaaggactAC
109	gcaatgtgtttaagaaggact	109,1	GCAAtgtgtttaagaaggactAC
110	caatgtgtttaagaaggact	110,1	CAAtgtgtttaagaaggactA
110	caatgtgtttaagaaggact	110,2	CAAtgtgtttaagaaggactA
110	caatgtgtttaagaaggact	110,3	CAATGTgtttaagaaggactA
111	gcaatgtgtttaagaaggact	111,1	GCAAtgtgtttaagaaggactA
112	gcaatgtgtttaagaaggact	112,1	GCAAtgtgtttaagaaggactA
		A	See below
		B	See below

[0376]

[0377] 상기 표의 화합물에서: 대문자는 LNA 뉴클레오시드를 나타내고(베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드가 사용되었다), 모든 LNA 사이토신은 5-메틸 사이토신이고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 위첨자 "이 선행하는 DNA 사이토신은 5-메틸 C-DNA 뉴클레오시드를 나타낸다. 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다. EP16177508.5 및 EP17170129.5에서 화합물 A가 화합물 143,1로 개시되어 있고, 화합물 B가 145,1로 개시되어 있고, 양성 대조군 화합물로서 사용되었다.

#### [0378] 실시예 1: 단일 농도에서 U251 세포주에서 LNA 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능 시험

[0379] HTRA1에 대한 유망한 "핫스팟(hot spot)" 영역의 동정. HTRA1 LNA 올리고뉴클레오티드의 라이브러리(n=231)를 U251 세포주에서 5  $\mu\text{M}$ 에서 6일의 처리에 의해 선별하였다. 이러한 라이브러리로부터, 도 1에 나타낸 바와 같이 위치 53113과 53384 사이에 인간 HTRA1 미성숙 mRNA(서열번호 116 또는 117)를 표적화하는 일련의 활성 올리고뉴클레오티드를 동정하였다.

[0380] 인간 교아종 U251 세포주를 ECACC로부터 구매하고 공급회사에 의해 권고되는 바와 같이 37°C에서 5%  $\text{CO}_2$ 를 함유하는 가습된 항온처리기에서 유지하였다. 검정을 위해, 15000 U251 세포/웰을 결핍 배지(starvation media)(10% 대신에 1% FBS를 함유함을 제외하고 공급회사에 의해 권고되는 바와 같은 배지)에서 96 멀티 웰 플레이트에 시팅하였다. PBS에 용해된 올리고뉴클레오티드의 첨가 전에 세포를 24시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오티드의 농도: 5  $\mu\text{M}$ . 올리고뉴클레오티드 첨가 3 내지 4일 후에, 배지를 제거하고, 새로운 배지(올리고뉴클레오티드를 미함유함)를 첨가하였다. 올리고뉴클레오티드 첨가 6일 후에, 세포를 채취하였다. RNA를 퓨어링크(PureLink) 프로 96 RNA 정제 키트(앰비온(Ambion), 제조회사의 설명서에 따름)를 사용하여 추출하였다. 이어서, cDNA를 M-MLT 역전사 효소, 랜덤 테카며 레트로스크립트(RETROscript), RNase 억제제(앰비온, 제조회사의 설명서에 따름)를 100 mM dNTP 세트 PCR 그레이드(인비트로겐(Invitrogen)) 및 DNase/RNase 자유수(깁코(Gibco))와 함께 사용하여 합성하였다. 유전자 발현 분석을 위해, qPCR을 TagMan 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(Fast Advanced Master Mix)(2X)(앰비온)를 더블렉스 셋업으로 사용하여 수행하였다. 하기 TaqMan 프라이머 검정을 qPCR을 위해 사용하였다: HTRA1, Hs01016151\_m1(FAM-MGB) 및 하우스키핑 유전자, TBP, Hs4326322E(VIC-MGB)(라이프 테크놀로지스(Life Technologies)). n= 2 독립적 생물학적 복제물. 표에 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로서 나타냈다.

위 제 작 자	위 제 작 자 체 제 작 자	Kb 수
	mRNA	
19	19.1	16
31	31.1	2
38	38.1	9
47	47.1	3
78	78.1	4
79	79.1	21
82	82.1	35
107	107.1	17
110	110.1	24
112	112.1	15

[0381]

#### [0382] 실시예 2: 단일 농도에서 U251 세포주에서 LNA 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능 시험

[0383] 실시예 1에 기재된 "핫스팟" 영역 53113 내지 53384를 U251 세포주에서 5  $\mu\text{M}$ 에서 선별된 HTRA1 LNA 올리고뉴클레오티드의 새로운 라이브러리(n=210)에서 추가로 입증하였다. n=33 LNA 올리고뉴클레오티드는 위치 53113과 53384 사이의 인간 HTRA1 미성숙 mRNA를 표적화하였고, 이를 올리고는 도 2에 나타낸 바와 같이 나머지와 비교하여 비교적 활성이었다. 검정을 실시예 1에 나타낸 바와 같이 수행하였다. n=2 독립적 생물학적 복제물. 표에 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로서 나타냈다.

mRNA 수 량 ng	mRNA 종 류 명	mRNA 수 량 ng
19	19.2	3
19	19.3	16
23	23.1	1
23	23.2	44
28	28.1	2
28	28.2	19
31	31.2	0.4
31	31.3	9
35	35.1	24
35	35.2	5
37	37.1	0.3
37	37.2	7
38	38.2	1
38	38.3	17
39	39.1	5
39	39.2	17
40	40.1	6
40	40.2	34
45	45.1	4
45	45.2	23
47	47.2	1
47	47.3	4
51	51.1	6
51	51.2	13
56	56.1	2
56	56.2	12
60	60.1	2
60	60.2	5
105	105.1	30
105	105.2	76
107	107.2	25
110	110.2	27
110	110.3	20

[0384]

## 실시예 3: 단일 농도에서 U251 및 ARPE19 세포주에서 LNA 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효능 시험

[0386]

실시예 1 및 2에 기재된 "핫스팟" 영역 53113 내지 53384를 U251 및 ARPE19 세포주에서 각각 5  $\mu$ M 및 25  $\mu$ M에서 선별된 HTRA1 LNA 올리고뉴클레오티드의 새로운 라이브러리(n=305)에서 추가로 입증하였다. n=95 LNA 올리고뉴클레오티드는 위치 53113과 53384 사이의 인간 HTRA1 미성숙 mRNA를 표적화하였고, 이를 올리고는 도 3에 나타낸 바와 같이 나머지와 비교하여 비교적 활성이었다.

[0387]

인간 망막 색소 상피 ARPE19 세포주를 ATCC로부터 구매하고 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>를 함유하는 가습된 항온처리기에서 DMEM-F12(시그마(Sigma), D8437), 10% FBS, 1% pen/strep에서 유지하였다. U251 세포주는 실시예 1에 기재되어 있다. 검정을 위해, 2000 U251 또는 ARPE19세포/웰을 공급회사에 의해 권고되는 바와 같이 배양 배지에서 96 멀티 웰 플레이트에 시딩하였다. PBS에 용해된 올리고뉴클레오티드의 첨가 전에 세포를 2시간 동안 항온처리하였다. 올리고의 농도는 각각 U251 및 ARPE19 세포에서 5 및 25  $\mu$ M이었다. 올리고뉴클레오티드 첨가 4일 후에, 세포를 채취하였다. RNA 추출을 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행하였고, cDNA 합성 및 qPCR을 qScript XLT 1-단계 RT-qPCR ToughMix Low ROX, 95134-100(퀀타 바이오사이언시즈(Quanta Biosciences))을 사용하여 수

행하였다. 하기 TaqMan 프라이머 검정을 U251 및 ARPE19 세포에 대해 더플렉스(douplex) 셋업으로 사용하였다: HTRA1, Hs01016151\_m1(FAM-MGB) 및 하우스키핑 유전자, GAPDH, Hs4310884E(VIC-MGB). 모든 프라이머 세트를 라이프 테크놀로지스로부터 구매하였다. n=1 생물학적 복제물. 표에서 상대적 HTRA1 mRNA 발현 수준을 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로서 나타냈다.

시약번호	회합물 번호	ARPE19 mRNA 수준	U251 mRNA 수준
5	5,1	90	56
6	6,1	107	60
7	7,1	92	74
8	8,1	83	57
9	9,1	98	64
10	10,1	77	67
11	11,1	71	56
12	12,1	81	43
13	13,1	84	65
14	14,1	36	20

[0388]

15	15,1	37	29
16	16,1	55	28
17	17,1	53	43
18	18,1	69	59
20	20,1	41	42
21	21,1	24	22
22	22,1	38	51
23	23,3	53	37
24	24,1	52	27
25	25,1	27	18
26	26,1	16	26
27	27,1	28	42
29	29,1	24	16
30	30,1	18	22
31	31,2	23	3
32	32,1	14	23
33	33,1	11	23
34	34,1	14	34
35	35,1	8	3
36	36,1	12	18
37	37,1	24	5
41	41,1	51	26
42	42,1	39	26
43	43,1	53	42
44	44,1	67	49
46	46,1	59	43
47	47,2	16	8
48	48,1	23	15
49	49,1	39	29
50	50,1	45	42
51	51,1	14	28
52	52,1	15	22
53	53,1	32	23
54	54,1	12	31
55	55,1	46	36
56	56,1	9	11
57	57,1	62	38
58	58,1	77	30
59	59,1	29	31
60	60,1	47	22
61	61,1	25	18
62	62,1	32	26
63	63,1	32	17

[0389]

64	64,1	67	43
65	65,1	51	78
66	66,1	24	18
67	67,1	11	0,7
68	68,1	37	17
69	69,1	36	17
70	70,1	23	12
71	71,1	34	15
72	72,1	16	15
73	73,1	16	14
74	74,1	17	8
75	75,1	29	13
76	76,1	74	43
77	77,1	58	13
80	80,1	127	98
81	81,1	119	104
83	83,1	49	49
84	84,1	52	31
85	85,1	29	10
86	86,1	13	5
87	87,1	32	28
88	88,1	29	15
89	89,1	28	16
90	90,1	21	14
91	91,1	74	53
92	92,1	76	51
93	93,1	40	22
94	94,1	33	20
95	95,1	10	31
96	96,1	49	35
97	97,1	34	20
98	98,1	16	21
99	99,1	66	43
100	100,1	51	21
101	101,1	87	66
102	102,1	52	32
103	103,1	49	24
104	104,1	79	51
106	106,1	71	49
108	108,1	47	32
109	109,1	59	48
111	111,1	66	41
A	A	21	28

[0390]

#### 실시예 4: 투여량 반응 곡선에서 U251 및 ARPE19 세포주에서 선택된 화합물의 시험관내 효력 및 효능 시험

[0391]

U251 및 ARPE19 세포주는 각각 실시예 1 및 3에 기재되어 있다. U251 검정을 실시예 1에 기재된 바와 같이 수행하였다. ARPE19 검정을 하기와 같이 수행하였다: 5000 ARPE19 세포/웰을 공급회사에 의해 권고되는 배양 배지에서(10% 대신 5% FBS를 사용함) 96 멀티 웰 플레이트에 시딩하였다. 세포를 PBS에 용해된 올리고뉴클레오티드의 첨가 전에 2시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오티드의 농도: 50  $\mu$ M에서부터, 하프-로그 희석, 8 개의 포인트. 올리고뉴클레오티드의 첨가 4일 후에, 세포를 채취하였다. RNA 추출, cDNA 합성 및 qPCR을 실시 예 1에 기재된 바와 같이 수행하였다. n=2 독립적 생물학적 복제물. 50  $\mu$ M에서 EC50 값 및 잔여 HTRA1 mRNA 수준을 대조군(PBS)의 %로 표에 나타낸다.

시행번호	제작일자	ARPE19		U251	
		EC50 ( $\mu$ M)	최대 KD에서 mRNA 수준	EC50 ( $\mu$ M)	최대 KD에서 mRNA 수준
19	19.2	2.3	54	0.6	3
31	31.2	2.3	12	0.40	0.2
37	37.1	4.0	11	0.46	0.2
38	38.2	7.4	19	0.70	0.2
47	47.2	4.6	8	0.62	0.2
23	23.1	6.8	25	0.80	1
35	35.1	3.5	4	0.38	0.1

[0393]

## 실시예 5: 투여량 반응 곡선에서 U251 및 ARPE19 세포주에서 선택된 화합물의 시험관내 효력 및 효능 시험

[0395]

검정을 실시예 3에 기재된 바와 같이 수행하였다. 올리고뉴클레오티드의 농도: 50  $\mu$ M에서부터, 하프-로그 회색, 8개의 포인트. 각각 U251 및 ARPE19에 대해 n=2 및 n=1 독립적 생물학적 복제물. 50  $\mu$ M에서 EC50 값 및 잔여 HTRA1 mRNA 수준을 대조군(PBS)의 %로 표에 나타냈다.

시행번호	제작일자	ARPE19		U251	
		EC50 ( $\mu$ M)	최대 KD에서 mRNA 수준	EC50 ( $\mu$ M)	최대 KD에서 mRNA 수준
31	31.2	3.2	15	0.90	0.38
37	37.1	11	22	1.3	0.75
47	47.2	2.8	13	0.89	0.83
35	35.1	2.6	8.3	0.79	0.40
85	85.1	8.2	24	0.48	3.6
90	90.1	3.3	16	0.50	2.2
95	95.1	0.55	28	1.0	4.1
98	98.1	1.7	24	0.86	4.5
30	30.1	1.2	20	1.00	2.2
32	32.1	1.7	22	1.6	1.4
26	26.1	1.1	14	1.4	0.45
33	33.1	0.75	28	0.66	0.63
34	34.1	0.44	21	0.80	0.35
36	36.1	5.2	28	1.1	0.80
52	52.1	2.1	28	1.1	1.1
54	54.1	0.79	25	0.62	1.4
72	72.1	2.9	33	0.71	1.7
70	70.1	1.9	36	0.52	1.5
74	74.1	0.78	24	0.35	1.1
73	73.1	0.78	11	0.59	0.33
75	75.1	1.7	22	0.60	0.80
86	86.1	1.7	6.5	0.47	0.65
67	67.1	0.59	4.3	0.38	0.23
A	A	6.5	24	1.2	3.6
B	B	8.1	30	0.79	4.2

[0396]

[0397]

## 실시예 6: 투여량 반응 곡선에서 U251 및 ARPE19 세포주에서 선택된 화합물의 시험관내 효력 및 효능 시험

[0398]

검정을 실시예 3에 기재된 바와 같이 수행하였다. 올리고뉴클레오티드의 농도: 50  $\mu\text{M}$ 에서부터, 하프-로그 회색, 8개의 포인트. n=2 독립적 생물학적 복제물. 50  $\mu\text{M}$ 에서 EC50 값 및 잔여 HTRA1 mRNA 수준을 대조군(PBS)의 %로 표에 나타냈다.

투여 량 ( $\mu\text{M}$ )	대조군 대비 %	EC50 ( $\mu\text{M}$ )	최대 KD에서 mRNA 수준
38	38.1	3.3	3
78	78.1	0.58	2
31	31.2	1.2	0.4
37	37.1	1.6	0.6
47	47.2	0.91	0.6
35	35.1	0.52	0.3
39	39.1	0.82	3
40	40.1	1.3	4
45	45.1	0.89	3
51	51.1	2.7	2
56	56.1	2.7	1
60	60.1	2.1	1
37	37.2	8.0	24
31	31.3	2.8	10
35	35.2	1.3	4
47	47.3	0.86	4
60	60.2	1.3	3
26	26.1	0.52	1
73	73.1	0.24	0.7
86	86.1	0.27	0.9
67	67.1	0.46	0.2
A	A	1.1	3.1
B	B	1.2	3.3

[0399]

## 실시예 7: 투여량 반응 곡선에서 U251 세포주에서 선택된 화합물의 시험관내 효력 및 효능 시험

[0400]

ARPE19 세포주는 실시예 3에 기재되어 있다. 검정을 위해, ARPE19 세포를, 24000 세포/웰로 결핍 배지(10% 대신에 1% FBS를 함유함을 제외하고 공급회사에 의해 권고되는 바와 같은 배지)에서 96 멀티 웰 플레이트에 100  $\mu\text{L}$ 에 시딩하였다. PBS에 용해된 올리고뉴클레오티드의 첨가 전에 세포를 2시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오티드의 농도: 50  $\mu\text{M}$ 에서부터, 하프-로그 회색, 8개의 포인트. 올리고뉴클레오티드 화합물 첨가 후에 제4일 및 제7일에, 올리고뉴클레오티드를 미함유하는 75  $\mu\text{L}$ 의 신선한 결핍 배지를 세포에 첨가하였다(오래된 배지를 제거하지 않음). RNA 추출, cDNA 합성 및 qPCR을 실시예 3에 기재된 바와 같이 수행하였다. n=2 독립적 생물학적 복제물. 50  $\mu\text{M}$ 에서 EC50 값 및 잔여 HTRA1 mRNA 수준을 대조군(PBS)의 %로 표에 나타냈다.

여부 제작 자	여부 제작 자	ARPE19	
		EC50 ( $\mu$ M)	최대 KD에서 mRNA 수준
30	30,1	0,31	1
33	33,1	0,60	0,5
35	35,1	0,58	1
35	35,2	2,7	4
36	36,1	0,97	2
37	37,1	1,0	4
40	40,1	3,8	21
45	45,1	1,6	3
56	56,1	5,8	2
67	67,1	0,84	1
73	73,1	0,36	2
86	86,1	0,59	4
90	90,1	0,75	5
95	95,1	0,74	3
A	A	1,3	1,9
B	B	0,84	1,5

[0402]

#### 실시예 8: 인간 일차 RPE 세포에서 시험관내 효능 시험

[0403]

인간 일차 망막 색소 상피(hpRPE) 세포를 사이언셀(Science11)(카탈로그 번호 6540)로부터 구매하였다. 검정을 위해, 5000 hpRPE 세포/웰을 배양 배지(EpiCM, 사이언셀 카탈로그 번호 4101)에서 라미닌(Laminin)(라미닌 521, 바이오라마나(BioLamina) 카탈로그 번호 LN521-03) 코팅된 96 멀티 웰 플레이트에 시팅하였다. 이를 상기 배지에 의해 1주일 동안 확대시키고, 하기 배지를 사용하여 2주 동안 분화시켰다: N1 보충물(시그마 카탈로그 번호 N-6530), 글루타민-페니실린-스트렙토마이신(시그마 카탈로그 번호 G-1146), 비-필수 아미노산(NEAA, 시그마 카탈로그 번호 M-7145), 타우린(시그마 카탈로그 번호 T-0625), 하이드로코르티손(시그마 카탈로그 번호 H-03966), 트라이요오도-티로닌(시그마 카탈로그 번호 T-5516) 및 소혈청 알부민(BSA, 시그마 카탈로그 번호 A-9647)으로 보충된 MEM 알파 배지(시그마 카탈로그 번호 M-4526). 세포를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>를 함유하는 가습된 항온처리기에서 배양하였다.

[0404]

실험하는 날에, 올리고뉴클레오티드 첨가 전에 세포를 1시간 동안 신선한 분화 배지와 함께 항온처리하였다. 이를 PBS에 용해시키고 제0일 제4일에 세포 상에 적용하였다. 제7일에, 세포를  $\beta$ -мер캅토-에탄올을 함유하는 50  $\mu$ l의 RLT 완충제(퀴아젠(Qiagen) 카탈로그 번호 79216)에 의해 채취하였다. RNA의 추출을 DNase I 처리(카탈로그 번호 79254; 로트 151042674)를 포함하는 퀴아젠 RNeasy 미니 키트(카탈로그 번호 74104; 로트 151048073)의 이용자 매뉴얼에 따라 수행하였다. RNA 품질 관리를 애질런트(Agilent) 바이오분석기 나노 키트(애질런트; 카탈로그 번호 5067-1511; 로트 1446)에 의해 수행하였다. 전체 RNA의 cDNA로의 역전사(cDNA 합성)를 (랜덤 핵사며 올리고뉴클레오티드를 기반으로 하는) 고용량 cDNA 역전사 키트를 제조회사의 설명서에 따라(씨모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 카탈로그 번호 4368814; 로트 00314158) 사용하여 수행하였다. cDNA 샘플의 측정을 7900HT 실시간 PCR 기기(씨모 피셔 사이언티픽) 상에서 384-웰 플레이트 포맷으로 3회 수행하였다. 하기 TaqMan 프라이머 검정을 qPCR을 위해 사용하였다: HTRA1, Hs01016151\_m1 and Hs00170197\_m1, 하우스키핑 유전자, GAPDH, Hs99999905\_m1 및 PPIA, Hs99999904\_m1(라이프 테크놀로지스). n=3 생물학적 복제물. 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 도 4 및 하기 표에 대조군(PBS)의 %로서 나타냈다.

시 행 일 자	여 부 증 명 서	mRNA 수		
		50µM	10µM	1µM
37	37.1	32	60	77
35	35.1	9	20	64
85	85.1	22	49	46
90	90.1	22	39	61
95	95.1	20	47	74
98	98.1	14	27	55
30	30.1	19	41	75
32	32.1	14	25	53
26	26.1	21	39	73
33	33.1	18	70	58
34	34.1	16	35	63
52	52.1	13	31	61
54	54.1	7	20	53
72	72.1	7	18	56
70	70.1	8	18	53
74	74.1	3	12	40
73	73.1	13	13	65
75	75.1	7	15	55
86	86.1	8	27	70
67	67.1	8	27	77
A	A	31	57	72

[0406]

[0407] 실시예 9: 시노몰구스 원숭이 생체내 약동학 및 약력학 연구, 21일의 처리, 유리체내(IVT) 주사, 단일 투여량

[0408]

망막의 mRNA 및 망막 및 유리체의 단백질 수준 둘 다에서 녹 다운(knock down)이 위치 53113과 53384 사이의 인간 HTRA1 미성숙 mRNA의 "핫스팟"을 표적화하는 3개의 HTRA1 LNA 올리고뉴클레오티드에 대해 관찰되었다(도 5 참조).

[0409]

#### 동물

[0410]

모든 실험을 시노몰구스 원숭이(*Macaca fascicularis*)에 대해 수행하였다.

[0411]

4마리의 동물이 연구의 각각의 군에 포함되었고, 총 20마리였다.

[0412]

#### 화합물 및 투여 절차

[0413]

시험 화합물 주사 전에 및 2일 후에 부프레놀린 진통제를 투여하였다. 동물을 케타민 및 자일라진의 근육내 주사에 의해 마취시켰다. 시험 항목 및 음성 대조군(PBS)을 테트라카인 마취제의 국소 투여 후에 연구 제1일에 마취된 동물의 양쪽 눈에 유리체내 투여하였다(투여 당 50 µL).

[0414]

#### 안락사

[0415]

인-라이프 상의 말에(제22일) 모든 원숭이를 펜토바르비탈의 과투여량 복강내 주사에 의해 안락사시켰다.

[0416]

#### qPCR에 의한 올리고 함량 측정 및 Htra1 RNA 발현의 정량화

[0417]

안락사 직후에, 눈 조직을 얼음 위에서 신속하게 주의하여 해부하고 출하 전까지 -80°C에서 저장하였다. 망막 샘플을 700 µL MagNa 퓨어 96 LC RNA 단리 조직 완충제에 용해시키고 프리셀라이즈 에볼루션 균질기(precellys evolution homogenizer)를 사용하여 2 mL 퓨브 당 하나의 스테인리스강 비드를 첨가하여(2 x 1,5 min) 균질화 시킨 후에, 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 샘플을 13000 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 절반을 바

이오분석을 위해 한쪽으로 치워 놓고 나머지 절반에 대해 RNA 추출을 바로 진행하였다.

[0418] 바이오분석을 위해, 샘플을 혼성화 ELISA 방법에 의한 올리고 함량 측정을 위해 10 내지 50배 희석하였다. 비오티닐화된 LNA-포착 프로브 및 다이옥시제닌-접합된 LNA-검출 프로브(둘 다 5xSSCT에서 35 nM, 각각 검출할 LNA 올리고뉴클레오티드 중 하나의 말단에 상보성임)를 희석된 균질물 또는 관련 있는 기준물질과 혼합하고 30분 동안 실온에서 항온처리한 후에, 스트렙타비딘-코팅된 ELISA 플레이트(Nunc 카탈로그 번호 436014)에 첨가하였다.

[0419] 플레이트를 1시간 동안 실온에서 항온처리하고 2xSSCT(300 mM 염화 나트륨, 30 mM 시트르산 나트륨 및 0.05% v/v 트윈(Tween)-20, pH 7.0)에서 세척하였다. 포착된 LNA 듀플렉스를 알칼리성 포스파타제와 접합된 항-DIG 항체(로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science) 카탈로그 번호 11093274910) 및 알칼리성 포스파타제 기질 시스템(블루 포스(Blue Phos) 기질, KPL 제품 코드 50-88-00)을 사용하여 검출하였다. 올리고 복합체의 양을 바이오텍(Biotek) 판독기 상에서 615 nm에서의 흡광도로서 측정하였다.

[0420] RNA 추출을 위해, 세포 RNA 대량 키트(05467535001, 로슈)를 하기 프로그램에 의해 MagNA 퓨어 96 시스템에 사용하였다: DNase 처리를 포함하여 제조회사의 설명서에 따르는 조직 FF 표준 LV3.1. RNA 품질 관리 및 농도를 Eon 판독기(바이오텍)에 의해 측정하였다. RNA 농도를 샘플에 대해 정규화시키고, 후속적 cDNA 합성 및 qPCR 을 qScript XLT 1-단계 RT-qPCR ToughMix Low ROX, 95134-100(퀀타 바이오사이언스)을 사용하여 1-단계 반응으로 수행하였다. 하기 TaqMan 프라이머 검정을 싱글플렉스 반응으로 사용하였다: Htra1, Mf01016150\_ , Mf01016152\_m1 및 Rh02799527\_m1 및 하우스키핑 유전자, ARFGAP2, Mf01058488\_g1 및 Rh01058485\_m1, 및 ARL1, Mf02795431\_m1(라이프 테크놀로지스). qPCR 분석을 ViiA7 기계(라이프 테크놀로지스) 상에서 실행하였다. 눈/군: n=3 눈. 각각의 눈을 개별적인 샘플로서 처리하였다. 상대적 Htra1 mRNA 발현 수준을 대조군(PBS)의 %로서 나타냈다.

#### 조직학

[0422] 안구를 제거하고 10% 중성 완충된 포말린에 24시간 동안 고정시키고 다듬고 파라핀에 내장시켰다.

[0423] ISH 분석을 위해, 포말린-고정되고 파라핀-내장된 시노 망막 조직 절편(4 μm 두께)을 RNAscope 2.5 VS 프로브-Mmu-HTRA1, REF 486979(어드밴스드 셀 디아그노스틱 인코포레이티드(Advanced Cell Diagnostics, Inc.))를 사용하여 완전히 자동화된 벤타나 디스커버리(Ventana Discovery) ULTRA 염색 모듈(절차: mRNA 디스커버리 울트라 레드 4.0 - v0.00.0152)을 사용하여 처리하였다. 사용된 색소원은 패스트레드(Fastred), 헤마톡실린(Hematoxylin) II 대비염색제이다.

#### 플레이트-기반 면역침강 질량 분석(IP-MS) 접근법을 사용한 HTRA1 단백질 정량화

##### 샘플 준비, 망막

[0426] 프리셀라이즈 24(5500, 15초, 2회의 사이클)를 사용하여 망막을 프로테아제 억제제(Complete EDTA-프리, 로슈)를 갖는 4-부피(w/v)의 RIPA 완충제(50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.25% 데옥시콜산, 1% NP-40, 1 mM EDTA, 밀리포어(Millipore))에 균질화시켰다. 균질물을 원심분리하고(13,000 rpm, 3분), 상청액의 단백질 함량을 결정하였다(피어스(Pierce) BCA 단백질 검정).

##### 샘플 준비, 유리체

[0428] 유리액(300 μl)을 프로테아제 억제제(Complete EDTA-프리, 로슈)를 갖는 5x RIPA 완충제(최종 농도: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.25% 데옥시콜산, 1% NP-40, 1 mM EDTA)로 희석하고 프리셀라이즈 24(5500, 15초, 2회의 사이클)를 사용하여 균질화시켰다. 균질물을 원심분리하고(13,000 rpm, 3분), 상청액의 단백질 함량을 결정하였다(피어스 BCA 단백질 검정).

##### 플레이트-기반 HTRA1 면역침강 및 트립신에 의한 소화

[0430] 96 웰 플레이트(Nunc MaxiSorp)를 항-HTRA1 마우스 단클론성 항체(R&D MAB2916, 50 μl PBS 중에 500 ng/웰)로 코팅하고 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 플레이트를 2회 PBS(200 μl)로 세척하고 PBS 중의 3%(w/v) BSA로 30분 동안 20°C에서 차단시킨 후에, 2회 PBS 세척이 뒤따랐다. 샘플(50 μl PBS 중의 75 μg 망막, 100 μg 유리체)을 무작위화시키고 플레이트에 첨가한 후에, 밤새 4°C에서 진탕기(150 rpm) 상에서 항온처리하였다. 이어서, 플레이트를 2회 PBS로 세척하고 1회 물로 세척하였다. 이어서, 50 mM TEAB 중의 10 mM DTT(30 μl)를 각각의 웰에 첨가한 후에, 1시간 동안 20°C에서 항온처리하여 시스테인 셀프히드릴을 환원시켰다. 이어서, 50

mM TEAB 중의 150 mM 요오도아세트아미드(5  $\mu$ l)를 각각의 웰에 첨가한 후에, 30분 동안 20°C에서 암실에서 항온처리하여 시스테인 셀프히드릴을 차단하였다. 10  $\mu$ l의 소화 용액을 각각의 웰에 첨가한 후에(최종 농도: 1.24 ng/ $\mu$ l 트립신, 20 fmol/ $\mu$ l BSA 웹티드, 26 fmol/ $\mu$ l 동위원소-표지된 HTRA1 웹티드, 1 fmol/ $\mu$ l iRT 웹티드, Biognosys), 밤새 20°C에서 항온처리하였다.

[0431] 표적화된 질량 분석(선택된 반응 모니터링, SRM)에 의한 HTRA1 웹티드 정량화

[0432] 질량 분석을 TSQ 퀄티바(Quantiva) 삼중 사극 질량 분석기에 커플링된 얼티메이트(Ultimate) RSLCnano LC(씨모 사이언티픽) 상에서 수행하였다. 샘플(20  $\mu$ L)을 IP에 사용된 96 웰 플레이트로부터 직접 주입하고 5  $\mu$ L/분으로 6분 동안 로딩 완충제(0.5% v/v 폼산, 2% v/v CAN) 중에 Acclaim Pepmap 100 트랩 컬럼(100  $\mu$ m x 2 cm, C18, 5  $\mu$ m, 100 A, 씨모 사이언티픽) 상에 적재하였다. 이어서, 웹티드를 250 nL/분의 유속에서 하기 구배를 사용하여 40°C로 가열된 통합된 전자분무 이미터(emitter)를 갖춘 PepMap Easy-SPRAY 분석용 컬럼(75  $\mu$ m x 15 cm, 3  $\mu$ m, 100 A, 씨모 사이언티픽) 상에서 분해하였다: 6분, 98% 완충제 A(2% ACN, 0.1% 폼산), 2% 완충제 B(ACN + 0.1% 폼산); 36분, 30% 완충제 B; 41분, 60% 완충제 B; 43분, 80% 완충제 B; 49분, 80% 완충제 B; 50분, 2% 완충제 B. TSQ 퀄티바를 하기 파라미터를 사용하여 SRM 모드로 작동시켰다: 사이클 시간, 1.5초; 스프레이 전압, 1800 V; 충돌 기체 압력, 2 mTorr; Q1 및 Q3 분해, 0.7 FWHM; 이온 수송 투브 온도 300°C. SRM 전이를 HTRA1 웹티드 "LHRPPVIVLQR" 및 내부 표준으로서 사용된 동위원소-표지된 L-[U-13C, U-15N]R 합성 버전에 대해 획득하였다.

[0433] 데이터 분석을 스카이라인(Skyline) 버전 3.6을 사용하여 수행하였다.

[0434] 웨스턴 블로트

[0435] 0.5 프리셀라이즈 투브(CK14\_0.5ml, 베틴 테크놀로지스(Bertin Technologies))의 절개한 망막 샘플을, 프로테아제 억제제(Complete EDTA-프리 프로테아제-억제제 미니, 11 836 170 001, 로슈)를 갖는 RIPA 용해 완충제(20-188, 밀리포어)에서 용해시키고 균질화시켰다.

[0436] 유리체 샘플을 0.5 프리셀라이즈 투브(CK14\_0.5ml, 베틴 테크놀로지스)에 첨가하고, 프로테아제 억제제(Complete EDTA-프리 프로테아제-억제제 미니, 11 836 170 001, 로슈)를 갖는 1/4x RIPA 용해 완충제(20-188, 밀리포어)에 용해시키고 균질화시켰다.

[0437] 샘플(망막 20  $\mu$ g 단백질, 유리체 40  $\mu$ g 단백질)을 환원 조건 하에 4 내지 15% 구배 젤(#567-8084 바이오-라드(Bio-Rad)) 상에서 분석하고, 트랜스-블롯 터보(Trans-Blot Turbo) 장치(바이오-라드)를 사용하여 니트로셀룰로스(#170-4159 바이오-라드) 상에 옮겼다.

[0438] 일차 항체: 토끼 항-인간 HTRA1(SF1)은 일종의 사샤 파우저(Sascha Fauser)(쾰른 대학교)의 기증품인 마우스 항-인간 Gapdh(#98795 시그마-알드리치)였다. 이차 항체: 염소 항-토끼 800CW 및 염소 항-마우스 680RD를 Li-Cor로부터 입수하였다.

[0439] 블로트를 오디세(Odyssey) CLX(Li-Cor) 상에서 이미지화시키고 분석하였다.

[0440] 실시예 10: 시노몰구스 원숭이 생체내 평가: 안방수의 HTRA1 단백질 결정 및 망막의 HTRA1 mRNA 및 단백질 억제에 대한 비교

[0441] 실험 방법론: 상기 실시예를 참조한다. 안방수 샘플을 채취하고, 샘플을 실시예 9의 유리액 샘플에 따라 제조하였다. 시노몰구스 원숭이 안방수 샘플(AH)을 분석 방법론에 따라 크기-기반 분석에 의해 분석하였다: 모세관 전기영동 시스템(폐기 수(상표), 프로틴심플).

[0442] 샘플을 얼음 상에서 해동시키고 희석하지 않은 상태로 사용하였다. 정량화를 위한, 재조합 HTRA1-S328A 돌연변이체(오리진 #TP700208)를 제공업체가 기재한 바와 같이 준비하였다.

[0443] 일차 토끼 항-인간 HTRA 항체 SF1을 사샤 파우저 교수가 제공해주었고, 1:300 희석하여 사용하였다. 모든 다른 시약을 프로틴심플로부터 입수하였다.

[0444] 샘플을 12 내지 230 kDa 분리 모듈을 사용하여 이중 겸량선을 사용하여 기술적으로 3회 처리하였다. 피크 아래 면적을 Xlfit(IDBS 소프트웨어)를 사용하여 컴퓨터 처리하고 분석하였다.

[0445]

결과

도면 넘버링	화합물 번호	mRNA_망막	단백질_망막	단백질_AH
PBS	-	82	101	95
PBS	-	107	99	118
# 15,3	B	56	73	51
# 15,3	B	52	53	68
# 17	# 73,1	23	41	47
# 17	# 73,1	26	44	44
# 18	# 86,1	32	29	44
# 18	# 86,1	23	28	64
# 19	# 67,1	34	39	44
# 19	# 67,1	34	61	42

[0446]

[0447] 주의: 도 12 내지 14에 나타낸 화합물 번호는 나머지 실시예와 상이한 넘버링 시스템을 사용한다. 상기 표는 이전 실시예 및 본원 다른 곳에 사용된 것과 비교한 도 12 내지 14에 사용된 넘버링에 대한 설명표를 제공한다.

[0448]

도 12a는 화합물 B 및 73,1을 투여 받은 원숭이의 안방수의 HTRA1 단백질 수준의 시작화를 보여주되, 샘플은 주사후 제3일, 제8일, 제15일 및 제22일에 채취되었다. 도 12b는 HTRA1 단백질 수준을 계산하는 데 사용된 검량선을 제공한다. 도 12c 내지 12e는 주사 후 시간에 대해 플로팅된 개별적 동물의 안방수의 계산된 HTRA1 수준을 제공한다.

[0449]

도 13은 안방수의 HTRA1 단백질 수준과 망막의 HTRA1 mRNA 수준 사이의 직접적 상관관계를 보여준다. 따라서, 안방수 HTRA1 단백질 수준은 HTRA1 망막 mRNA 수준 또는 HTRA1 망막 mRNA 억제에 대한 바이오마커로서 사용될 수 있다.

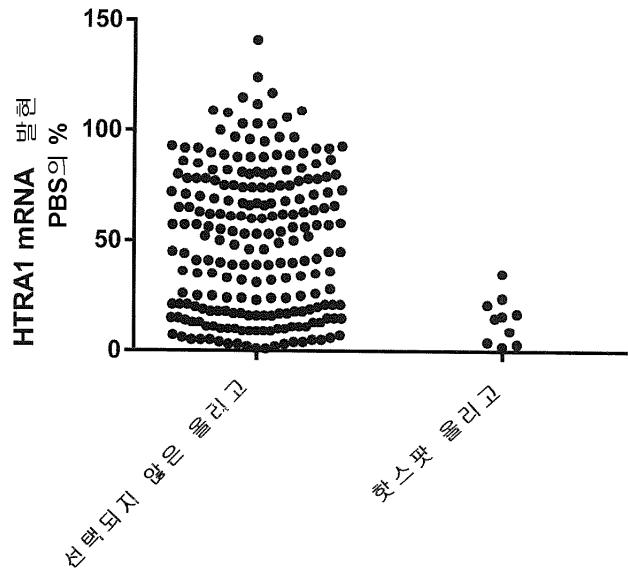
[0450]

또한, 도 14는 망막의 HTRA1 단백질 수준과 안방수의 HTRA1 단백질 수준 사이의 상관관계가 존재함을 보여주되, 본 실험에서 상기 상관관계는 망막에서 HTRA1 mRNA 억제와 안방수의 HTRA1 단백질 수준 사이의 상관관계만큼 강하지 않고, 이는 안방수 HTRA1 단백질 수준이 HTRA1 mRNA 길항제에 대한 바이오마커로서 특히 적합함을 시사한다.

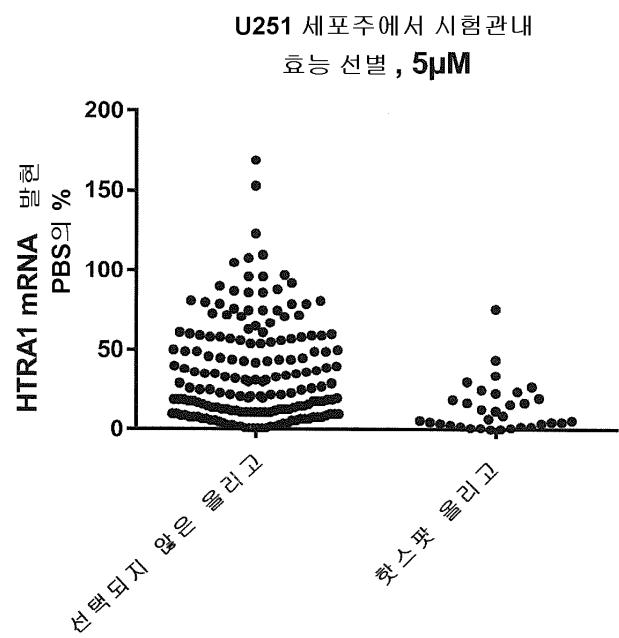
**도면****도면1**

U251 세포주에서 시험관내

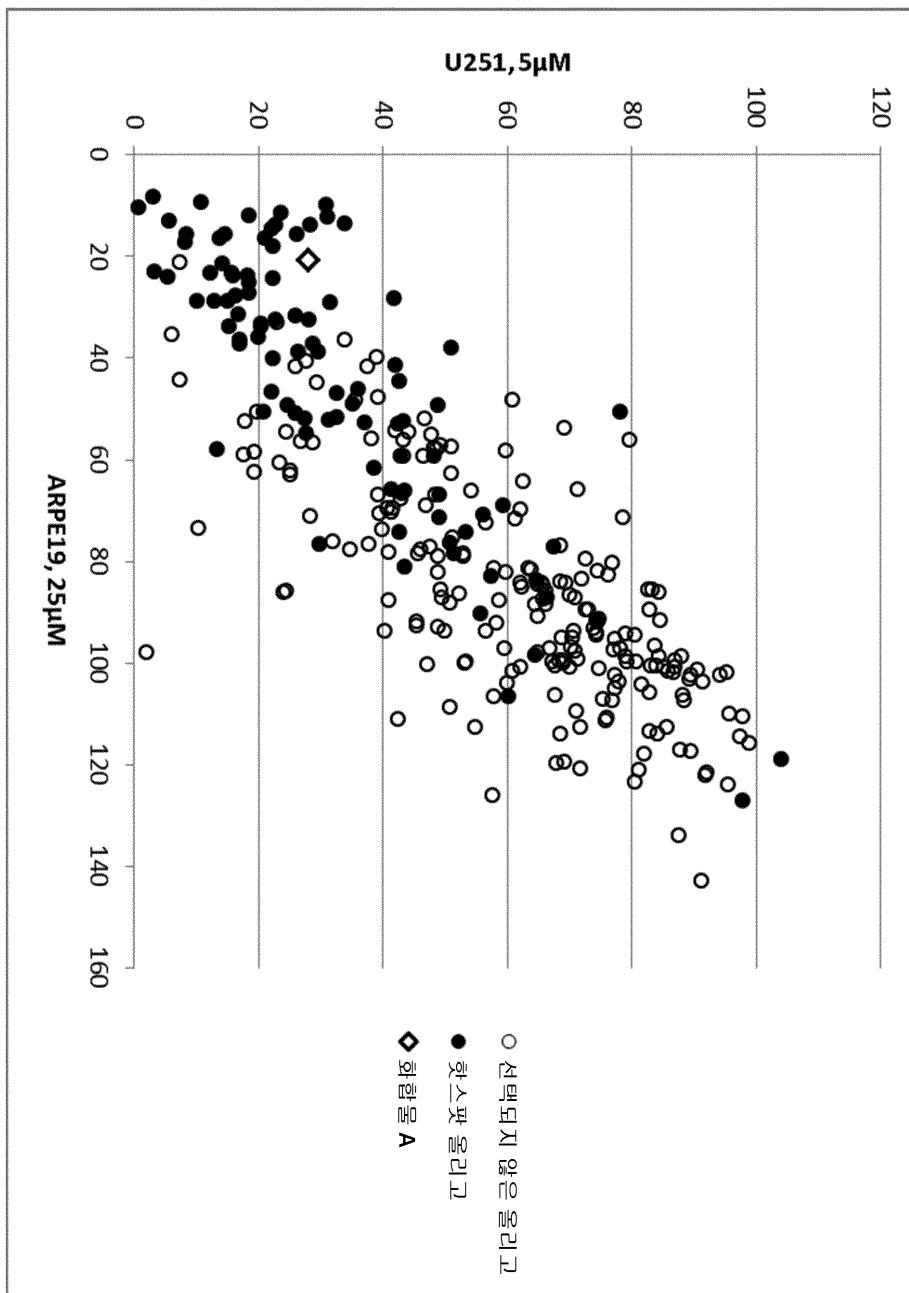
효능 선별, 5μM



도면2

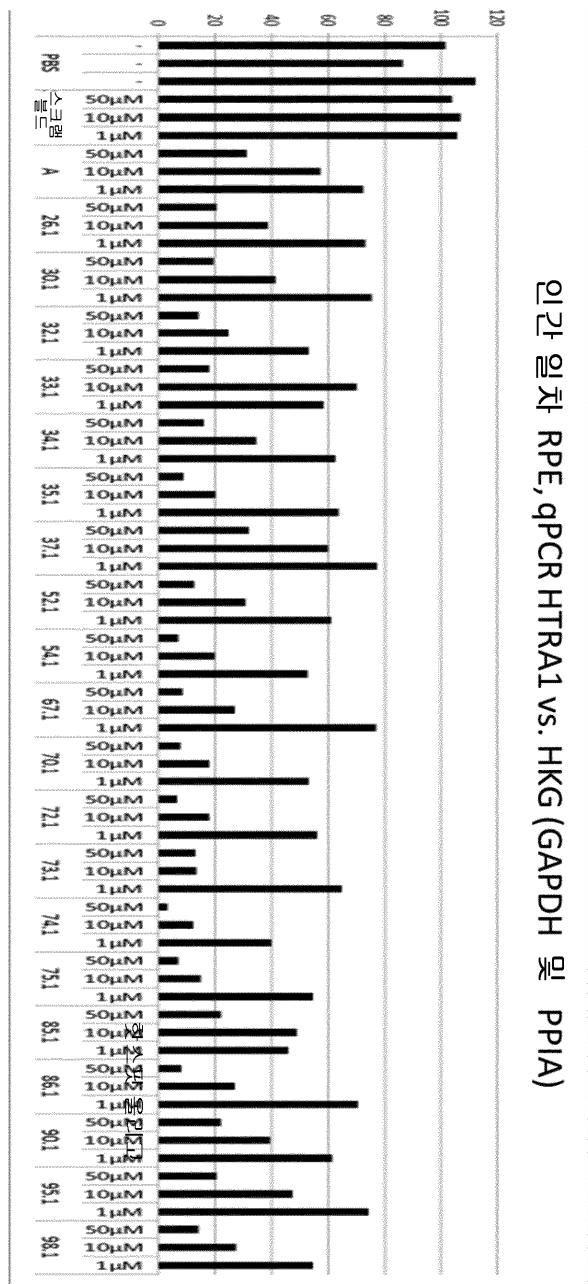


## 도면3



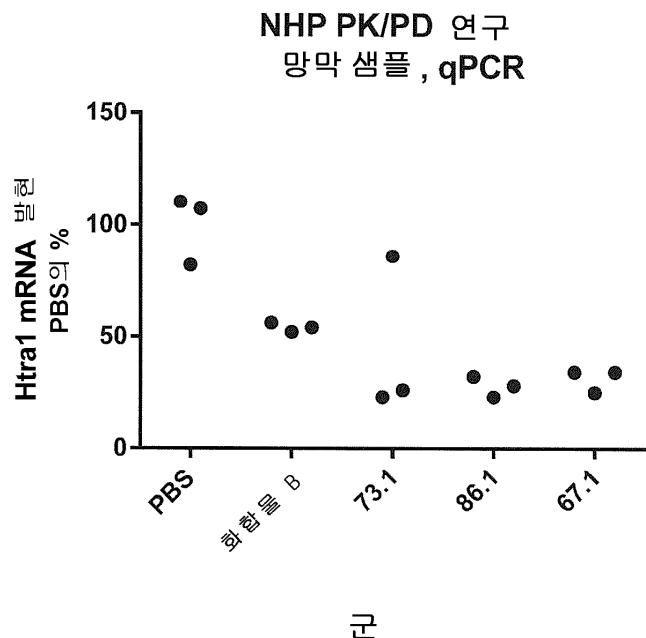
## 도면4

HTRA1 mRNA 발현 수준, PBS의 %



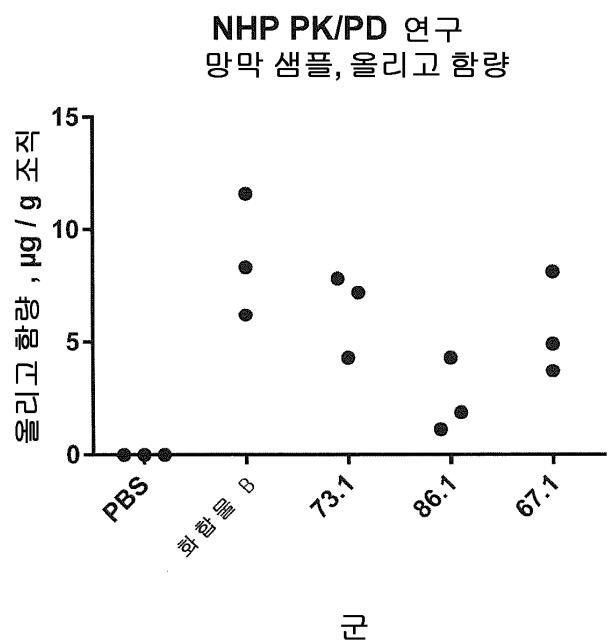
인간 일자 RPE, qPCR HTRA1 vs. HKG (GAPDH 및 PPIA)

도면5a



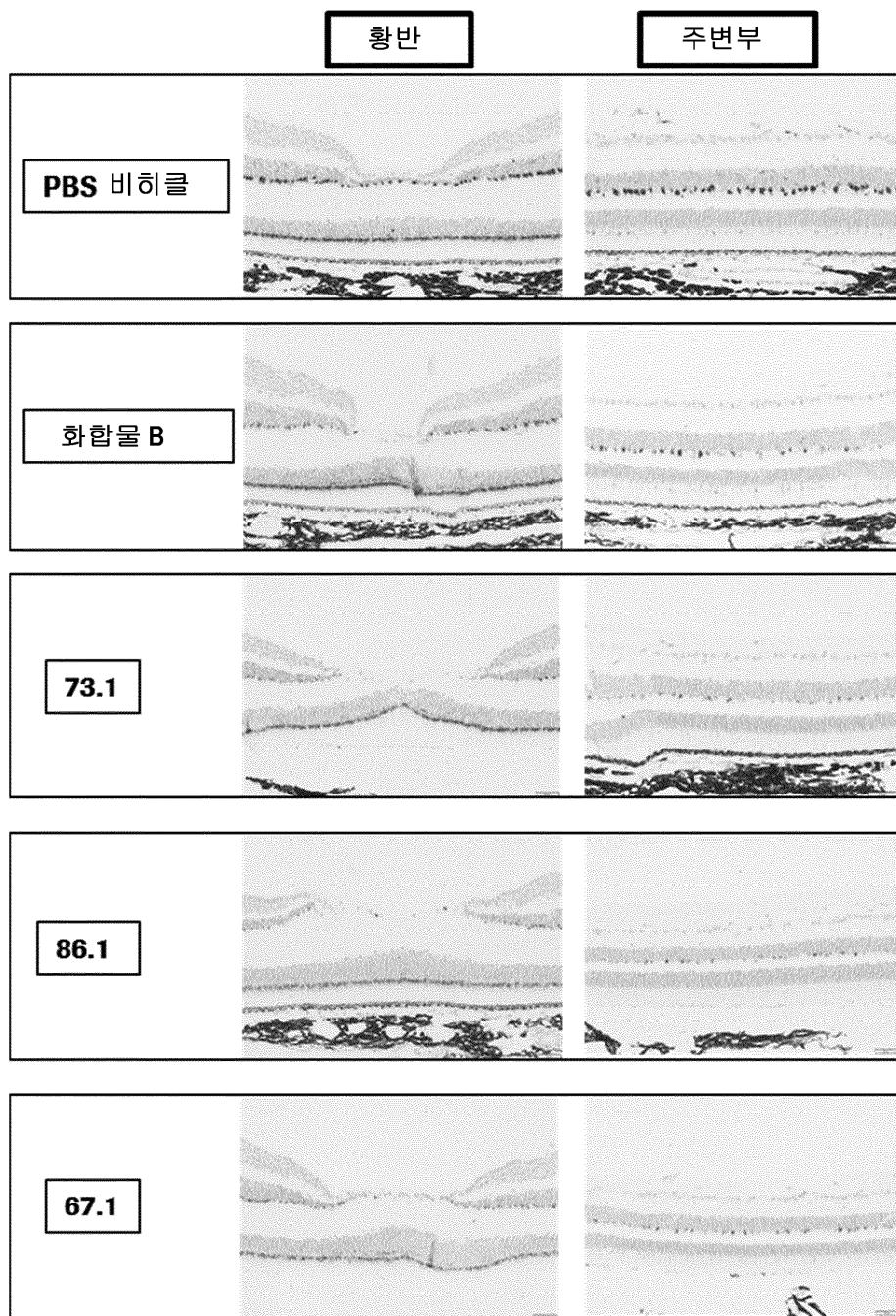
[단위]

도면5b

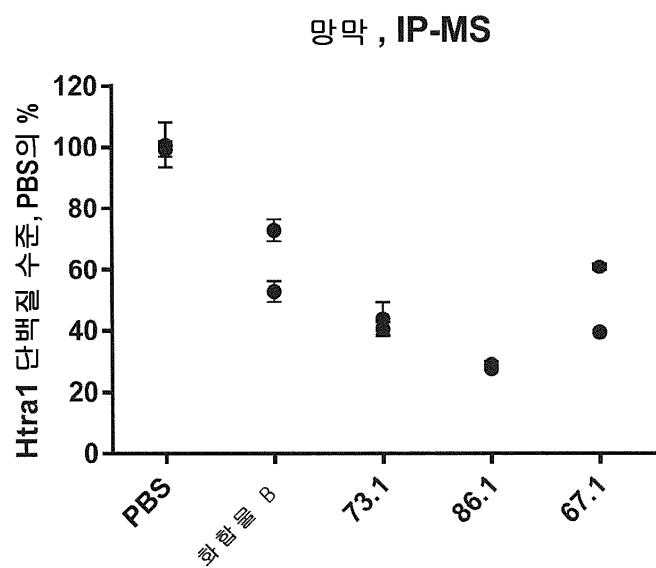


[단위]

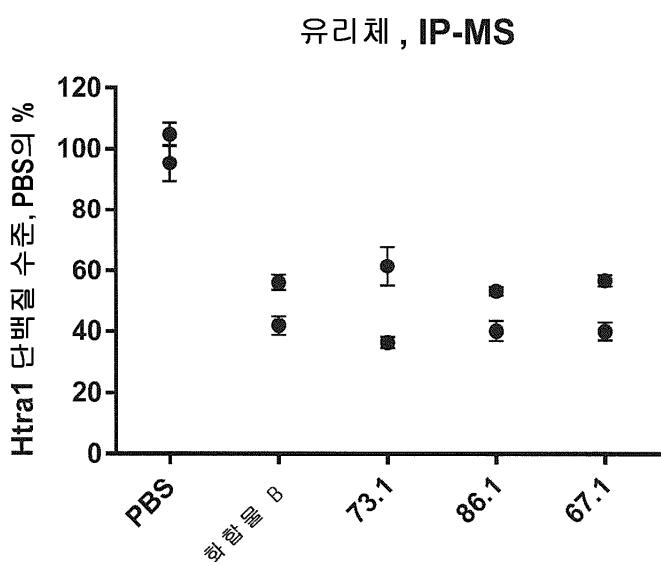
도면5c



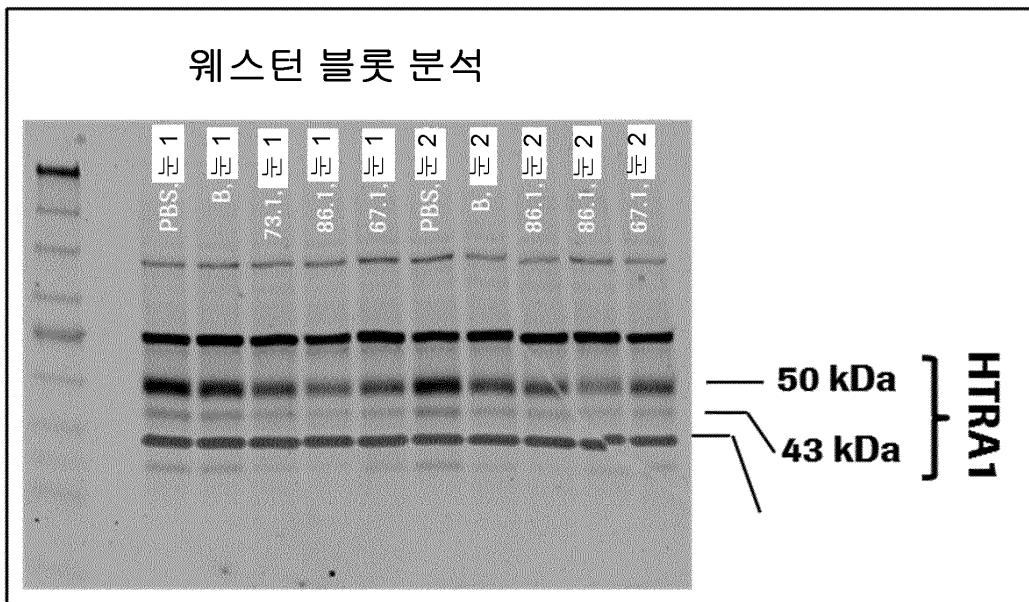
도면5d



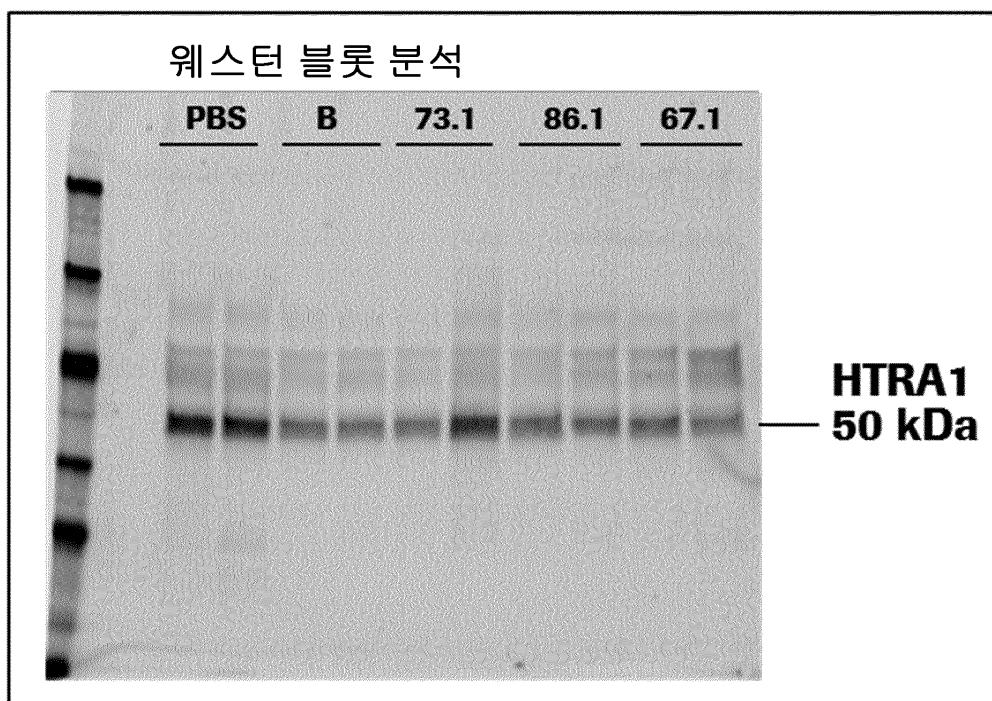
도면5e



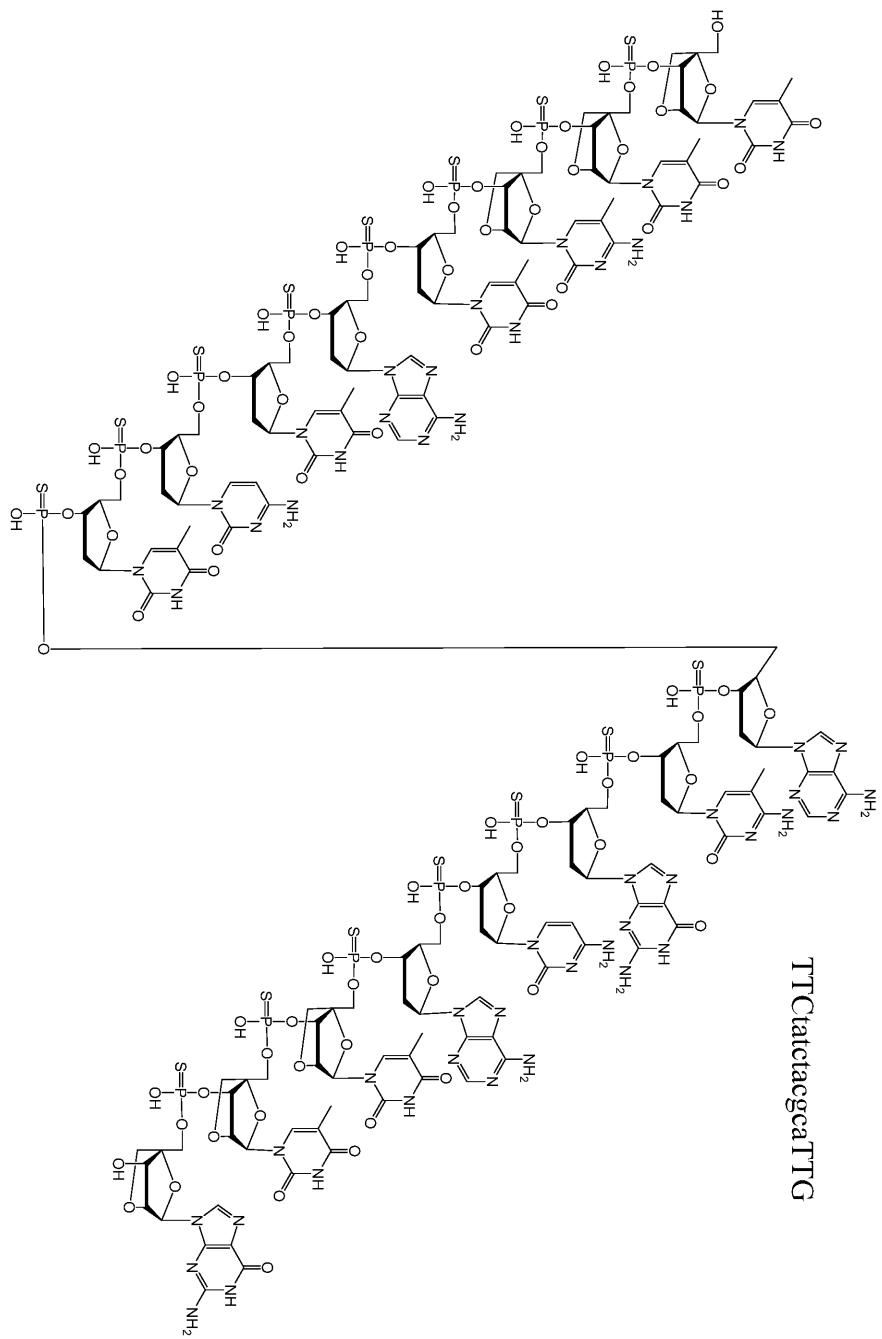
도면5f



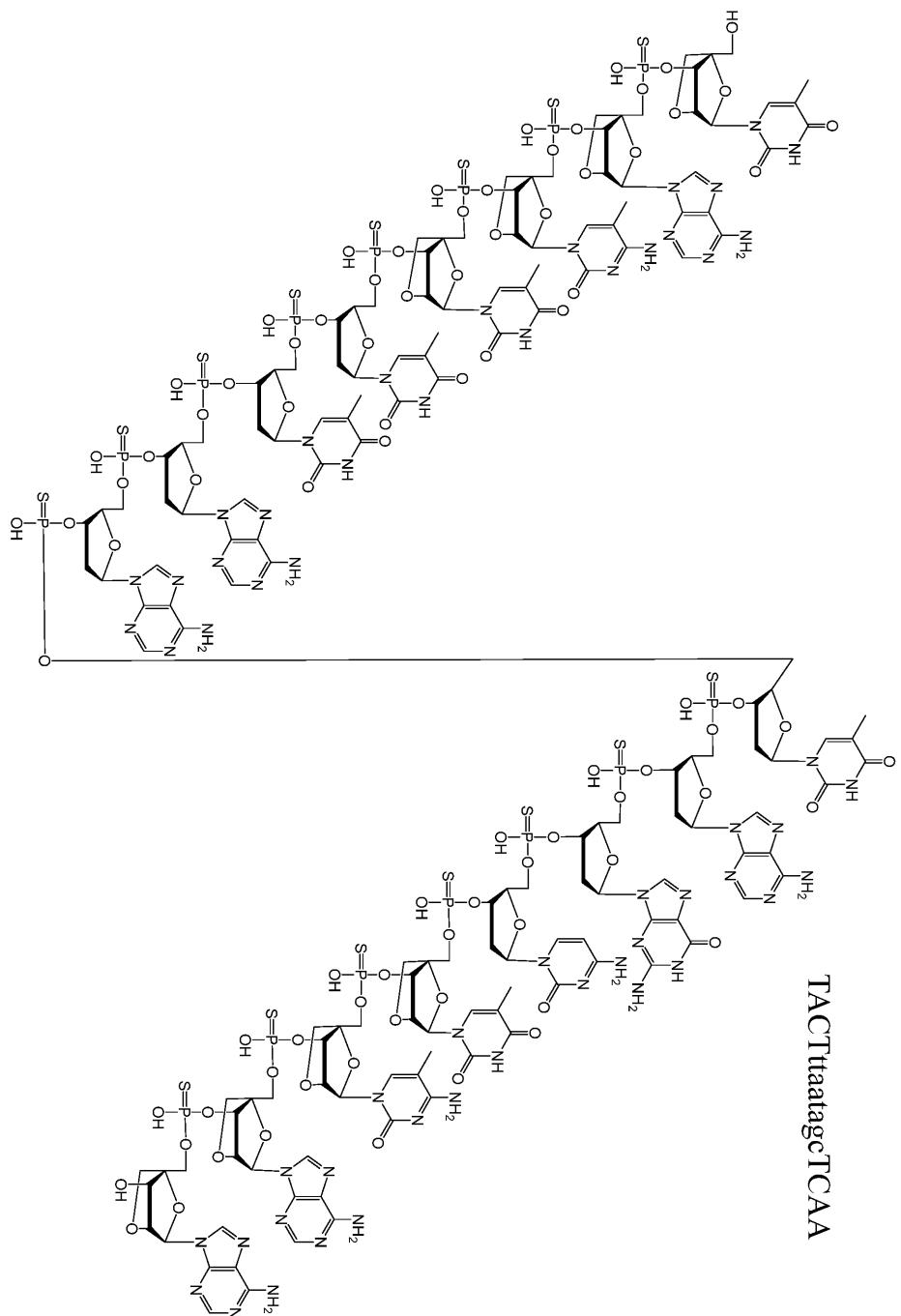
도면5g



## 도면6

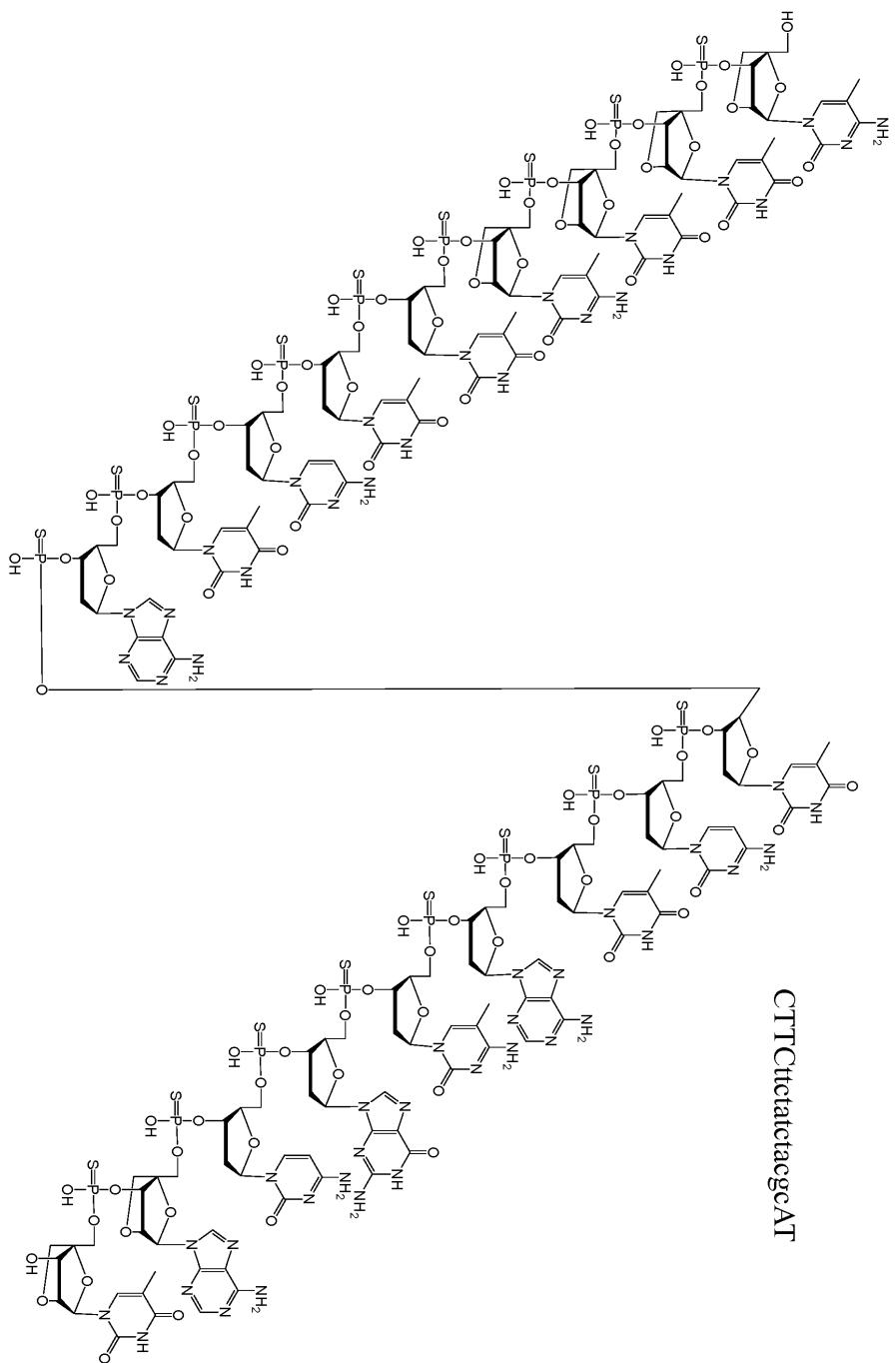


도면7

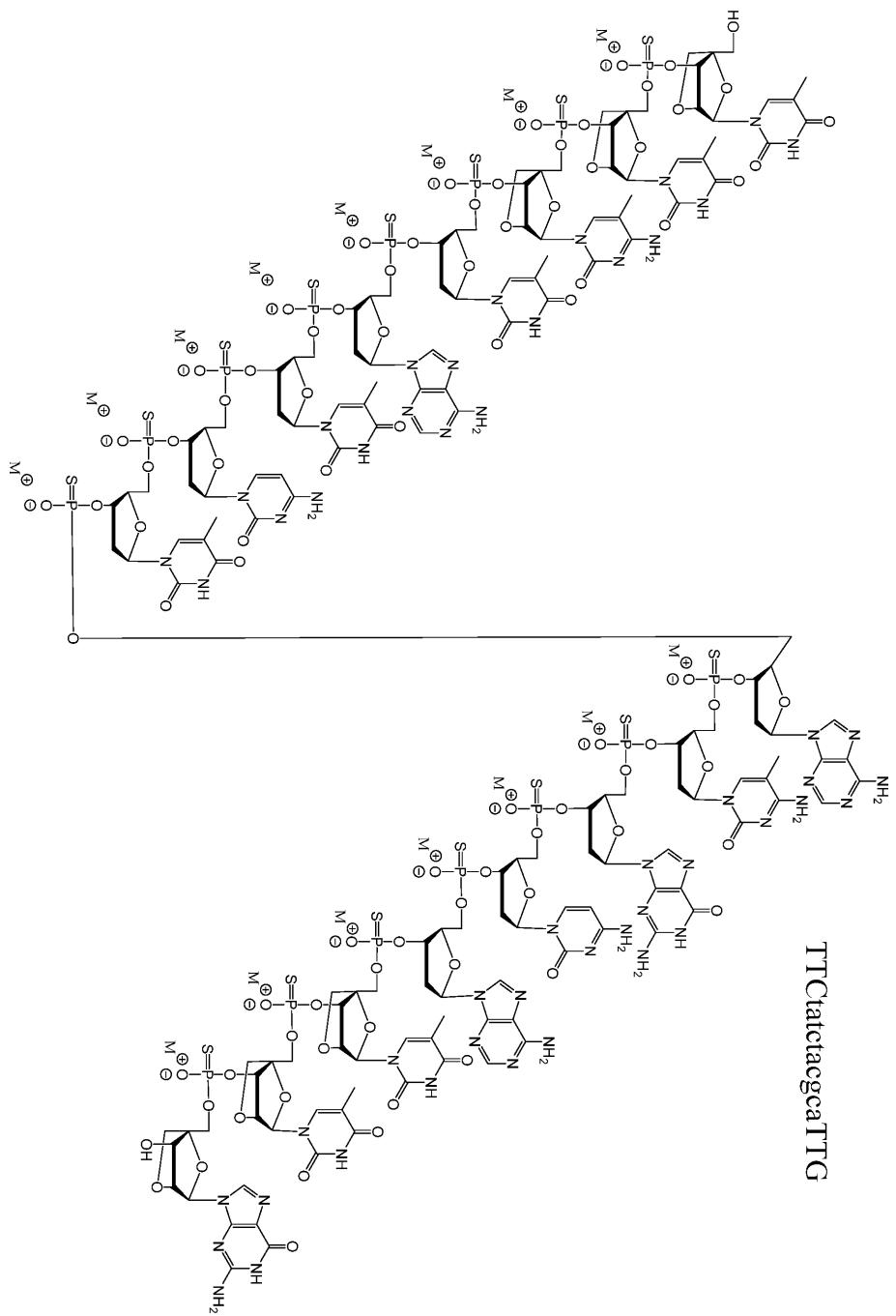


TACTtttaatagcTCAA

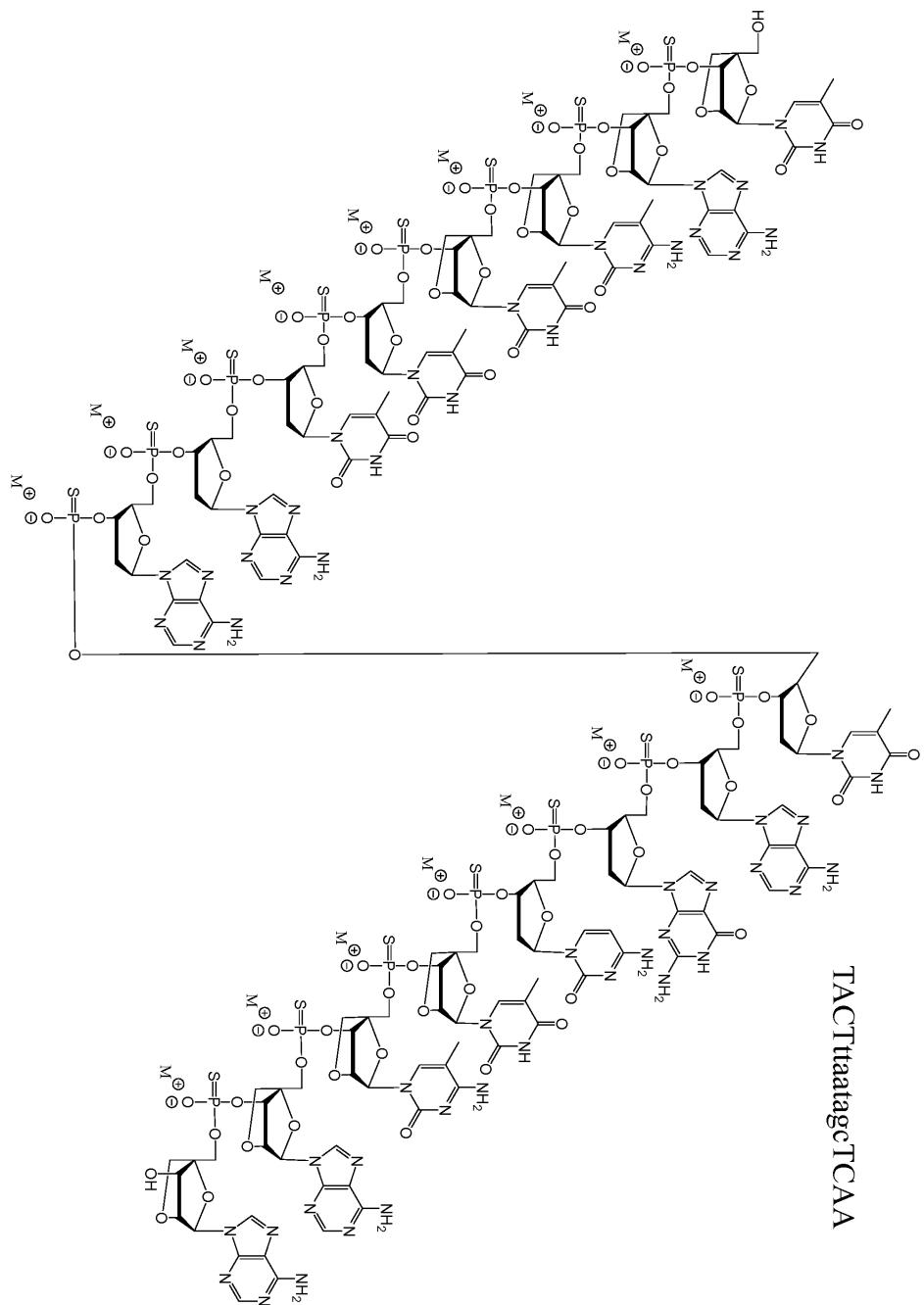
## 도면8



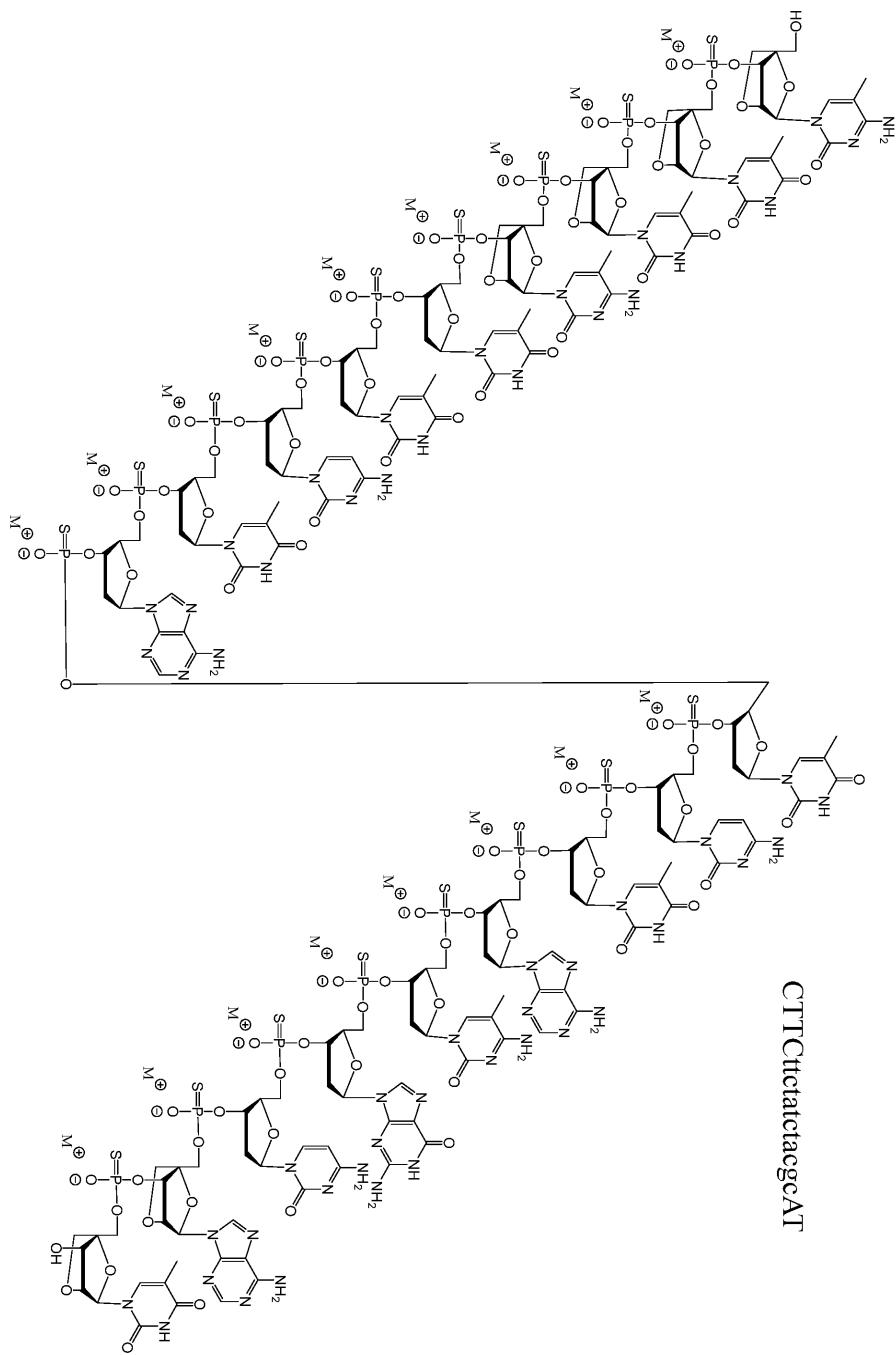
## 도면9



## 도면10

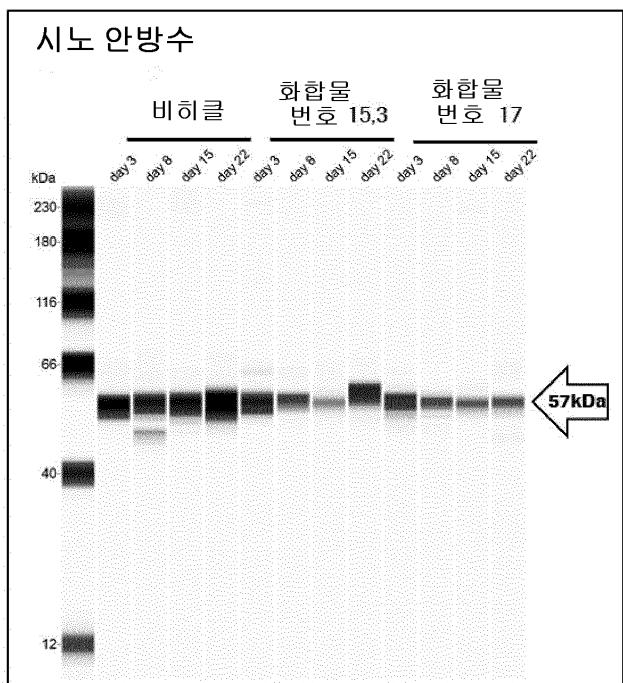


## 도면11

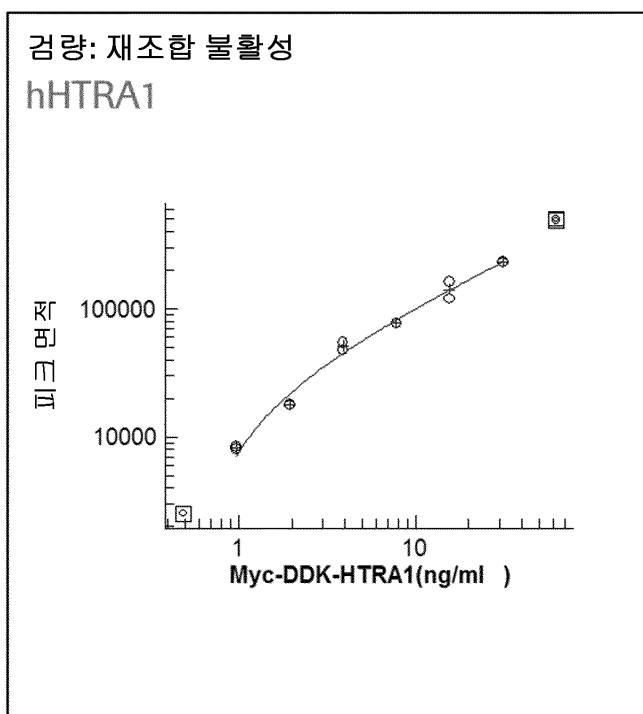


CTTCTtcatatctacgcAT

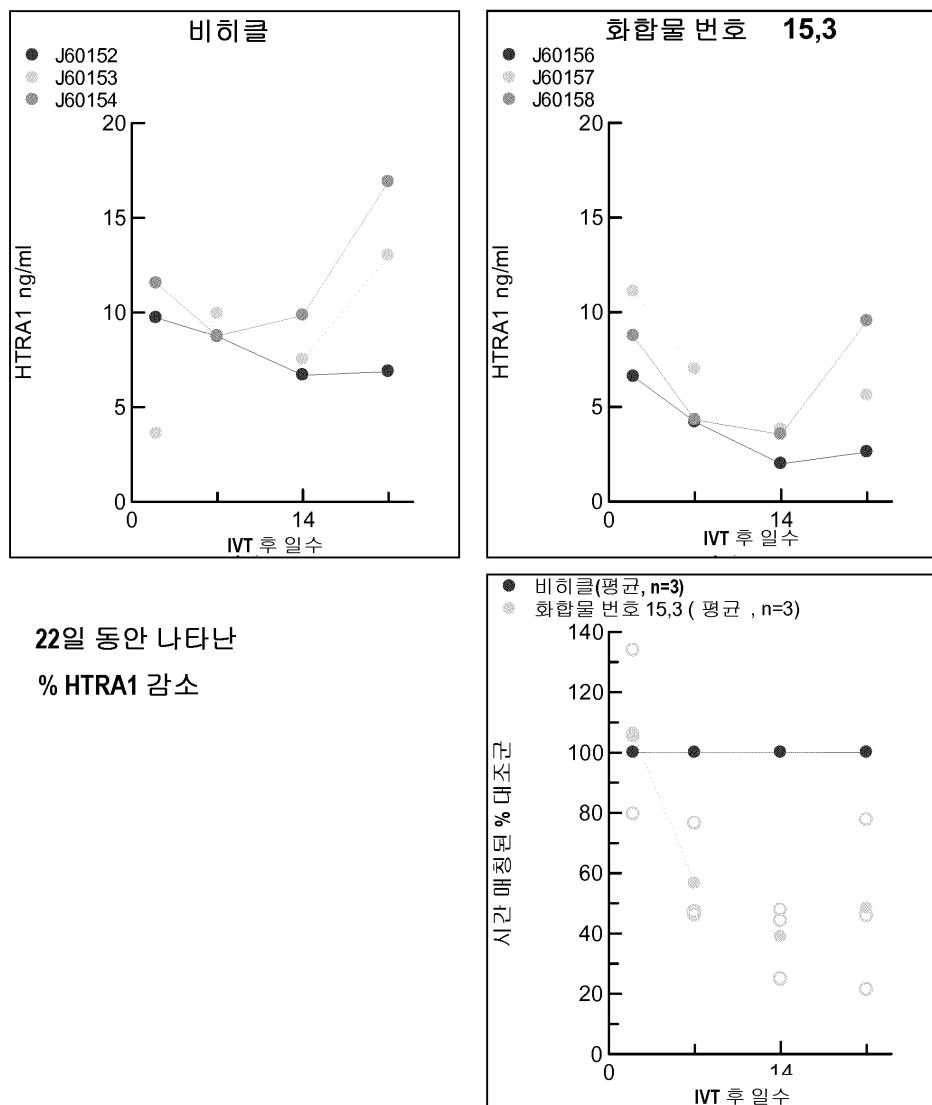
도면12a



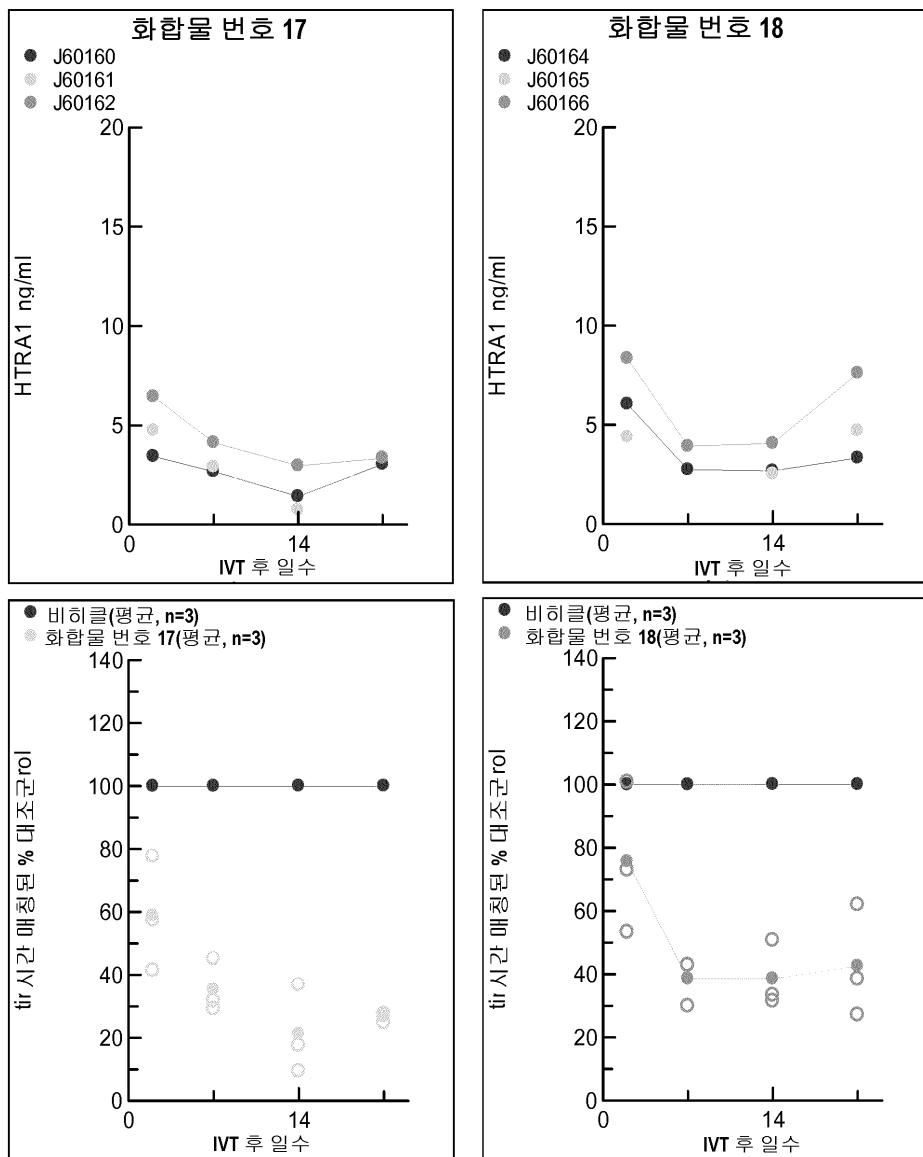
도면12b



## 도면12c



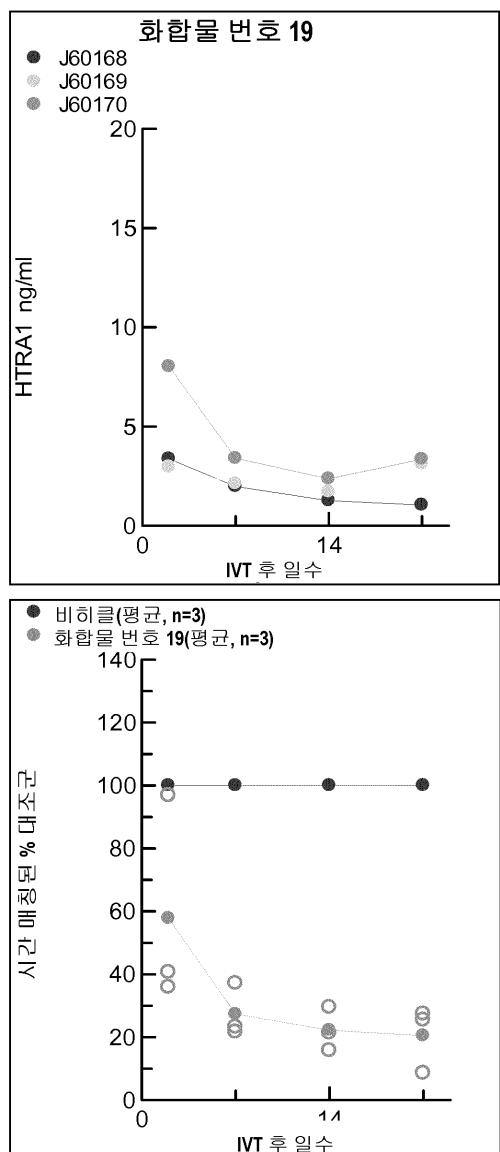
## 도면12d



22일 동안 나타난

% HTRA1 감소

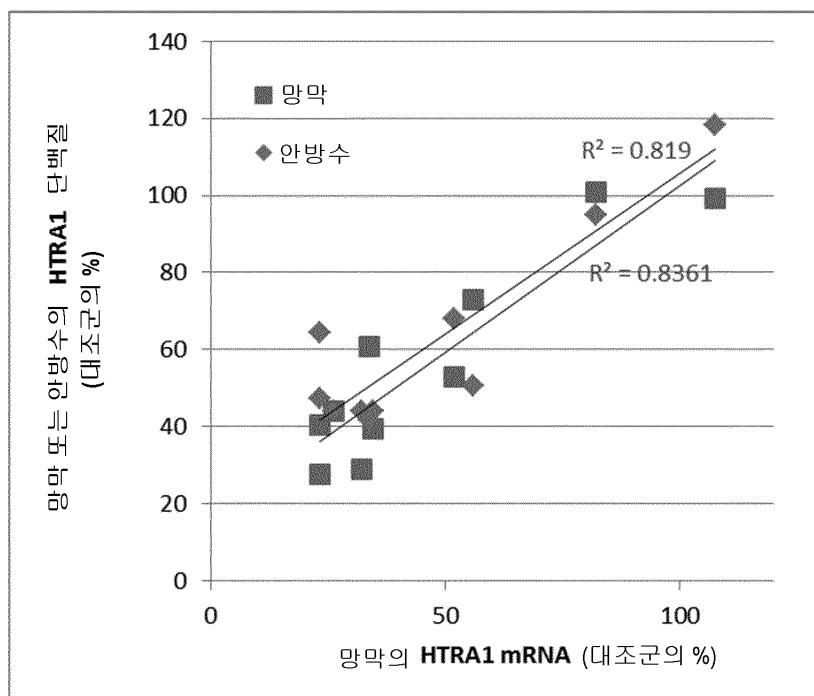
## 도면12e



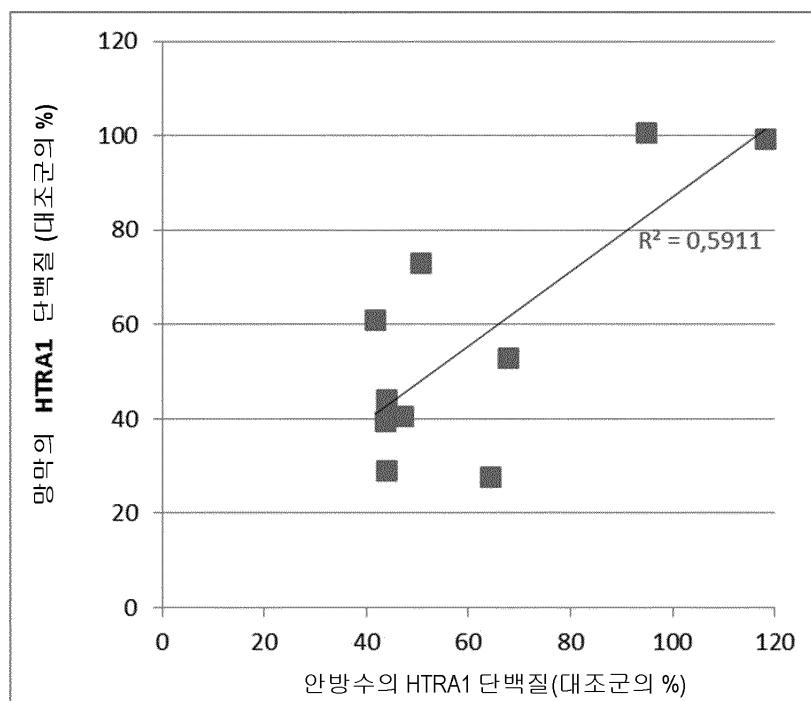
22일 동안 나타난

% HTRA1 감소

## 도면13



## 도면14



## 서 열 목록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; F. Hoffmann-La Roche AG

&lt;120&gt; ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES FOR MODULATING HTRA1 EXPRESSION

&lt;130&gt; P34287-W0

&lt;140&gt; PCT/EP2018/064221

&lt;141&gt; 2018-05-30

&lt;150&gt; EP17173964.2

&lt;151&gt; 2017-06-01

&lt;150&gt; EP17209407.0

&lt;151&gt; 2017-12-21

&lt;150&gt; EP17209535.8

&lt;151&gt; 2017-12-21

&lt;160&gt; 231

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2138

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; homo sapiens

&lt;400&gt; 1

caatgggctg ggccgcgccc cggcgacac tcgcacccgc tgccccgag gcccctcgc 60

actctccccg gcgcccgtct ccggccctcg ccctgtccgc cgccaccgccc gcccggcca 120

gagtcgccat gcagatcccg cggccgcctc ttctcccgct gctgctgctg ctgctggcgg 180

cgcccgccctc ggcgcagctg tcccgccgcg gccgcgtccgc gccttggcc gccgggtgcc 240

cagaccgctg cgagccggcg cgctgcccgc cgcagccgga gcactgcgag ggcggccggg 300

cccgccgacgc gtgcggctgc tgcgagggtgt gcggcgcgcc cgagggcgcgc gctgcggcc 360

tgcaggaggg cccgtcgccgc gaggggctgc agtgcgttgt gccttcggg gtgcgcgcct 420

cgcccacggt gcccggcgc gcgcaggccg gcctctgtgt gtgcgcgcagc agcgagccgg 480

tgtgcggcag cgacgccaac acctacgcca acctgtgcca gctgcgcgcc gccagccgcc 540

gctccgagag gctgcaccgg ccgcggta tcgtcctgca ggcggagcc tgccggccaag 600

ggcaggaaga tcccaacagt ttgcgcata aataactt tatgcggac gtggggaga 660

agatcgcccc tggcggtt catatgaat tgttcgaa gttccgttt tctaaacgag 720

aggtgcgggt ggctagtggg tctgggtta ttgtgtcgga agatggactg atcgtgacaa 780

atgcccacgt ggtgaccaac aagcaccggg tcaaagtga gctgaagaac ggtgccactt 840

acgaagccaa aatcaaggat gtggatgaga aagcagacat cgcaactcatc aaaatigacc 900

accaggcaaa gctgcctgtc ctgctgcttg gccgcctc agagctgcgg ccggagagt 960

tctgtggtcgc catcggaagc ccgtttccc ttcaaaacac agtcaccacc gggatcgtga	1020
gcaccaccca gcgaggcggc aaagagctgg ggctcccaa ctcagacatg gactacatcc	1080
agaccgacgc catcatcaac tatggaaact cgggaggccc gttagtaaac ctggacggtg	1140
aagtgttgg aaitaacact ttgaaagtg cagctggaat ctccatttgc atcccatctg	1200
ataagattaa aaagttcctc acggagtccc atgaccgaca ggccaaagga aaagccatca	1260
ccaagaagaa gtatatttgtt atccgaatga tgtcactcac gtccagcaaa gccaaagagc	1320

tgaaggaccg gcaccgggac ttcccagacg tgatctcagg agcgttatata attgaagtaa	1380
ttccctgatac cccagcagaa gctgggtggc tcaaggaaaa cgacgtcata atcagcatca	1440
atggacagtc cgtggctcc gccaatgtat tcagcgacgt cattaaaagg gaaagcaccc	1500
tgaacatggt ggtccgcagg ggtaatgaag atatcatgat cacagtgatt cccgaagaaa	1560
ttgaccata ggcagaggca tgagctggac ttcatgttcc cctcaaagac tctccgtgg	1620
atgacggatg aggactctgg gctgctggaa taggacactc aagactttt actgccattt	1680
tgtttttca gtggagactc cctggccaa agaatccttc ttgatagttt gcaggcaaaa	1740

caaatgtaat gttcagatc cgcaggcaga agctctgccc ttctgttatcc tatgtatgca	1800
gtgtgtttt tcttgccagc ttggccatt ctgttttaga cagtcagcat ttgtctctc	1860
ctttaactga gtcatcatct tagtccaact aatgcagtcg atacaatgctg tagatagaag	1920
aagccccacg ggagccagga tggactgggt cgtgtttgtg ctttctcca agtcagcacc	1980
caaaggtaa tgcacagaga ccccggtgg gtgagcgctg gcttctcaa cggccgaagt	2040
tgcctttttt aggaatctt ttgaaattgg gagcacatg actctgagtt tgagctttaa	2100
aagtacttct tacacattgc aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2138

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 53384

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; homo sapiens

&lt;400&gt; 2

caatgggctg gcccgcgcgg ccgcgcgcac tcgcacccgc tgccccgag gcccctctgc	60
actctcccg gcgcgcctct ccggccctcg ccctgtccgc cgccaccgccc gcccggccca	120
gagtcgcccatt gcagatcccg cgcgcgcctc ttctcccgct gctgctgctg ctgctggcgg	180
cgcggccctc ggcgcagctg tcccgccgg gccgcgcgc gcctttggcc gccgggtgcc	240
cagaccgctg cgagccggcg cgctgcccgc cgcagccgga gcactgctgag ggcggccggg	300
cccgccgcgc gtgcggctgc tgcgagggtgt gcggcgcgcg ccagggcgcg gcgtgcggcc	360

tgcaggaggg cccgtcgccc gaggggctgc agtgcgttgt gcccttcggg gtgccagcct	420
cggccacggt gcggcggcgc gcgcaggcgc gcctctgtgt gtgcgcgc agcgagccgg	480
tgtgcggcag cgacgccaac acctacgcca acctgtgcca gctgcgcgcc gccagccccc	540
gctccgagag gcigcaccgg ccgcggta tcgtctgca ggcggagcc tgcggcaag	600
gtactccgcc gcgctcctgg gcagctcccc actctctcca tccagctcg gacctgttc	660
tgcgggactg gtggcaggt tgagggcag cgaagcgttg tgggtggcc agggcaactc	720
tcggggacag gcaggtggc cccgggtgg cggattccg cggctgcct cgaaaccgag	780
cttcgcgccc agccggggc cggttctgca cccagacat gccagtacgc ccggcctgca	840
ctctgggct cgagacgccc ggcgaccggc catggagtgc cctgaggca accacacagc	900
gcggggaccc caggacaat aagaggaatg gggcataaa ggaaggagag aagttcagga	960
ctggaaattg ggcctcgca gagcggcttc aggaccacaa gaagtcatgg cggtgttctt	1020
ttcttctatt tacgtctcc gtcccttta aaattcactg ctgtatcac gggaccgctc	1080
agtaaaaact gtatgttaact ctggaaa ggaacagtgt ttgcggccc gccccggagt	1140
ttctccaaaa agtctacccc gaggcaggaa cggttggca ccgtctcg ttcggcggcg	1200
ttgctgcctg tcttgcttc ctgcgttga gccagcccta caaaaatgaa agtggctct	1260
tttgaataag ctgaatcggt cttggatca cgaaatctgc agaggcggag aaggaccgg	1320
gttagtgatg aggaagaagt ctacccctct gttcctacag ccgcacacag gacctgttct	1380
ggcaggggag acgggtgtga tgggggaaagg agtggaatgg agcaatgtct aactctctcg	1440
cgggacccctc cggagagatg ctccctatct tcaggcagag gccatgtgga aaaataatat	1500
cgagttcagc agcggccagc cccgcgttgtt aggaaccaga cagcggggct tggcagtgcg	1560
cttggcgcga gccgtccgc tgctgcccga ccccagtgt gcctcctcaa cacggcagt	1620
gccaggagag gggcataggg gaggcacagt cagaggact ggtctagagt ttactttata	1680
ggaatatggt tcgggtgtac caactaggc ttagcatagt ttggcttacg tggacggaa	1740
gatgccagag cggaaactggg tggaaattcga gattgcgtat ttccaccaaca caggagcaca	1800
gccctcggga aactcagcct agtcaggcag tagagagtgc tccggagag aagtgtatcct	1860
gcagactcga gaagggcat gatgatagca cacgtctgtt gagcacccag tctgtgtgcc	1920
gggtgtgtta cctctgtgac ctcatttgtt caaacgagga ggcaatgtct cctctctc	1980
tcttttttt tcttaagaga cagggtctcc ctctgtcgcc catgctggag tgttagtggt	2040
tgatcatggc tcaactgcagc ctccgacccc tgggtcaat gattctcctg ctgcgttc	2100
ccaagtggct gggactacag gggatgcga ccacacccag cttctcattt ccgttttaca	2160
gatagcggag ctaaggttga aaaacttgcc caaggtcatt cagctgaaat taaaacccag	2220

acagcctcat tcagaggagt cagcccagca cttactcca agggtgtgg agaggggtca	2280
gtgtctgtaa attccctggt gggctggac tgcatcccc tcagagctgg gaacagcata	2340
cacaaggcct aagacttgg tggaggtgaa tagatcagtg tggctggga acgtttggg	2400
aggcgacgag gagtgagcca ggctggtgg ccagagtccc aggctgaag aggctggctg	2460
tgcggcgtgc cctgtgcga gatgttcttg aactggagca actcaaagcc tagttagtg	2520
tagggctgac cttagcagtgg agtgcggaat gcatccaggg tggagagttt agactactgc	2580
aataatctgg gtgtgaggcg acaacattga aaaagcatgt tttgtccaa aacaagccag	2640
ctgttactgg tctcgctgtt tgtggctca tcgcacggg tcctgagttg ctggcaccat	2700
gcgagccgcc taatttattt cttagtgaggc aagtgtctta acaagtttig gagttggctg	2760
agtccctgtg tggagggaaaa caggtccccc attggccatc gggctcacag cgggcccccg	2820
gtgtaccagt gaggggacag ccacagaggg ataagcatgg tggcttgaa aggagggaga	2880
gacagagtgg gtacaatgtt ttcttatcc ctccctcctt ctttgc当地 tatttattga	2940
gctctgtagg gtgtctgaca cgcttgcat gtttgc当地 ctggcacatc ggaggta	3000
gttacgagtg gattagtgaa tgaataatg aatgaatgaa gacaaacggg aggtgttc	3060
gatacacagc cattctgttt ttcccttagtg gaaggcactg cttgctgcg cccctctct	3120
ggatctcaca ctccaccctt gactttcgg aggtgttcc gaggacaggc gcctggagc	3180
cagcagactt cattcagtcc aagccaggct ccaggactca acagctggc cccacggca	3240
gttcaacttga cgtcactgtt aaatgaggtg aattggctgc ctgctctggc tggaaagattt	3300
gcgggagagt cacttagt gcatggaca tgagccttt cttaggggtgc cacttgacta	3360
gaggcctgga gttggagcaa gtcatacagc gatctggaga cagagcttc gaggcaggag	3420
cgggtgtgc gatttcaaat attataaggt ggcttgctt gggcagagc atgcagggg	3480
atgagaggtt gaaatgtcat cagatcaggg gtccccaggg aggtgacttag cacttgggt	3540
cacagtagat ctggatagtag aggaacatgt caccattcaa agaaagcac tttcatctgt	3600
aagctgttta ttgaatagac ctcagagaac atctctgc accgctctgg aaatgaaggc	3660
aaatcatcta ttccagaatg caatgcactg gcagggtttg gatggaaag tatacaattt	3720
agcttagagaa caaagatctg tcatctccag ctgtactggt cagatgatta caaaaagaa	3780
aggaattgaa atactaatag ggtactaata atgaggcata acatatatgt tgtgttatt	3840
ctatgccggg tgcatactaa ttcatgtt ctcctggaca gtcctatgag tgagtgtgt	3900
agtcttcctt gggttacagc tggcagcta agtcacagag aagtaccttg ctcaggactg	3960
gtggtcccac acaactggat ggagagcctc gttcataacc accatgctgt gctgttgaca	4020
gagcaacaga gatTTaaac caaccccagc taagccccag ctaatagctg aaataaacag	4080

ggctccagat ggctgtggct tagagatgga acaggacaga tcacagcctt cactctgcag	4140
gctcaggagc ctgaagacaa ggttgcctcc agttgccgtc agtgcagccc tcactaaaga	4200
aaagcaaaaa gagccgaggg actgttaggaa ggctgtttcc aagccagaga tccagacaaa	4260
ctgctttga agagagaaag cccttcaga ttccccatg tccaaaaaga ccagccggga	4320
ttccggacct ctgctaaaac atggacaaga agccaggaac gagacctgaa acagacttcc	4380
caaacagcag aagectcatc catttctct gctagtacat cctccagggaa agcccaccc	4440
actccatgca gcagccaga caagcttggaa ggtctgcaag ctgcaggggt gcccagaaac	4500
tccacccctg gaggttta ggatgcctg ctccctggtct cacccagag cctctaaagg	4560
cagaggctgt atgtacatac ctggtaaga accaaggct tagatggttg ctttacttct	4620
tgtagccctg gaatgtttgt aaaatttact tttttttt agacagtgtc tcgttctgtc	4680
gcctacgctg gagtcagtg gcgcatctc ggctactgc aagctccacc tcccggttc	4740
atgcattct cctgccttag cctccaggt agctggact acaggcaccc gccaccacgc	4800
ccagctaatt ttttgtatt ttttgtaga gacgggttt caccgttta gccaggatgg	4860
tctccatctc ctgaccttgt gatccgcccc ctggcctc ccaaagtgtct gggattacag	4920
gagtgagcca ctgcacccgt gccaaatgt actttattta ggtgacttct tcgtggaaac	4980
ctcaaacaag caatcattgc tagctgagtg ctgaccctgt actgagctct ggggagacag	5040
gttgaataa aacaagtca ctgcccacag gtaacttata ttaaatacaa tggggaaaa	5100
tacaatact gttccctgg gttgttattt ttccattttt aaagtggca gtttgctcga	5160
gagtcattt cactattggc aattcaaaata cacctttgt cagttaaaaa acaagtgtc	5220
cagggacctg agttcatct tagggcaggg tgggtggaaa catttgtag tctccagtt	5280
ttagtcacct gaaacttggaa aacttggagg tctttgagc agtttatgag tcttcgcctg	5340
ctctggtcgg ctgccttctt ttattgctct gttggtttg ctaaagagtt aaaatattaa	5400
ggcttcataa aatttaggaag ttaacaagct caaaaaccaa gtgtttgagt tacttattc	5460
cactgagaga gctgttaatg ggttgcattt gaacttaaaa taactgcatt gagtaagtga	5520
tggggcggg caccatgagc taactgtggt cagaagcctg atggcctccg ctggggct	5580
ggatctccg ttggagctg tgtgatcctg gatgagttc atgccttggaa ttcaatgtc	5640
agactttcca ttagttata tttcaagtga ataaatagct ctggtcaggc ttaatttggaa	5700
gaagaagtaa gtttggcagt ggggtgggt tccttggaaag gccaactggg gggggggc	5760
tgaggcaag cggtctggc ctttcctggg gtgttacctg accaggtaac agtccctcg	5820

acctctcgga gcctcggcag tgagggatt gggccagtg atctctgagg ctcctttaa	5880
ctagaatggt ctgggatttt tctaagaaaa caagtcttg aggaggttgt ggtcaccta	5940
ttcctaattt aaagcctggg gaggcttct tatgagctac ttcttttcc taaattattg	6000
atggtaaag ccaaggctgg catcgaatag atgtatcca tcttgagcct gtttgcttg	6060
tgttcagct ttgtactggc tgctgaagtc cccgggagac cacaggggtg acatgttcat	6120
ctccaagaga tgagcttcca cgagactcat accccttgc cttccctgg ggctccaagg	6180
ccttgggtc atctgaagt agataccctt gtgtcatttc atctttcct tctccacctt	6240
ctctgccgtt aaaaaaaaaa gaagaaaagag aaaaatccta ttaatagaga aaccgagaag	6300
tgttagccatt ctgaatgtgt ttccaaaagg ctccctggaa tggcatggaa gttacagtga	6360
ttcagcacta ctgggtgacg tgccttaga accacagggg gacattagcc aggacaacac	6420
gcctcaggac agaagtaagt ggctgcgaag aggcatgtcc atactgccc gaaagatgca	6480
gagttcagtt ttggagtca gtgctgagag ttccatttct aaattcattc agagcattta	6540
ttaaacacct actgtgtgtc cagaagtgt a tcaggtatgg ggactcagag gtaaggcgtg	6600
gtggccctg atctcaaggt actcgtggta gatagtatga tgctcagtt aaggcgtgg	6660
cttctgaagt cggattgcca tttctggat gtgtgggtt tcttgggtga cttcatctct	6720
aagtctcagt ttccccatca gtaagataag agaagtaata gcagatacat acgtacgtct	6780
tagggcattt cagaatggaa ggacccctt atatgaaacg caaagcactg tgcctgtgc	6840
attgctagaa ctctaggcaat attagcgtgt tgcattgtc atcatcatca tcatcatcat	6900
catcatcatc atcatcatct tcaaggcaact gacaaaggag tcaagctgtgt gggaggagtg	6960
ctggacact ctgtctccc tggggatgag gtgggtgggt gggtaggaa atcttcacag	7020
agaaggaggg tcatgtgaga cttctgtccg ggagctgact cgaaatttgc catctaataat	7080
gttggaaaag gttctctggg cagaggtatc caaagtcaact ttgcctgtca cccttgagg	7140
tcccaagtgt tgccatatc atgtgaccag tggatggctt ctcttgaatt aagagctgca	7200
tgtctggact gcctggatt ttacagatgt catctcgta actctccctg gagcttgc	7260
cacccaggag atggcagttt atagaagccc tggcaccc ttgaatgatg cttggtttg	7320
tttctatgca ctgggaattc ctcacaagga aagatttgc acatcttaag gaaggaaaaa	7380
aaggcaaatt tgggagtcca tggataccct attattttag attccaggac aaattgtcga	7440
ataagcacgt ttcataaaaa caatcctccg cagcatcccg tgacagcagc tggccctcg	7500
ccacaggata attatgtctc cttgtgcaca caaaaagtctc cgagggcata ttgttgc	7560
tggagttct gataatttcc aaattgaaca acctcagttc taatgagtc gaggcttgc	7620
caatatttc aaacctcagg aacatcttt tcattagttg tgcaataaag atggtaggcc	7680

tatctctgtg atgagcgttt ttttttctc aaagtttgat gagattcgcc gttagattcc 7740  
ttctcacata gtctggca agatttacc cgatcttcca acacatgagt catctcatat 7800  
cctgtgacta agaagagctg tctcttggt gccagtttc taagtgcagt caccacttga 7860  
tggagacgga tggacacagt tgggattgcc caggcagatg ggcaatcttgc 7920  
  
ataggggagg gaagcctcaa tggtcagcgg tcacatctgc tttctgtgg cacagagtga 7980  
gctatacagg aatattgtat tctccaggac agttagggca gtggaaatg tcatcaaaca 8040  
gaacagtgac ccaaagagcc actgccactg ggtgctctgt gggagctggg cactgtgctc 8100  
attgtgttat gggccttgat ttgttcttac ctgttagcca cccagagagg cagggcattt 8160  
tccttgcttc cttagtggg ccacagaaga ggctcctaga gtttagctgt aacttgtcca 8220  
aggccagcca gtgcaaggag gcagagccag gatttgagcc catgtctgtt tcactccaa 8280  
actattcttc agattcttt aagtcaagtg ttattnagaa atgtttgtt tattcatcaa 8340  
  
atatttgggt ggtgtttcca gctatcttc ttttattttat ttcttagtttta attctattgt 8400  
gggctgagaa tatattttgt atgatttcta ttcttatttac ttgttaggg ttttttttctt 8460  
ggtctagaat gtggctgtc ttggtgagtg ttccctgtgt gtttagagg aatgtgtttt 8520  
ctgtcattgt tgaatggagt gttctataaa tgcacttag gtcactgttgc ttgtatgtc 8580  
ggttcagggtc aactgtatcc ttcttgattt tctgcctact gatctatcaa ttctgaaag 8640  
agaagtgttgc acgtctctgt agtctatttct gaaacactga attgcggtct ccatgatgaa 8700  
ccactagagt tagaaaaacct gggtcttagc cccatttggg cctttgggat gactcccttc 8760  
  
tgccctcagg tcctcatcta caacaggggg acaatgatgc tgccctaggag acatcagcag 8820  
gatactgtga aagtccagtg gcataagggg tatggaggag cttcgtaac tcctaaactg 8880  
tcagtgcttag gaatcctaaa gcattgaaat ccaaagatata gagaatatg aaggagttt 8940  
gtcaattctt aatgcttcag tgcttagaat cctaaagcat taaagtccaa tgatataagg 9000  
aatatgaagg agctttgtca actccctaaag cttaatgct aggaatctt aagcattgaa 9060  
gtccaggatgat ataaggaaata tgaaggagtt ttatcaactc ccaatgcttc agtgcgttgc 9120  
atcctaaagc actgaagtc aatgatacaa ggaatatgaa ggagctttgtt caactcctaa 9180  
  
agtttcaggc cttaggagg cctaaagcat tgaagctgtt aagaggattttt acctctagg 9240  
ggcaatttcca gactcttcca ggactcttgc tagagccaa accaagaata gtgaagccag 9300  
aaggatggaa atagtaaaat gccttggg tgcataagca tgggtcttctt ctggcatgt 9360  
tctcttgcct tactgagaca tgatgcttgc tggccaaatg gactgaaattt gaccctctgt 9420  
ttcaggaaagg ccaaatttcag gggttactac catcatgtcc aagggcagat gcttggcc 9480  
agaacatcag catcccaatc attataccaa gcaaacagcc gtcctgcctt gcaccgttgc 9540

gagcacacgc tcctcctggg gtggcctgca tcctgtgtc ttctcaggcc gacttctgt	9600
ttaatgttg ctggtcagga aatggcctga gctgagggtc ttcagatccc agtctgacct	9660
ttctccacca gcatttgtgg ctctgaaaaa tatagccag tgtggtag ccccaactgga	9720
tgaaacccag taggaaaagt ctgataatag cagaagacgc acaggaggaa gagtgaggat	9780
ttgagagcat ctgggaagga ccatgtgcct ggatatcggt ctgtctgtgg gattctgtga	9840
cacttgtcat ttacagtctg ttccatgga attctcatca ttggccaaac atatagtct	9900
tctgtccct gaaaaatatac attctgtcc gaccttcac acccatctc gaccacatca	9960
actccctgtt tgcatgcata ttgtggatga aggacaccac ttacactgta aagacactgg	10020
tggctccca aagccaccaa ctgacttgta gagaagacag aatcccagag tatgaaacct	10080
gagggtgaag ggtcctggca ggtccttagag ctcaaccctt cacttcacag gtggggaaac	10140
tgagggagcc aatgggaaca tgactctcac aagctgcaca gctcatctgt aggggccagt	10200
gtggagtctg ttgtcctga gaccaggc tgagccttg agccctccgc atctcagccg	10260
catcctctg ttggagcagt taggtgttg ggagaggcca cggccatgc tcatggttt	10320
cctgtaaaggc tggagaaaca ggcctgttc ctttagtctc tctaataaaa atgaggtgc	10380
agaaaaaccct tctccctact tctccctaaa ataattcct tgggttagaa gatgactaaa	10440
agactattca tccgatgact gatgtctccc ttcaagagtt ataagcacat ataaatgcct	10500
ttgaatggta attataataa ttttgctgaa gggaaaatat cagtataaat atcatggtg	10560
acacatggaa tgaggactga gatgcttca tgtctttca gctgtggta gattttttt	10620
aagcagaata tacaagtttt tccctccata gcataaggac tctttttttt tgtatcttt	10680
ctctctactt ttttagacatg atggaaaatg cattataca tttgatgaca tattgtacta	10740
tctcagttgt taaaatttat aaatgttaatt taatcatatg aaaaattaag aaaagaagat	10800
tcatattca ccatcatctc cccagaaata tcattctttt attactatta ttattttat	10860
tattattattt attattattttt tattattttt gagacagggc ctgcctccat cacccaggct	10920
ggagtaaggg gcacgatctt gactccctgc aacctccacc teccaggttc aagcagttct	10980
catgcctcag cctcctcagt agctgggatt acaggcctgc accaccacac ccagctacct	11040
tttatattttt taatgtggaga cagttcgcc atgtggcca gactggctc gaactcctgg	11100
cctcaagtga ttggcctgct tcagcctccc aaagtgtggg gattacaggc atgagctacc	11160
atgcctggcc taattccatc atttctgtcc caagtgtgc caccgttgg ttaactgttc	11220
ccctgttcac atccatttgg gccaagggttgc caatgttaaa caatcctgag atggacattt	11280

tcatgttat ggctatttct gatatctagg tcattcttt aggagaggta ctaaggagta	11340
caaaaactgg gaagaaggat atgaaatttt tatggatctg gtataaattt ccaaatttt	11400
ttccagaagg gtttagcca tatttgtgc catcagctct agaatttcaa cctcgtaagt	11460
cactgaaga aaitctccc aaatcaatcc ttcaagaata atgaaagaag atggtgccaa	11520
accccagcca ttctgctcac tgtagattc ctttttggt cttaggtt acttttattc	11580
tcaggtttagt ggctttttaga gtttagcaat gttttggta gaataacgag cactttaaa	11640
acttggttct acctggggag ggggtgagtt gtgatcacag acgtctcac ctgggagggg	11700
cttgggtgtt tgtcggttt tccttctaactcactgtct caggcgagca gcctgggacc	11760
agttaggtga ccigaaggct ggaggtcaca agctaaaggagg cgacagagaa cccaggctc	11820
aggaagccca gcccgagact cgctgcactg agcctctcggtatgccagctc tgtccaggat	11880
gcgggaggag gcccgactga ttgggtctgt tttgaaaagt gatgaaaata tttattcaaa	11940
tgtttgtac tcataggcag aagtataaca ggagctgcat atacaaaattt attttctagt	12000
agtacacatta aaaaagtaaa aagaaagaac acgattttt ttcttttaa aacagctta	12060
tttagagata attacatac tataaaattt accccttaa agtgtacaat ttgttct	12120
tatataattca caatcatgca cgtatcacta ccagctccag gacacttca tcaccgtaaa	12180
aagaaacccc gtagccatta gtagccaccc catacttctc ctctgcccag cccttagaaaa	12240
ccaccggttt atttctatt tctatgaatt tgcttattct ggacatttca tataaatggaa	12300
atcaaagaat acgtaacggg cttctgtctc tttagcataat gtttcaagg ttgtccacat	12360
tgttagcatgg atcatttattt cattccattt tatgattaaa aatatgcctt ttaaggata	12420
caggagagacc agacgtctat ttatctccc ctccctgatg gggaaatctta atttcagecct	12480
ggaaagtac tgcgaaagtc taaactgcag aggtgataact gttccactg gaagaaactg	12540
tagcacctga cttaggaagc cagcattaaa accaagaata ttctatatgg atggggatta	12600
cgcactgaaa gggaaacatg agggaaatgca cttttcagat ttattagatc atagaacttt	12660
tttgagactg gaaaggatgt cgaaaaaccgt ctgcctacc ccctcatctt accactgagg	12720
taactgaggc ccaggaaggg gaagtggctt gttttggc cgggaccact ctgcattct	12780
tatttggcc aaagcttcct tctggcgtct gtctctgttt cacaaggctt cctcgatgg	12840
gggctggta ctgctggaa gaactggctt ctcccttgc acagggcgtc gttcaccatc	12900
acctccctcc ctacgtctc ttctgcctct ctgcagccctc aggcctcct cctgcaccag	12960
ggggcagac tcaaccggg tgggcactgc ctcccgatcc gtggccagag gctggaggc	13020
tagggagact gaacagcccc ggcagctcca gacataacaa cctatgtga ggagttaggg	13080
caggaagcga acccagctga gaaatctgcg aaggtcagga ccagagccag acgcttatca	13140

agagcaaagt taatggttt tgtgaaccga gcagtcagct gttccccga agataataat	13200
agacacatca tggggcat tcaggaggca tctgaaaaaa aaaatgtgca gtggattga	13260
ttggaagctt ttccctaattc cataaaatag gccagaaaag actatcaaattt gtaacagcac	13320
cgcataaacc caatagatca agcaaggact gaaaaacaca atttttttt tcttgccag	13380
tgagtctgaa aagtgtttt caatgacagg cgcccttaaa catagacaac ataaacaaca	13440
acatagttgt tctggaagag gcatctttc ccagtaaagc caaagatgca gatcttagct	13500
gtgcttgta ctgacagcac agtgagggt tcacagccag ctggccaggt gccccccgaa	13560
agcacatttc gaatctactc tatttgagag agactgcctt agccttgtt ggtaagtct	13620
tcctccctca cticacctgc cacagactt tccaggacc accgtgtca gtctggccc	13680
agccctgca acagttactg ctcaaggcac ccggacatg caggacgggg gagcagcctg	13740
aggctctggcg tcggcgagc tttccact tggagccgtc tggagactg tccggaaag	13800
agagggcgt ccaacacttg gaagtgc当地 tggctgc aagtgcaggc caggctccg	13860
gctccccgc ctctccctcc ttgattcatt aaaaggaaag aaagaggcca cacgaaactc	13920
tcctgaattt catttcttg tttctatgaa aaagacagag cgtggcattt catcattcaa	13980
attttagcct tttaaacaa ataataattc ctgcttgta attcagtgtt tttaaacaag	14040
agtaggtctg agggccgtt gccgtgtt tccttagatt tgcagacagc ggcctgtat	14100
gtgcataggg ttccagggtt ccttagacc tcagctggct gcctggcca ccacttagca	14160
atgcattgt cttccctgtt cattttttt gcagaattcg aggaaatcca gtcgcacagg	14220
ccccctgtg cccatgtccc cggccctcg gaatgtgc当地 taccagcagc agcgattaga	14280
atgggggtct ggttcccg aatgtgc当地 gtctggctt tggtctgtt gcctccatgc	14340
cccagaccag tgctggccg ggctctggc tggagccgtg gctgacaagt ttccctggaa	14400
ttaatggag cggccagac agcatgc当地 cactcaaact gaaaacctgg gaaagaaatg	14460
agtgttgtt ggcagcttgc ctgcatttgc tgggtcatat atgctttttt ttcttttct	14520
caggcaaccc ctcttc当地 caggaggccc cctccctt cgttcatgc ctcactggcc	14580
attaggaacc tttaaaact gatttcttc当地 ctgaccctca gagagaacat agtccaagtt	14640
ccctggagga ggaggaagcg ctctgtgtt ctctgc当地 cacggctc当地 ttaaatgc当地	14700
cctacgtgct gtctttcccc actcctctgc ctgctccgt tggtctctc atgatcatc	14760
tcaaattcag cgagaaacct cacaaggaa gctttctt当地 gggagagtc atccttggcc	14820
tcccaatgt ggaccagccc ctctccccag ctgc当地 cagtagt taaccacctg	14880
cctccatctg ggtctgtct ggacagggct actcacacct gctgc当地 tccaacttgc	14940
cctcagggtgc ctgtggctcg tccagagggg tggagccac attccagttcc tgacaggtaa	15000

agttcagtgg cggggaccct gcatttagtg taaagatcaa tattccaggt cctctttcc	15060
tgccacccag cgactggccg tttgcaggca ctgcgtccca gttgtccctgg gcctgcagcc	15120
cttcgattct ctctgctttg tctctgtat tgcacccctg ccccatcaga aatgcaggtg	15180
ggggggcctt ccgctggac agtgagagac tggtagtaa ggggagcgct agagggatgg	15240
ttgcgttgc atccagccct gactgcattc gctctcccc gcctcttgt gaagggtctg	15300
agctgtgagt ggaaccaagt ggatgagagt ggcctggc acctgccat aaattcccg	15360
gtgtgtcttc tcctcctggg agtcccattt ggatttgggt ctggatttat ttattcagca	15420
agttagcctct ttatagttac tttttttttt ttttttttt tgagatggag tttcactttg	15480
tcacccaggc tggagtgcac tggcgcaatc ttggctcaact gcaagctccg cttccaggt	15540
tcacgccatt ctccgcctc agcctccga gtagctggga ccacagggtgc ctgccaccaat	15600
gcctggctaa tttttgtat ttttagtaga gactgggttt cactgtgtta gccaggacgg	15660
tctcgatctc ctgacccat gatctgccc ccttggctc ccaaagcgct gggattacag	15720
gtgtgagcca ccatgcccgg cctgttagta cttttaattt agccatgctc gggctgaag	15780
gggatgccaa agaaatataa gatgagcccc tcagacggct aaagatgaag atgaggcctc	15840
cagtagtac ctcccacata cacccagga aattctgggt gtcactggat tctggacctc	15900
ccaaaagctg ctggcacctg gaggatgggg ccccgaggct ggacctcaact cctgtgggt	15960
tgctggactg gaaaagtact gatggcagct gaggagtgtg tccagactt cactgagcca	16020
ttcccaaaaga ttattccaag ttctcctgac actgcactgg aggctgtcg tgctggcctt	16080
ctttatttac agtttctgac tgggtcttag cagccctgcc agagagagcg gcagtgtgtc	16140
tgcaggcgac caggagaaat gtctcaggct ttagagcagg actttgagca catactgtg	16200
ggggcccccaggc aggctgtctc ctgcacggtt acttctcctt gtccttcat ggtcgagagg	16260
ttgctgcctg gcccttaag tgaggatggg acatgctatc cattggcctt aatttcaac	16320
ctctgcatga tgcattttat gtcctgcct ttgaaagaac ttttatttc ttgtcattta	16380
tgcccgacc ccacatggca gaaggaaggg aggctggac aggggaggcg gataagctgc	16440
cgctgacaga cctgcccagt ttcttagctc atccggcct ccacccgtt gagcagacac	16500
tggcccaatc cagccatatt tttggcttag tttctgtctt cacatctcat ccttaaccct	16560
gaatcctggc catagtttgt actgggttgtt attcttattt gtaatctta aagtaggaat	16620
acctttgctg gtattnaaag tgaaagaaat caggtaagaatcacaagtg atttgcaaac	16680
tggaagagac attagaatgt aaatgtgagg aagcgtcagc atgagggct tgcctggct	16740

gcacagctt cctggctgg agtatgcact gttctggcat tgcagagagg atgggtacct	16800
tgcctccctg caggtgggg actgtatcg ccccgaga ctgctcctgg gctcctgagt	16860
ttgacagatt tttttttt tttttgaga cggactctca ctctgtgcc caggctggag	16920
tgcagggtg cgatctcggc tcactgcaag ctccaccc 1gggttcacg ccattctct	16980
gcctcagcct cccgagtagc tggactaca ggccctgcc accacgcctg gctaatttt	17040
tgtatTTta gtagagacag ggtttcaccc tgtagccag gatggctcg atttcctgac	17100
ctcatgatct gcctgccttgcctccaaa gtgctggat tacaggcttgc agccactcg	17160
ccggctgagt ttgaccagat taaggcagca tctccagtttgg cacctgagca gctcctgaga	17220
tgctttctg tgctaaatct ggattttggg tattaaatca aaigaatttg aaatgcaggc	17280
acagctggcc ccatgggcat ggacctgtgc agtcacacct tgccccgtgt tcagaagggt	17340
gctgtgcctg tttaatgtct tgctgttgc tctttgaga ttcttaataa ttttgaaca	17400
aaggccccca catactcatt ttgtactggg tactgcatat tatgttagcta gtcttgaatc	17460
taggacagtg cattaaaatg ccattgattt gatcaatctg ctcttgcac tgatttgaat	17520
tttggaaaca tgctgtttcc tgtgaataaa ggaggattca ttcttttcc ctcgaataca	17580
ctgcgttctg tttccaaat tagctctacg tatcaactca gctgagaaat tggaagcggg	17640
gatttgtctg gctggaaagg aaggtagat tgtaatctt gcatcctggc cctgatctca	17700
ccgagtgta agcatgttcc cacaatggtg tggctgcgg gggctggag gctggctgag	17760
aagggtggga ccaaggagg aggctagctt gggagccaga cagatgggt taggcttttgc	17820
ctttgcac tgcgcagctc tgaggcttag ggcaacatga tttaattctc tgatcctgt	17880
tttttcatc ttctgtaga ctggtgatga gatgcacccct gcaggcttgc aggcttgcag	17940
gagtaattaa agtaatatt tggtcattt attggcttgc acatatagta gatgtctac	18000
aataaataga tcctattatt ctatttgata atattatTTt attgctaaca ttgaaggtttgc	18060
gggtggattt gactagctgg aggcgaggag aatgagatca tccaggccgg aaggaaaaaga	18120
gacatgaatg cagggggatg ggtggagca cttggaggt gtggggagag gtctgcagg	18180
tggagttgt gcatataggaa gtcgtgggaa gagtggagga atcgtgcac catgtgaat	18240
gagagggat cgtggcccg aggagatggc gatggctgc gggatcctgc aggaagtta	18300
tgtgccccaa atggcatta tcaatgggg ggagacactg aagacagagg tgaggctgc	18360
ctgaatttgc gtagagtggg attcttggaa gcttcagaag ctggagaaga gccacttgg	18420
ggtgtgaaa tgcacctggg agggacgtgg ggacccagct ctggctgag agctggaga	18480
cggaaacgca ggtgaccccttgccttgccttgc tggggcatga tatttagtgc ttatgtca	18540
atctcaccta ggactcccaa gccccttggaa gtaggtgata ttagctccgt gttacagaaa	18600

gggagactga ggctgaagca gggacattca tcatctgaag tcacacagct gtacgggca	18660
gaagtggcatt tggaggcatt aacttagcgc cgaaagggtgt gacccttctt agtgtggctg	18720
gccccacggg gaacgtgtgt gggttggagt acaacttggt gttcctaccc atcccagatg	18780
ctctgcgtt gtgaacccca gttgccacat cagggcgggc gagggcagga agctctcgag	18840
ggagaaggga caaggcacag agccaagaac agggcagtg ccccagggtc ctgcaggggc	18900
aatgaagggg gttggcacac ctgggttagt tgctggccag tgtgggaga gagctggct	18960
gggagtcata tggaatgcc agggaaagct gccttggtcc cctaaagtga agccccatg	19020
ctggccatgg agtgttggtg attgagggtc cctgctagtt gtctggccga ggcagcatgt	19080
cctataggca tagctcttgtt gtcctgtgg cgtggcgtga gtgcctca tgctgggagc	19140
cagccctgtg ctctggaggg aggtgggtgg aggacaaggg acagtgggac ctgccacctg	19200
agcaggaatt ggcacccctt cccactggca ggtccagggtt ttatgaaatc tgaaacttgt	19260
acaattcagt atacccttta caagaaaaac acccctcaaa attatgaaata taacattagg	19320
tatgaaacta ttattgatat agattgaaaa aagaaaatgc caaaaatgac aaacttcaga	19380
aaatagacaa atactgcaaa catcacaaaa tcagaaaaat aagattaaaa aaagctaact	19440
gctgaacact ccgtcatctt gaaaatgccccc ctcttcctc ctctatttt tggctgtgaa	19500
ctcttgctc acctttcat gtgacaatgc tttttaata tttcctacag agaaaataga	19560
ataatttattt attactttta ttgttttg attattatta tgatcaattc aatattttc	19620
tgctaccac acactcactg tctctgtcc aacctctggc ctgcaccagg ggaaccagca	19680
gtttccctg ccatagggtg tccctggaga ccacacatatacaggatag atatagcaat	19740
ttaactagac acagaaggga cttcaaagcc acaaataatactcatttaac ctgaacaaaa	19800
tgattatcca gtttactttt tcccttagcc tcttccccca aatgctggca gccaccctga	19860
tgggatagat gtgtgacaga gggcaagaga ccgtggccccc aaccagctgc agttcactc	19920
tttcatctt gtataactctc tacaagctgt gatgatagca ctttgcctagg gccctcaca	19980
ggcagatgg agggctccac gctgaagttt tgtggatgtt tgctgtctat ccacctgtc	20040
tccttgcc tatgcaggga ttcaaggcca accactgcag agagcccaag agcatcaggc	20100
agaggttccc aaactgtcat gattggtgcc accttagta gttgatacgg tttgggttg	20160
tcctcaccca aatctcatct tgaattccca catgttggtt gaggaccccg gttgggtgt	20220
attgaatcat gggggcagat cttcccgca ctgttctcat gatagtgaa aagtcctcca	20280
agatctgttgc ttataaaa ggggagtttccctgcacaaactctctactgtgtcc	20340
atccatgtaa gacatgacat gtcctcctt gcctccacc atgattgtga ggcttccccca	20400
gccacgtgga actggaagtc caataaaacc tccttctttt gtaaatcacc cagtcctcagg	20460

tatgtctta tcagcagtgt gaaaatggac taatacagta gtgcagtcat ttttcatgg	20520
tccccagtaa gccaaaaaa tacccaacag ttccatttat caattagtgg aggccaaaca	20580
atttgataag tatttggtc cctataaacac agtggtcatt aaaaaaagac attttaattt	20640
cattattcaa taagcatgat tacttatgaa tggatatgt gcacctgtt ggtgtcacat	20700
gaccttcaa atcttgagt cagattggac accaccatgc ccatttcag ttcaactctg	20760
attttgtt ggtacatgct tttatcaca gtgactgcc aaatccaa ttcataatgga	20820
atcatgaaaa gggatgttagt gtgatctgat ttcaaaacta tgatcaatct agagcttagt	20880
tacaagggtt ctaacagtga tcaagtatca ctgtattcc ctagaaaacc tgaatatcg	20940
atgaatttc tgtggactc tgggtccct tggggcacac tatggAACc atgggattag	21000
gaccataagg atatgatttt ggcttcttc tgcctcagat ctaatctta cctggcattt	21060
ttgccttaaa gatgaaagaa gcatacattt tgatgtattt aaagcacata ttcggccagg	21120
tgcgtggct cacacgttgc gtcccagcac ttgggtggc tgaggcaggc agatcacaag	21180
gttggaaagtt tgagaccagc ctgaccaaca tggtaaacc ccatctctac taaaataca	21240
aaaaatagct gggtgtggc gcatgtgcct gtaatcccag ctactcagga ggctgaggca	21300
ggagaatcac ttgaacccag gaggcagagg ttgcagtgaa ccaagattgc accactgcac	21360
tccagcctgg gctacagagc aagactctgt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagca	21420
catattcatt ttgtcattt tcttttggaa gaaacacaga taaaaggcta tccttaattt	21480
catactcccc atactgtgat ttcattttt actgcaacaa atttgttca gtgtgataat	21540
gaatgtcaa cacttaatgc ctgccttt tcagtaacat gacatattgg agaataatga	21600
ctgaagctta tctacactgc ctacgtctgt ttcttccac cttgaaagaa gttgtgaaa	21660
gtaatataaga agtattatgt gtaaaactcc agggatgatg tgcttcaagg aagcaacatt	21720
tatgaagttt tggtgttgc tagtagttt taaagaggaa agacgaatca tttattgtct	21780
tgggattgaa tcttgcaat tttaaacta taaagttaca ggaaatgtt gctgcttta	21840
atggccatt tttgtgtta aaaatcgta atgagaaata ttacttaggt aagtggaaag	21900
atccatctc ataaattgtt gtaacttacc atttacaaa tcttagttac tcagttttc	21960
tgctaaaaaa tggaaatcatg tagcactgta taagtcatc agtttttat ttggagaat	22020
tactctggat tgcgttagct ctgtgcctc cacatattt tttgaaatag ttgtgaatt	22080
tctacaaaaaa ctccgtca gaatttcac tgagagttt gttaatctt gggtaatttt	22140
gtgagaaatt gatagcttaa caatagtgaa tcttctgatc tacaagtgtg gtatttctc	22200

ccatttattt aggtttctt tattttgata gcgtttgta gcttcaatg tacagatctt	22260
gcaaatatct tgtaaatat ttccctaatt acttgatatt tattttgat gctgttatag	22320
ttatattta aaaatttga ttccaattgt tgctaataca tagaaatgaa attatttt	22380
gacctttat ccigtacat tgataaacgc agtcatatat tcgttagatit ctagaatttt	22440
tctatataga ctatcatata tatcatctgc aaataaagac ggtttacat ttccttcc	22500
aatctctatg cttttgttt cttctcatg cctcattgtg tggccattt ctgaacggca	22560
gccagttcca gcttctgtt caattaaggaa gcaggtaaaa tggccaggcc ttgaccttc	22620
aggggcttc ccgtcctcat tgcctctgc tgcctcagg ttggcttaac agaacagtgt	22680
ggggaggagg catgtcctt acctactagg gcgttacttg gccttctca gttgggtgc	22740
ttcgtcaggt ttaagagctc acctggctg cagttcaggc tagttatct gctgacctgg	22800
ccctgtctcc ctctgttagt gtctgtgggg tacccttgc agcttagggag aagagacaca	22860
cgtgaaggcc agaaaaaaca gcctgccaca cagttccct ggatcataacc ttgcagtga	22920
catgacgacg tcgttaggag gcccggaggt ggctgagttt gtctccagac acctccctt	22980
acctctctgc tgtgccactg atgtgtgact tgcttacacc tatgcagagc tgccactgag	23040
cagcactgtg gccagtcctt tggattttct tcttctaaa ttgtatgccg tggcttgatc	23100
aagcatttca tatacagtag atcatgaaat cagcatagaa aacacattga ggttagtggt	23160
gttaccacat tttatggatg agaggctaac acttggagga gtcaggtAAC atgtccaagg	23220
ccacacagct agtgaggtaacc ctgctgaggg tcacactctg gtccatctga ggccagagcc	23280
tgtgccagcc ttctcctcat gctgatagac gaggaaacag aaagaaggag cagtggacgc	23340
ccccaccctc tgccccctga accccttggaa gagtaggcag tggcagagcc agcctggcc	23400
catctatggg aattctccat cggatttgc tcctctggaa ggaagacagt tgaccacag	23460
ttgagatcac agcagatggg ccagccagggttgtctgtaga ccatcaggca gtggccactc	23520
catgtatTTT aatggacaag cccttttaat ggaacagggaa tctaacaactg aaccaagctg	23580
cttttagaca cactttattt cctactctg aaatggcgtt tggacaagcc aaatattct	23640
tcttcttca gttgacatTTT tgcctatTTT tgaactgtt gttgatgtttt ctctgttta	23700
gttattcctg ttctatTTT ctgttgcac tagtccaccc agggatggta agaatggaag	23760
tcaatggttg ctTTTcatc ttagatgcac cacgaaggct tgcagtgcag cttgtcata	23820
tggctgtgc tcccactgtc cttttttctt gtttctcat ctgcagaatt tggagagtcc	23880
tggacctgat ctcaaatttc acatgttattt tattttctg cagcacgtg gggagaggaa	23940
gagacaggga catagaaggt tggagctggaa acagacttca catctcattt cagaggcatt	24000
tggccatct tacagatgag gaaatggagg ctgctcaggactg gactgaggct ggaactggc	24060

cttccagtgg ccaggccaga tcctccttga tctcccttgt tgcttcctg gtggaaagac	24120
ccttggaaacca ctttatgtga ctgtgtgaga agggaaactgc ctctcatttt acccagcaaa	24180
atccacacctc aatccatctt cattttgcc cctgggtgtgg gcaaattctc ccatactaa	24240
ttcaggaagc cagaagagg aagttagtta atgatccta gtggaaaggc gctggtaatg	24300
gtccttcttg tgagagtttc tgaaacacca cgctgtctct gtgttctggc ctggctggag	24360
ttaaacctct tcttggcctt tccccagggaa gctggctgtga ggaagcccag atgcgtttgt	24420
ttacagctgt ctggtgacat tcgcccaggct ctgtttcag aaggaacattt tccattccct	24480
tatttacacc tcccatggaa gtgctcgaaa ggacacacca attatttgc actacctgaa	24540
aacctaggag ggttagcagat ctgttaggagg ccagttgtga agtgagaagc tgttagatctg	24600
gtgacactgt gggcttgaaa gggcttgccc agatctgtta ctataactct ctattaagaa	24660
acttcagtgt ccatggagaa gttatataa gtctgcgagc ctcatttcc ccatatataa	24720
tatggaaagg atacctgatt ttcctattcc acatgaaggt agaaaaaattt aaattaaggc	24780
agccaaatgaa agggttttga aagcaaaaat aataatatga tactgttctg aatttgttaa	24840
attatttcttc caagtagttt cagatcttt tctgtacctt agaaaaaaac catgtatgt	24900
aaaaggagat gattccaatc tttaataaaa gcaactcaga ggtcagggc taggacagaa	24960
aacggccctt tttcacaga agcgctctca cttccaagaa agcaagcgtg ggagaggcag	25020
gtggcttcc cgtatgtccct gtggcccatg gtgtcaagct gggttactat ggcccttcgt	25080
gaccagtgac agcaggatg tggaaaccag tgggtgtgaa gctgtgacgg gtcaacaagag	25140
ggctgggacg tctcacagct ttacttata gccttagagcc tggggaaagggttggccactct	25200
agtgtatgaga gaggcgtgtg tgtgtgtgtg tgtatgcgtc tgtatgtatgtgtcatttg	25260
catgtatata tgtgtactgtatgtg cacatctgtg agtataatgaa tgtgtgtgaa	25320
agtgtgtata ggtgtttatgtg tacatctgtg ggtgtgtatgtatgtgtatgtgtgtgt	25380
tttatgcatt tacatctgtg ggtgtgtatgtatgtgtatgtgtgtatgtgtgtgtgtgtgt	25440
gtgtgcattt gcatctctgt gtatatatgc atgtgtgtta gggcaggca cacaggcctg	25500
ttggtaaatg agacacaaaa tacctacaaa atacaaaatg tgagacagga aatacaagcc	25560
ccagttactc attttcaatgt gcaacagaca taagattacc atgtgaaattt gctatgaaag	25620
tttccgaaag ctccctgtca attcgtatgtg agcagctagc agaggagtgc gggccctgg	25680
agcctgcttgc tcaacacgtc agcttagtca agggggaaaga atggggtgca tggctctcag	25740
ctgcagacca gcctggaaacc tctccagcct gcttttagcag agacttggta agaggttagca	25800
gcaggtggca agattaggag ccggagtagt aggctaaaggc tgcacttca gggacacact	25860
gcctctgcca ccacccgtgc cacgaaaatg ggagcccagg accctgaatc tctagcgtc	25920

cgtttctgaa tcagttacct tgggtatgt cctctgggt atggaaacta acttgttagcc	25980
ctgctgggt agagcctcac atcgggacat gtgacagctt tggtaaagt agcttggaa	26040
acgcccacca cgtggggcca ctcactgtaa tataaacggt catgcacac tgagcaacag	26100
ggatacgttc tgagaatgc gtcgttaggc gattcatca ctgtggaat gttacagagt	26160
gtgcctacgc aaacctagat ggcagagccc actccacacc taggccagat ggcagagcct	26220
gttggttcta gnatgcacgc ccgtacagta ggtaactgta ctgaatactg taggcagttg	26280
taacaatggt gagtatttg gtattcaaac atagaaaagg tatagtaaaa acaatggtgt	26340
tatggccgc ggctggctga aacgttatgt ggtcatgac tgttagtata aagcattaca	26400
gttggttgat tttctcttt ttctcacca cagtttaag gcaccttta tgcctttgt	26460
ctggatgtc cggggcaggg ttggAACgtg tggtaaggc atggcgaaa ctgcgggg	26520
gacagacat ggcctcagct tgccttgggg tgtcagtggg aaagatagga gctccccctt	26580
tgccttcgt tttctcgta ataatctcg atgtaccgt ctggtggcc tctcttagaa	26640
aaagccccgg tgctttgc tcctgcggtg tttctcagga gggttggc ttcttgc	26700
tggtggggac tcagggaaagg gacgcaggca gaggttgatg ccacatcaa aaggaccct	26760
tggctgggtg tggtggtta cgcctgtaat cctagcactt tgggaggccg aggccagggtgg	26820
atcacctgag gtcaaggagtt cgagaccagg ctggccaacg tggtaaacc cggtccctag	26880
taaaaataca aaaatacaaa ggtggtgggt gcctgtaaatc ccagttactc agtaggtga	26940
ggcagaagaa tcgcttgaac cggagagggtg gaggttgtga tgagccaaga ttgcgcatt	27000
gcactccagc ctgggtgaca gagtgcgact ccatctaaaa ataaactgaa aaaaaacaaa	27060
aaacaaactt gggccatcg cttttggaa aggctgggtg gaggttgaag catttgcgg	27120
tgcctctgt caacgtttt gtggtaacc tgagcaaaga gttatcatt agtggattt	27180
actgccttac ctgggtggc actcccttgg gaggtggatg gacattgca gctgagccca	27240
ggtggggaa ttgcgtcac tccgcctca gaattccaaa ggctggcat gcatcttggc	27300
ttcctctaac ccagtcttt ctctagggtgg ccacagcaga gtgtcattaa gtatctattc	27360
tttgccttttgc ttctcaggc aggaagatcc caacagtttgc cggcataat ataactttat	27420
cgcggacgtg gtggagaaga tgcggccctgc cgtgggtcat atcgaattgt ttcgcaagta	27480
aagagagcct tccttttcc tataacctcc gaagcttca cggccactag caaaacatga	27540
gagctattt tgagatacat taaagtgtca aagtgtcact gaatatctc ctacttaaga	27600
taagtgtgtc tcccttagaa cattttccct attcgactat ataaatctac attcttgacc	27660

cttctgaatg tttaagaac ctcgggcct gaagagattc tctaagaata ttttgaagt	27720
ggaagtttt gatgcatgca aaaaattggc aggatgtta gtgttaaat gctaagccg	27780
atatataaaag gagcgatggc taggtgtgt tggctgtgc acaaccatt aatcaatgcg	27840
ttgaagcgtt caitttaagg tgctiacaggc ttaagtgtgt actccttgg atttagct	27900
tccgtttct aaacgagagg tgccgggtgc tagtgggtct gggtttattg tgtcggaga	27960
tggactgatc gtgacaaatg cccacgttgt gaccaacaag caccgggtca aagttagct	28020
gaagaacggt gccacttacg aagccaaaat caaggatgt gatgagaaag cagacatcgc	28080
actcatcaaattgaccacc aggttaagggt gttctgcct gcagaggta gttctcagat	28140
ccccccgaac acccttgca aaggcaccag agctctgttga ttgcagctga ttctcgaaaa	28200
gcactgaagc cagtcgtgac cagtcacagg agggccttga ggagatgtc agtatggcct	28260
gggggtgtgg gagaggaagg ggctcaggaa aactctgttga aggagccaga taaaagttt	28320
taaaataatgt tttaaatgt ttgtcaaaga aagcaataga tttgtaaaga aatttagtagg	28380
taagtagtga aaattgattc tccttccat tcccaatcct gtggcaactc ttgttacaga	28440
ttttattttat cctccacaga tacatcatgc gttcacaatg aacatagaat ttactgggtt	28500
ttagactgag ccattcctaa cttgtcaaca gttactttga aaacaaacca gctctccaa	28560
attggggttt tgccgggtta tgagatgtgt ttcaaaagaa tgttctgtac tttaaacatc	28620
ttggaaaact tgaattaaaa cagagctaat ggatttcttc ttccagacc ttctcagagc	28680
tttagatgt ctatgtgca cgtggcttgc ctacaaaagg gtgttactg aactattgc	28740
ccaaattata atcatttgat tatacagtt tttgtgggg caggcagaac tgagacatac	28800
aaaaatcgtt ttggaaatg ctgtatgttga aaatgtttc tattnaata ttctcttgc	28860
aatcattttt gctctgttga ttgtttagc aaagtttca tgtctggac aatatccatt	28920
tcttactgac tcatcaaaaa cccccactcg acacgtcgat gagagagggt ttgtttgt	28980
tgtggcatgt tcagtgaaag cgtggttcc agtttcttc catcctata attttctaga	29040
cttcagatgg agggaaacaat cagaggaggc tggaatcctg cctctgacca aggaaaagac	29100
cagaggctga gccagggtgg gtctcttgc cagccctctg ctgcctcgc ttacctggg	29160
tgtggctga gtaattccag acaagcgtgg aattaatctg gctgtttgtc ctgtttagt	29220
gcacgcttgt tacacctcct tctggaaaca actctgcgtg tgctgtttgg gtggtaggt	29280
tccgggtctc ctctccgtc ttttataac atcaaggatgc tgcccagctc aggctcctt	29340
acggccagtc ttcaaaaaac caccagctaa cacattact accctccttc cccgatgttc	29400
ctgttagtttc tctatggctg ggtggccagg catggccgaa gaggctctgg gtatgtatag	29460
gctctgtgcc cggtgtgtgt aactggcctt gagtgaggct gcagttgtgt gttatttcta	29520

ttaggtcaact gtggaatttc tagcgacaac taatcttca aagtgtgtt attggtcaca	29580
ggattattgg gccagccct gccttcattt ttttcacct aatctgcata atagctgtgt	29640
tatccccatt ttagagaaga agaaacaggg gctcagagaa gtctagtaac ctgtgtgagg	29700
ccacacagca aacacctcat gaccctgccc tcctaggca gcccatggct actgciggg	29760
ggatagaggc cggccccgtg gtttgatggg acagcttgac cttaaacagc ccatgggaag	29820
gcgggtgcat ctgggtttagg aacaggctgc tagaaaggta tccaggatgt ggttagtctca	29880
ccggaaaggag ccagtcagaa tagcacagcc tgtggccacg cgtggacact gttcagcctc	29940
atggagctt gggaggcagc cagcagcagg gcatgggctg tgtgcaggcg aggcgctggc	30000
ctggacgccc ccccaactgc gtaacttcgt gtttggaaatg cgtggcaca taccgtgg	30060
ctgcttctgg ccgggggata ttctttcca attttggacc aaggtggaga ctgtctcctc	30120
gtgcacatccc tggcatgtcc tggcaagagg tgaacgatct caatagacga gctttgcaga	30180
gtgtgtctga cctgactcct gctgtctgg gagtttagct cttagccag cagcatgctg	30240
tttgacatgt gttcaagcc ccccaagaaa ggggtgttga aatttaaat tgaactgatg	30300
tggctttca aaatggaaatt ggaaatgaaa ggatattaaa ttgcagacac ccacacaaaa	30360
gactggtttc cactgactaa actgctttt tttgctgata gtatgtaaa gtagggagag	30420
taacagcata tctccagct tttctcttt tgcccttg ttttgcgtat gggttatttc	30480
gggggaagct ctggctggcc ttgcttgc tcatcttagg gataacaaag aggatgaaag	30540
agatcaggaa aaccgagaag gcagaacaga accagcagaa actgtgttg aggaatgaaa	30600
atcacctaca cggctccttgc tcatatgaga ctgtggccca gcctcctgca aagccattta	30660
agagtaaccc agtgaagctg gtgagactgc ctgccgcgtc cgtggccca gtgactaact	30720
cgggtggctta tcatctggc ccagctcctc ccctggcatc ctgatttac ttggaggggc	30780
ccccgttgtc cttcataaac atgtttattt catttat ttagtggaa agacagagtt	30840
ttactgttgc ccaggctgga gtgcagtggc gccatctcg ctactgcaa cctccaccc	30900
caggactcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcctgagttt ctggactac aggctgtcac	30960
caccatgcct ggctactttt tggatttta gtagagaccc ggtttggcca tggatggccag	31020
gctggctca aactcctgac ctcaggtgat ccacctgcct cagccctccca aagtgtgg	31080
attacaggtg tgagccattt cgccgtggctg taaacgtat attcttggaa ctttcagtga	31140
aataagaatt gccacggaca tctgtggta ttgtccactt gccactcacc taccccttt	31200
tctggcagca acagccggca tttcacatgt ccatcatcg acagcgtagg tggaccatc	31260
agtcatggtg tcctaccctc tggatggccaa gagtggacac aggacccagt tagggcaagc	31320
agaggctccc ctggatgtcc caaagtgaag ctggatggcca cccacagaga ctaacatgg	31380

gaagctgctg tagccctgc ttttgagccc ccagcactgc cttagttctt gcactttgtg	31440
agtccagtt aatatctgct ttccctcca ttctggagc tccctcaca tctccagtg	31500
cttgaagttt ccagagatgt ttctggctt gtgaccaat gactccctt ctgcttctca	31560
ctgctgagca gacacatgtg cgctcactt gcctgctgag tcttggacc cgaaagagct	31620
tttggagac aatcacggac cagccccctc ttgcctgcc tgctgtctcc ctccaaggcag	31680
gaggtgagaa ggtgtccacc tgcagcccg gccaggcatc ctttcgtgt cttctgccca	31740
aatctgaaat tccctctcc ttggaccca cgactgggc cagctgcct ggggaggaa	31800
tcccagctgc agaaagtctgg gacagtgtgc gtgtaaacat gttaatagaa agcagcttg	31860
agggcagact agttcagctt cagttacaaa ctcttccaa atgcgttta catgagccac	31920
tggctgtcg cagcatatgt caagcttca tccaatggtg gcatttgtc cctgcgggt	31980
tttttttcc tgagcagttt gggcagggg tggggacagg gagagagaaa agtaaaaaga	32040
gagcagttt gttcttcag gctggagtac aaggcagagg taatggatg tattgaagaa	32100
ggttaggaggg aaagttactt tagctacagc tatttgtcca gctgtgtga ttaagaaact	32160
tggagaaaaag catcttgaa atcatgtctt tcccatcttatacagcct ttgcagattt	32220
cctgctgttc tgagagagat ctgaactctt acccaggacc ttgaggccc cacctgattt	32280
ggcacccctc actctctctg cccctctcc cttccctcc ctccctctt ttctccaccc	32340
ccaccgtc tgcacagaca ccccttcctt ggttgttcc cacagccag ggctgtcccc	32400
tgggccttg gctgttcccc tcccaggagc gcccctctcc agtcctcat gcagccaacc	32460
ttcctgtctt tcaggcctct gattaaattc tgccttagac atctctcccc accccgtgt	32520
gtgaggttagc gccccatgcc ccagtcctt caactccact gcctcacttt ggggacacat	32580
caccccaagg acaactgcat tccactttt gttttccctt cctcgcttat ttatcacaat	32640
ttagagtgc ctcactcatt tgtcaaattt agttcatctc tgcagctgga ctgcgggtt	32700
ggggcacat ccggctgtcg gtcctcagggt aggaggtgct tggcaacctt gttcagagta	32760
ggacgttac acgtgtctgc cccggaggaa gcaagggcac ccggccacatg gatgaaattt	32820
aggggaaggc acccggggct cctgcatttca gcttccctcc tatattcaat gagaaatga	32880
ccctgcagaa ggctggctgc agatgcccctt gcctccggc tttgcctgt tggagtttga	32940
tggacacgtt gtcctgtcag ggctacagca ggtctatgtt ctttggtaac gaaagcgct	33000
ggtgaaacag tgagcttcc cgtgggtgtt ttccctgac gccaacaacc aggttaatataat	33060
ttggaaacgg cttgttgag gtttgtgagg tggtttccctt ccctccctg taggcctgct	33120

ccacccccc aacccacgg ccaccttgg gccagatggc acccacagac ctgttgaag	33180
tggccacaga gggagccctc tggcgctgg ggccgctgt tttgcagagg gtccttac	33240
tgctgagctg gctggtgca g tgagaaggaa ggccgacacc cctgatcctc atcaagtca	33300
gacggggtc acigcgggtg aggggcctgg ggcctttac atgtcccgag ctgtcgag	33360
cagggccactc ttctccaggc caccagaact tggccctgca catggtaat ctccctgag	33420
tcagctgagt gagggggttc aggccagcccc ccgggacatg gcagtggcgg ggagtggact	33480
ggggtgtgtgc ttgccatgac tcacgcccgt tctcctcagg caaccggatg gtcagatgca	33540
ctgactcagt ggcctgagct cgtccaaaag cgaatcagag aacacagggc ctgggctcac	33600
ccgctgcct ctctggagt catctgtac tcatactcat gaaggaagcg cctggagcc	33660
tggaatgcac atcgeactgc cccagctccc ctctgtttc tgtgttttc cattttggat	33720
tcttcccccc aacgccttct gtactggca ttttgtggc ttttctttt ctccgagaac	33780
tctgagggct accattgcat ttgctaata gacccacagac ggtgttgcg ttatgaggct	33840
tctattactg tattgatttt taccatttt agggggacgg gaatcaatat ttcatgaggg	33900
aatgtgaagc cagacagtga agtagaagct ggctttatt ttgtgccagg ctgtccag	33960
aggcgggtgg ggacgtggct cctaagctct tgattgcage tccttctggc ttggaaacg	34020
tttcagttcc ccaaactctc agaactggat cccctgtgt ttcctggcc cgattcaag	34080
aacttagttt attgtcaagg aaattcttg gctatatttt tctcttaata tgtaatgcc	34140
tttttcaact ctggactct ctttcaggg aattggatta agactattat ttatgggtct	34200
gacaaagcag ttcccaagtt gttggactg gattgttta ggaatgtctc ctgtccctt	34260
cattgagggg ggaataaaaaa ttgctccat ttgacagttt atcaagtgt tgacagagta	34320
tcagagtcca gggttggcca actacagcca gtagtccaaa gctggccctc tggtgtgt	34380
aataaaagttt tattggaca tggtcatgct cacttattta gtagaggtt atggctgcat	34440
tcagtcata ccaacttcgacttccatgacttccatgacttccatgacttccatgacttccat	34500
aaatatttcg ttcctggccc tttacaggaa aaaaattccc agccccatg gcaggcaatt	34560
aacacccatgtt cctcgaggag ctgaaagtgg ctggaggcag gaatgtttt aagaaccaag	34620
cgaggtgaag cactaggtgg ccgcggcggcag caggaagaga agctgatttt gtttgcctt	34680
tcgtttgcca gagattgtgg gttttttttt tttttttttt tttttgcaga	34740
gatgaagctt tgatcttgc acaatagcag agggaggcct tattttgtc tatttctctg	34800
tgacattgggt agaaaggact ttgtcagaat tccaagctat ttggcaatta tccaatttt	34860
agatcctaataat ggttccatgacttccatgacttccatgacttccatgacttccatgacttccat	34920
tccctgattt tataaatgtg tggtgaacat ctgtcttggc caaatacttc ttaggtgt	34980

aggatgcagc aatagtggc aaagccatgg ggcttaagat ctagtgtgg aaatgggtga	35040
tgtaaagtaa atatggcgat aagtacagtg cacgaagcaa acaagtgaag ggtagaagg	35100
tatcaggctg caaagacagc agatagtgt a ggcaggaaat ctatctgag ggggtgacat	35160
ctaagctgag atgaaagga cagtgagagc cagccaagga aacaagtgg gtgacaagag	35220
ttcaggtgg agttgctta tttccactt ctgctcagcc tgcatgcctt ggatcttgg	35280
ctaattgcaa actgtcattt cctcgtgagt ttattagaac cctccagaac aagtttctgg	35340
tttagcttagtt tctctgtgtg ttgtctcatt tcttgttgg tctggttctt tgggttcct	35400
actcatactc tgaaagctc cagtgctta agtagtcagt ctccaaagag tctgaaagca	35460
caaagattca caatgatacg atcaccttc aatcatagca gcattgatgc agttccntag	35520
ctggtttcctt aaagccatcc agatctctt ctgtggcaag agagaaataa gaccttctgg	35580
tgaattgagg actaatttac ctaataaaca tgcgattaa cagttcctt ggttaaaca	35640
agcaccagaa tctgataatg ggaacatgtg actcatggta tttccttc ttgtttatct	35700
accaggcagc tcacagaaac cactggcctt ccctgtgtc ccattttatg tcataaatat	35760
atatttaatt aacttattat aaaaggccct ttgttcattt accatatcaa attattctta	35820
tatagaagag gttatacatg tttaaacat tttaaaataa atctgaaaag aatgctacat	35880
cctggcaac ttccctgcat ttgggctca aagaagctt atgtggttat ggtaatgag	35940
gagccagagt gccttcaggg cagttcagca gatgctgaaa ggctgctgtg tgctgttcgc	36000
tggccccacc aaatagagta ggactgagcc cctgtccacc atgacagccg ggagatacaa	36060
gctgtccct ttgcctccct gagccctgag cttaatgcc tatagacagc tgaaaaggcag	36120
gctgcattcc ttacccagtc agttacccag acccaaatgc cagggcttgg ctaaccccg	36180
ttattaccta atttaat ccaatggat gtttaagac ctggctgggtt cattttca	36240
tttatttact tattcattga tttgttaat atttctggag catctgccat ggccacatgc	36300
tgttgttagca gcatcagcca ctctgaagtt ggtggatgaa agggatgca tcaaaggcgc	36360
tgtatgtatgg aggagacgca agtttagactt gaccaagaca atattattcc tcctctggat	36420
gccccgaata tatacagtca ttagctgtcg ggccccatg tggcactgtt gacatttgt	36480
ggttaaaca ctgaagagta agggaaatggca aacatctgat atagtgtaaa	36540
ggagactaaa tattttgtat gtgttcataa acaccgagga ggaaagtctt ttcattttt	36600
tcattttgtt gctctcttt tctctgttt tgcaactgtt cctcttcctt	36660
ctcttttcc tttttctcc cttcatctcc ccatttatct gatctctccc acctgaaccc	36720
cttctaccct gctgccctcc tgtccattct acctctcta ctccctccc tagacagtag	36780
taatcacatg tcagttggag aaacatgatg gcaacttggt cacaccgttc ttctcagtct	36840

gtatatgtcg gtgatctcag tgcccatctg gcagatcctt cctgccctgg ctcttgtct	36900
cactgcgacc acccttgact ttgtgatcac tgataacctt caccttctct aatctaaatc	36960
ccaagcttct cactttggc ccaccaccc ccagccttgt cggtctgaa ccctgaacgg	37020
aagctgaatg gaaccctgaa cggaagggtt ctgaagctgt tcagaaccct gaatggaaagc	37080
tgaatataatca atggccatt gctttcaca gtcctctgt aaagattact ggccaagcca	37140
gcatctggag aattcctggc ccaccaccc cctgtctgaa gaagctggaa cagccagctg	37200
catgagcatg tgaccgtgt actcacaggc cctgtgcct gagctcgctg ttttaatttt	37260
atcttgaat ttgtatTTT gtgaataaag ccctatgagc taatggagca tgctcaggaa	37320
acttggggct ttagtcagg ctggattct cctgtgcct cccagtcgg tggccccctg	37380
agaactccag ccccatctga cttcccttc cctgtctcta tgcaggggtc attgtaccc	37440
tctatccctg gaaaggatgt aggcacaggg cagttctagg ttccagctt ggcaccgctt	37500
aacatcttgg tgggcaggg atcaggctga tgataccgtg gttgttctgt gggctactgg	37560
gcagggtaaa gccactccca ccctgatcca ggtacctaattt gcacccgaca cagaagcggc	37620
agtgtccttgg gggcatcca ttatccatgt gttggaggag tggacccta gggaaatgc	37680
ttggctcgac ttccccaccc ctagccaggg cacaatcaga ggtccagggg ctggtggca	37740
caatgccaag tcgtgaggcc tccagtgtct ggcgtcaactg tccataaat aaccacagta	37800
ataaactagca aatcaaaaac attgtgatag gtcgagagag acagcatgtg gaagaaagga	37860
aaaagcttc tatTTtagta ctttaacag tgcttctgt atgcttatg aacaaggagc	37920
ctgcattttt atttgact gggctctgt aattttgttag ctggctctgc cccctagtag	37980
ctcaagtcag caaatcttgg tttcatctga gtccacagtc cgctgacccg cccttttca	38040
cagtccctcc cctgcccattt tgctcaattt cctcattacc cagttggcg cactccctca	38100
agcaagtctt tggatgctga catccccgt aaacaaccct tctgcggcct ggttgattt	38160
tccttaggag acatgcaagt tctatagcac tggatgtgc tggatgtgcata	38220
ttttgtccat tgcattttt taaagaaaa tgaaaggta gcataactgt ttccagaagg	38280
cacattgaat cactcagttg agtcccagcc agttgtgcata atgttagcct ttgaagcaaa	38340
cttgaaccaa cacaggacca gccttagaagt cccagcctcc agaaatgtg cagttggattc	38400
tgcagattca gcaacaacaa tattttgtt actcaagagc acttagtaat ttcaaagga	38460
gagaaagaag taatttgactt ggcttatttag gttggaaaaag agttgccaac ttttttttgc	38520
gttttgatgt tattggttt tttttatTTT tctttctcc aagttcagg gaatgagatt	38580

gaatgagcac tcaagtgcta ctaggcagaa ccctaatgg aaggaagctg aaataccat	38640
gggtcattgc ttttcacagt cctctatgg aagttactgg ccaagccagc atctggagaa	38700
ttcttaggaac gccccctctt cttgcagcag tataagtttgc cggggatcat ctgaccctat	38760
tggggatgtt taigaaaaag gggattttttt ggggaccctg ttgcctgtttt ggatcttact	38820
tacatccaac tattgtctgc taatggattt tttggaaagc aaccaggttt tccgtaaaga	38880
atagctaattt gtcagagctg agatgaccat tggagatcac tggctcaac tccctaattt	38940
tagaggtgct aaaaccgcaa tccagagaag ctaatcaagt ggttcaaggt tgttagactga	39000
gttcatatag gaccaagacc cagcccagat gtcctactgt ctgggacagt gttctctag	39060
catacgatgaa gcctgagggg gtaatgttg tgcgtgtgt tgcatgtatg catatacaca	39120
taggtgtttt gcctaagttt tcacttctgc cccaccttgg ttgatcttgg agaatgagcc	39180
ttagggcgcc tgtcaacctg ggggcctcat tcagecacagg cccaaactttt ctgccttggg	39240
ggagttccag cagttatgg tcatctgtgg ttcatgtatg gaactcacac cacacatagt	39300
gcccccaaaa ccgaggctgc gtgcacagac ctccctccc ttcccttggt gggccctgc	39360
ttgggttctt cctaaacttc cccttggcc tgctctgtgt tataccctct ctggtcccct	39420
gtccctgtgg agtgatccgg ggcacaaggg cagctgttcc cccgctgacc tctgtgtgcc	39480
ctgagcatct gggaggtggg gagcaggctg gtgagaagaa cacctggagt ggaggttggg	39540
gtcagggagg gtccctgtcc cggtaccacc cccacctgct gtggacactg cagtccttc	39600
atcagcagaa cggctatgaa gccatctgc ccatccacag ggtgggggt cgtgaaggct	39660
gcataacctgg cagagcggga gaagctctgg gaagatgccg gacacgcgcc gtggagtgaa	39720
ttcccttggcc ttgccatgt tctgtccca tcacctgaac ctgcctgtca ccaccatggaa	39780
actgctgtga ccattgtttt ccttttaagc agattagcag acatctcctg ctccaccctg	39840
ccaaacaaac aaacaaacaa gcaaacaaac aaacaaaaat gtgcatgagg gagttatggac	39900
ttgttagatc ttctaaac attgttagt gcttgtatgt ggatcccttc ttaaaatgaa	39960
ccatattccc caggcttgg atgacactca tgggtgccca ccctccaact tcctccctg	40020
ctggcagagc cctgggtttt ttttagttcc aaccctgacc ccaccgcatt cctgactcag	40080
gcaaattcgc aggtccaat gcagtcagg gggccacgtt ccctccca acgagtgctg	40140
aggtcgctgc ttgattggat actgccatg acctacgagg aggagggtgc cagggcgctt	40200
ttgggactttt gctttctgg agagatgctt ccacagcatg gtcatggaca cagtcacgtc	40260
ttgatgtgat gtcgtggatg gtggggccg tcttggcgt gtgagaacag gctgagggtt	40320
attggatgga gggaaaggaaag gagcctgtt cttgtatgtc tctgtgagcc tttggatgtt	40380
cagcctggta ccacccagcc cttggacaga tatctactct acataactcca tttggatgtt	40440

ttttttttt ttttttttt ttttttttt gtcacttgca gttgaaaaca ccctaattga	40500
tacacacaaa ctatTTTtag tgctggctcg tgTTTggccc ttatgaaaga ctctgggctg	40560
agctgcccat ggtgaggag gtggacttg tgTTTctta ctgctctgt tcctggtggc	40620
ttgttigtgt ctctgccat gagacaaaag cgagaggc aagggcagat tttcttaatc	40680
atatgttccc tgcaccaagc tcataggaga cactcactga atggttgtt agagagtct	40740
cTTTcacgga ggcatagttt tgtgaaacga tgctgttgt tgTTgtctgt tggttgtaat	40800
atgcataac actaagagcc atcttaatc atgcgtggg ccgcctcttc caagggttta	40860
gcattactcc cactacctgg tcagcatct gcctatggc aggacttgc aatttacata	40920
gataatggtgg ggagacctgg agcccatggc caggactctg acaccctcac tggatcttt	40980
tctacatcta cctggatggc cgtctaggac attagaggat ttgtgtcttc ctaaagtccc	41040
tctgttgaga gacttctggc tctgttaaga ggacactatt tagcatgtg agtccctgca	41100
ggctggggc cagtgccgt tttcttcta gatgccccct ctcttcttct ggcctcccag	41160
gcttcctgct cctgagattt tgagaactgg cctgtgtgg gtcactgca gaaagactgt	41220
cgtccccaaa ggtttgcac caaactttag ctacaagatc ttttagggg acctgagatc	41280
tccgcctggg ctctatgaga gcaggcatgg gttgttttg cccgtcact gcagtcatgc	41340
ccacacttgc attttttttt cccccagca gtgtgaggat ctggcatgag gagtggact	41400
cgcgtgcctt ctttttctc ctttccctc tggcctttc atccgtcagt gggggacaga	41460
tgttgcctt gtttacttct aggcttactg tgggctcca gggagatggt gaagtggcca	41520
aggagaggag ctgccacattt caagacggcc tggcccggt gccgctttaa agggagactc	41580
agaggtgctt tgctgtgggt ggcgcggaa ccagctggg gacagcagtg cagaggcctt	41640
ggactcagag tgctgtggcc ccgcgggct tcacggcgcc tggctgtg cacttccagc	41700
catatctgtg ctgcatctt tccacattcc cccatggagc tgatgtctag acagctatgg	41760
aattaaatgc tcaatttaccc agtaggaatt tggccagcag aggtataatg gctgagtaga	41820
cagactcgag gtgaggctca cggctgagaa caggccccat ctggctttgg aatgagctga	41880
ggtgcggat gtcctgcag ccagtggctc ctgtgggag ctggggccgt gaccccaaaa	41940
aggcagctt acctcatgga ccaccataaa tctggccctgg tcaacatctc tgccagacat	42000
cattccctt gaaagatttgc tgcctgtat tgaaattctg gatgaacatg tactggcgat	42060
gtgggtctga cagctggaa gttgttctc ttgttagcc aggctgccca tcacatgtaa	42120
gcctcagttt ccacatctt aaaatgggg gaaaatatag ctcaactctt aatggtgcctt	42180
tgagaataact ttgtcacctg ccaggcaaaa gtttattctt ttccacagaaaa tccagggttt	42240
acaatgtgag accccctcccc actccggccgc atgtgtctgc ttgtttttt ctgtcttagg	42300

gttgccttc atgagctagg aaatgtctga gtggatgaaa acctaaacga gatgatcact	42360
ggtgtgtgcc atttgtgcag ctttgccata aatggctact tacgttagcca catttcctcg	42420
tctgtgttca ggtgaggact gttcctggg cagactgcct gggttgcat cacgggtgtc	42480
catcttgcg aagccatgt ggtcacccaa gtgtgactga gccaggctt cccacgggt	42540
gctctggcc ccatttcgg cagcaggcag cgtcccctgg aggcctggcc ctccccggga	42600
gcatggggag taggcctat gggcaagcag cctgcagcct ccatccctgc ctgggggctc	42660
ccccgccccca gcctcacagc ttctccaaaa gtgttgctt cttgcgcga tcctcttaggc	42720
ctgagctcag acggtgaaa agaagagctg gaaggagagt tgccttcag tctctctgcc	42780
ttctgaggta tcctgagaca tagagcctgg gcctgcctcc cttcttagga ggcgccaagg	42840
ggtgtgttca atagggatg agtgagatgt gaattaggat cccacagca agccctgcct	42900
cgttaacttc tggatggttt tcaatgtgtg gtgaagcaga cgcctgctgg gccccctcc	42960
tgagttgagt ttgacccct gcctcctgtc tatctccttg ggcagccagg ccaccggct	43020
ccattaacct gtgcacccccc atcccttac ctgtgcgaag cccagccctg aaggcctcaa	43080
aggcctggtc ttccagccag tccaggcctt gaaggatgg cagtgtccct ggtggacctc	43140
ccctgggtgtc gccttagtgc catccacccgc ctgcctcctg cccgcctgc acgcacatgag	43200
tgctgaagtc atgcctggca ggggctgctg gcccaggccc agagtaaaca cactgcgtc	43260
agctcgctgg tggtgtgtc gatgtgtat agcttgagga gtgtggaaag tgagcatggg	43320
gctgatgttgc gatgcggcag gcctgcaccc cccgcagct gcctgcgtc ctccagcctc	43380
aggcagccac acaggaaag ggtcacccac tgcaggca gaccttacc atggctgggt	43440
gacacgggct ggctgtggaa aggtgttgg tggttccgc tggatgttgc acaggccc	43500
agatgtcac accaaaacca acacccatgt ggtgttaca ggagccagcg ggtattcaa	43560
gagctgttca gatctaagt tgcttcattc tcacagtggc ccattgaggt agctgtacgt	43620
tagtccatt ttccagatga gaaaactgag gacctgagtg gtcataagct caggccctca	43680
tctaaatcac gcagectggc cccagggtgtc tgctttgac catggacagt gctctctgg	43740
tcctcttgcg atctgtgtc tgaggaccc tccctcttgc cagtctcgta tagtcgttt	43800
taggtcttgcg actctgttccat atatccctt tccctcttgc tgagcttctt caccacac	43860
cttccttatt tgggtgtgt tggggatat ttgtgggtgt gcgtggact gtgtgtggaa	43920
tgagagatgc ttgtttccg atcccgatcc caggttcaaa accctgtct gtctcgatc	43980
acccagaatc ttggaccctc agtttcctca tctgttaaat gggcatggc gtcacccac	44040

ctcatcagct agtgtctgct ccatccctgg tggaggagat gactcaagta acccctgggt	44100
tccacctgcc ccacccact ggtcccctgg ctcttcttt gttagatag acgaatgtga	44160
ggctctggag ttgcagttcc cacgaggcgt ggggtggctg tctgatttct gggcctggtc	44220
catgttttc agggcagctg ctcgttctaa gtataaag gctgaaggaa ctcggaggt	44280
ctgctcgct ccgaggaagg cagagaggaa aaggcccccg atgcctccc tgatagagct	44340
agggaggccc ttctgtggtt ccccccagct cttggcctg ggtgaccctg gagctggctt	44400
ctgttccatt ttgttgca gagttgtttg agactcctgg cttgcctgg ccttgggg	44460
acgctggaga tcagggcttc tggagttggc caattagcct gcccagacca ggaagcacag	44520
gtggctgaca gaggccgtt tcaggagagg agagacagcc tacctattcg gtctgttgt	44580
ccccatgctc catccctgcc cctgaccagt gtggccctgt actcagcata ggcgtgcacc	44640
tgagttagta cagttccctg cccgcagagc accccaaata ttccaggcct caggacggat	44700
gtgcacatga tgagtgggg caggtttcac tgcctgttagc ttggatcct tccctggggc	44760
ttggttctct agggccatcc ccagcagtct cacccaaac cctaaattca tggatccttc	44820
ctctgtctct tggcctaag gttcagagt gagtcgtgc tgatagctc aagatgtgat	44880
gagaccccgaa ctggcctcc agttacctcc ccacggtttc ctgggtgtgt gtgtggcttc	44940
agtgttcaact ggctccgca cggcttgcac tgggtggatt acgggtggaa gggaaatcca	45000
gtcctgccc cagcaaaggaa atgttagttg tgagctcagt tccccaccgg gcctgggttt	45060
tccaaatagc ccgtcaactgt ccctgcttg tttccatga tatctgtgcc tttacctatt	45120
tggtaaatt aaaccaactc agcaacgcca gccattgtgg tttcaggcga agctgcctgt	45180
cctgctgctt ggccgctct cagagctcgcg gcccggagag ttctgtgtcg ccacggaa	45240
cccgaaaaacaa cagtcaccac cgggatcgtg agcaccaccc agcgaggcgg	45300
caaagagctg gggctccgca actcagacat ggactacatc cagaccgacg ccatcatcaa	45360
cgtgagccctc tgcctctgt cgggtgggaa ttggggcaga gtttgcctgg gggagagga	45420
gtcagcatag gtcttagccc ctgactttgt tgtagtctgc gtgaaggat ggaactagac	45480
caagccatgt ggattctagt gccagcagca tggcagggtt cacatggcgg ggacgggtac	45540
accggagcag gtggacagcc agcctccctcc caggaggaag aagttgtatt gggtgttta	45600
gggtgattgc agttggcttc tggcctaag agagaaaatc tccctgttta cggcacctct	45660
aaaactttct gaaaattgtt aaggtcattt tttccggca aaatattagg ttaatggaa	45720
tgaatctcag agaagaatcg tgcccccac tctaggcacc gtgtcagga aacgaccagg	45780
caggacata gattgaacca ttttatgaca cgatttgaa cttttcatt tctgttaat	45840
tgcagtagtgg aaactcggga ggcccgtag taaacctggta aaggtctttt aaacctatgt	45900

tagtcattt gttttatct atgtatacgc tggttttgt ttgtttgtt gttgtttgtt	45960
tgttttgag gcagggggtc tttcaaaca taaggtgcc aaagtgtatt ataaattcct	46020
ttaaaaatggc tctgtaaatg tactgcgtgc ttgcaaatga ccctacggat ctttctgga	46080
aagagtaagg cagggccgag gtgagggttg gaaatgttat gccagagaac acacttgt	46140
ctcagagtta caggtaaaca ccgtgaatt cagggcaat gcaggagtaa ggtgaaggtc	46200
actaaaaatg ctggccagtc accgaaagca ctcctccaa attaaatctc ctggctgct	46260
gaaggagctg gctggcgtca tacacattt ctcttggcca ggaatctcc cttaggcct	46320
ggctggaatg aggaggagtt acccacccac aaagatatca cttaaatctt ccctaaata	46380
ctttagcaga aaaagtgaag ctttagaaca cagaccagca gagctagagg gcagctctgg	46440
ggccatttat agagggcagc tctggggcca tttatagagg gcagctctgg ggccatttat	46500
agggcgtgtc tttagcaagg cccagtgtga tggcacccctt tagatggtgc cttggcatca	46560
ggtaactgaca tctcagcact cctgggaagt gtgcacttgg cagtttctc ttcccagcag	46620
agggcagct gtgtcccgag ctctgtcctc tgcctccccg cgacgtactt gggatggag	46680
tggagatggc ttgtgtgta atgaagcatg acagccctaa gctctagggt tgttcccc	46740
tgaagtcatc agagtcatct taagatcatt agacatggaa gaagcaggaa ggtgtggca	46800
gccacctaaa ggagttttag ctttgaaa cgtattcctt gtgaaacagg agcaatcat	46860
atcgtgcatt ttgaaactat ctgtgttac cgtgagggtga gcacccagtgc ccgacctgg	46920
gtatgtgcga ttcttccaca gctgcgcgtg gctgcgcgtg cctgggtgtc ctgtatgcctc	46980
tctccctgct gccacgggaa tcccctcctt gcatctcccc acttcgatct ctgaaatagc	47040
tcagggactt cttdcaggca tattctctt ggggtgttac ctgcggtaa agttcacga	47100
ttcagtaagc cgtgtccttc ttgtttca ggacggtaa gtgattggaa ttaacacttt	47160
gaaagtgaca gctggaatct ctttgcaat cccatctgtat aagattaaaa agttcctcac	47220
ggagtcccat gaccgacagg ccaaaggtag gcaaggcca cacagccctg gggactccgg	47280
agatggggcc tgaagcttag ctgccttttggacttgggg aaggaaaag cggcagcccc	47340
taggactagc caagccgtct ctgatccaga agtgaacggg aatgcacatt actaaatccc	47400
tcgcagaagg tcacagacat ttaccattt ttgtcctctg atcatggca tgtcacttga	47460
gtcagtctaa tatgtaccag gcatgatctt aggtgacttg tgtacattat ttcaacttct	47520
ttatgtatgt cacttaattc tttgcctta tcagtttagga attactagtc ccattttgt	47580
gatgagaaaa cggttcaggg agatcattct gcaaacgttt attgccccat ctgctctaag	47640
tcaagcaggg agttggcag tggacagctc aactggggcc tggggctcaa cagggcctt	47700
tgcgggtgtc acttttatgt tctgttgggg gatggaaagg ctgacagtaa ataatcaaac	47760

acataagata ctattagtgc tcccaagaaa acggatcagg gtggccgtca agggagcgac	47820
tggagggca gctgggtggag atggtgtggc caggaaatgc cttccaagct gaggtctgag	47880
tgaggaggaa ccagcggca gggatgtggg gggAACACTC cagaaggaaa gacagaggac	47940
tcagcatagt tgagttagca caaggcccct gaagtggcct gagggccgga gcacagtgac	48000
agcatggagt tccccgggt ggaaagaggc caaggccggg cgagcaggct cacagcaggc	48060
cgtggtgagg gacctgggtt gcattctaacc gacatthaag aacagggaaat ttatgatct	48120
gatttagtgc actgaaagga cactctgatg gctgcggga gtcgtctgga gggtttgctg	48180
gaagttgggg accggtaag gggctctccc agccatctgg atgagacatg ctgggtctc	48240
agacaagggt ggtggcagtg gaggtggac agaggggtca cattccagat atatatgggg	48300
gttagagcaa gctggggaa gggccagctg tcaggatgag gccatgagga attaagggtc	48360
atgcccaaggta acctgaccat taattgaaac aatgggactt tcccaaggc cccagaggg	48420
gaggggtcca gaccaggatt tgagcccaa cctcagtgt ccctctgt gcccttcctg	48480
caacctgggg gattggccc cggccctcg gtgtccccag caccggacc aactgggtg	48540
accttctgt gtcccttgt tgtctcacca ggaaaagcca tcaccaagaa gaagtatatt	48600
ggtatcccaa tgatgtcact cacgtccagg tggtaaaca ggatgcgtgt ctgtgtctta	48660
aatttaata aacctgaact tcagaagggt ctacggca cccctgaaag agaaacctta	48720
tgctgccta agacgtctca gtttctgctt ataatgaatg agcatggga aagaggacag	48780
gtcattagcc ttggccctt tttttggttt taacctgtgt tttgcattc tgagctggtt	48840
ttcttcactg gcagcaggcc ctccgggtta gaagggtctg ccctccctt tgaaggcagg	48900
cctgaacagt gtgtgcgtgg tggggctgtt gattcactt ggctcacgtc ttccttaccc	48960
cacattctgt tggaaaccac attccaggag ggcccaagc ccctccgca gctctaggca	49020
ctctgcttgc ttgtctgc agctcggtgg ccgcggctcc aggaatgccca gggcaggccc	49080
agcgcaggaa agtgaatgac tgatgtgtt gtttccccg agctggtgga attgcggcct	49140
gtggttggca ggctcatggc atcctgggtt tctaaactgg ataaaaattt ctgggttaat	49200
ctcatgagtc ctggtagtag actcacctgg catggctaaa actgtcagag gtaaagttagg	49260
taaagactag aatatagtaa cagatagatt aatgtgttca ttactatgtt gaattaatgaa	49320
ttcactcact gtgaaagtat taatataattt tgatacatgt tatgaatggt ggtcccttc	49380
tttagcactcc agaagatgga gccatttgcc aaggtaaag tgcctca gtttttgc	49440
tttggacta cgagggttag ggaaagatgg taagcccttgc gtgcggcgtc tcctgggttc	49500

ctgtccctgc tctgatatgt cctgcctgt gacattggga acgatatgac ccctgagtgc	49560
ctcagttcc tccttcag gataggatg acagcgagg tgcttctgtat gtgtggccag	49620
gctcagatca gggagtggtg gcaggggtca ccagccacag tcatgccagc cactatgtat	49680
cacacgtact gggcagggtg cttactggg atgatctcat ctgatcctca caactcaigt	49740
tgttaggtac ttttattttc cccatttgc aggtgaggaa atgaaggcac agagaagttt	49800
agcaactgtc cgaggtcaca cagctagcaa atggccgagc tagggctgca aaccaggcca	49860
accactgtac ttactgact ctttagtaat agctactatt aattaagaaa taataacaat	49920
gatgatggct gggtgcggtg gtcacatct gtaatcccag cactttggga ggccaaggcg	49980
ggcagatcac ttgaggccag gagttcgaga ccagctggc caatttgtga aaccctgttt	50040
ctactaaaaa tataaaaaat tagccggct tggtggcagg cacctgtaat cccagctact	50100
cgggtggctg aggccggaga attgcttggaa cccggatat gtaggttgca gtgaactgag	50160
atcgtaacc tacactccag cctggcgac agagcaagac tctgtctcaa aaaaaaaaaa	50220
ataaataaaaa aaaataaaata aataataaaag cactttcctt gctgttacca agtaaatctt	50280
tgactcttgtt agacaggcaa ttttaatttt aaaataggat cagaattcct ggaggaattt	50340
taccttagac ctaaggagaa gacgggaact ggtgagagct gagtttgcg tgaggaaggc	50400
ctgggtttc ttacactaa cacgggtgt ttttctgg agcagcaaag ccaaagagct	50460
gaaggaccgg cacccggact tccagacgt gatctcagga gcgtatataa ttgaagtaat	50520
tcctgatacc ccagcagaag cgtgagttgg agtcgtttc tctttccca atattctgt	50580
tgttccctgtt gggtagcag gaagagggag cgctgtccct tttctactgg ctcagatgt	50640
tatgttgate cttagacacac gtggctggac gttgcttgc attcctgtc gccaggcctt	50700
ccgacctggc tcggctcggg actcatccat aggagggtgc cttctgtctt caaaagtctt	50760
tgctccacga ggaccctcca gatggacaga gcaatagcag actcgtaatg agtctctgag	50820
atggcccgcc tggccagaga gagggttca ggaacagtgt cccaaagccc tcacttggtg	50880
gtcctttctt aggttcagg acccttctct tcctggagtc ttccagaatg tctctgacaa	50940
ttagccccat acctgtcaac acctccagaa aaataaccctt agtgtatca aagtaacatg	51000
acaagaagta gctcaaccat ccatcagggt ttgttacctg tattggcgga atatccagag	51060
aaaagtgcga gaccaggac cagcaaatgt gccttgggg ctggatctgg cccactgcct	51120
gcttttatat ggagctgtgg gctaagaata gttttgcatttttttta ttttactta	51180
ttttttatattt tcataggttt ttggggaaac aggtggattt tggttacatg agtaagtct	51240
ttgggtgtga ttgtgaggt ttgggtgcac ccatcaccca agcagtgatc actgaaccca	51300
atttgttagtc ttttacccct catccctgtc ccagccttc ccctgagtc cccagagtcc	51360

attgtatcat tcttatgcct ttgtgcctc gtagcttagt tcccaacttat gagaacattt	51420
aaatggttga aaaaatcccg aaataagaat agtattttgt gacatgttaa atttgtatga	51480
aattcaaaatt tcagtgtcca ctgtaatttg gtttatgaca tctatggtgg ctttgtct	51540
ggaacagcag agttgaggtag cttaaacaga gaccatatgt actgcaaagc ctaaaatatt	51600

tcctatggag cccttacag aaaaagtgg cagacccttg tgcttagccca tgaaggacca	51660
tgacagcggt ttgacgctga gctatataag agctacagtt atagtgccaa ccacacaag	51720
gaagtgcctc ttaacagaaa cattccgccc acccctatag gaactgcatt ctgagttgca	51780
ataccatTA taagcaagtt ggccagatAG tggccaACTA tctggcAGAT atctggccAA	51840
ctacgtggca gatagtacct ggtacatcct tccccacttt ggggtcaatc ttgaccTTG	51900
atctccttgg ggtcataaag ccacacaAGT gttAGTAGGC atttctacag tggacacaAT	51960
ggatgatttA gcctaaaaAT ctcaaaggA gcccAGCATC ctggcacATG catgttaATCC	52020

cagctactca ggaggctgaa gcagaaggat cccttgagcc caggagttcg agactagctt	52080
gggcaacaat tgagaccca tctaaaaaaaaaaaaaaaaaaaag agtggggaaa	52140
aaagaacatt attaaaaaaaaaaaccttaa aaagtaatcc aatctaccga tggtttattt	52200
tttattttat ttatTTTT ttgagatgga atcccactct gtcacccagg ctggagtgca	52260
gtggcacaat ctggctcac tgcaacctcc acctcctggg ttcaagtgaa tctttgcct	52320
cagcctctga gtagctggta ttacaggtgc ccaccaccaa acctggctct ttttttttt	52380
tttttgtaa tttagtaga gacggggctt caccatgttg gccaggctgg tcttgaactc	52440

ctgacacctag gtgatccacc tgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcatgagc	52500
caccgtgcct gacccactga tggttgaat tattctaagt tcgccaccgt ccaatcctgt	52560
ttgctctggg cttttaggtt ctaagctgtg cctctgtcca tgtaaagtca gaccaggagg	52620
aatggaaaca cgaaacattg ccattgttt tcccttggc ttgcagtggt ggtctcaagg	52680
aaaacgacgt cataatcagc atcaatggac agtccgtggt ctccgccaat gatgtcagcg	52740
acgtcattaa aaggaaaggc accctgaaca tggtggtccg cagggtaat gaagatatac	52800
tgtatcacagt gattcccgaa gaaattgacc cataggcaga ggcatgagct ggacttcatg	52860

tttcctcaa agactctccc gtggatgacg gatgaggact ctgggctgct ggaataggac	52920
actcaagact ttgactgcc atttgttg ttcagtggag actccctggc caacagaatc	52980
cttcttgata gttgcaggc aaaacaatg taatgttgca gatccgcagg cagaagctct	53040
gcccttctgt atcctatgta tgcagtgctc ttttcttgc cagcttggc cattcttgc	53100
tagacagtca gcatttgct cctccttaa ctgagtcata atcttagtcc aactaatgca	53160
gtcgatcacaa tgcgtagata gaagaagccc cacggggagcc aggatggac tggctgtt	53220

tgtgctttc tccaagtcag cacccaaagg tcaatgcaca gagaccccggtgggtgagc	53280
gctggcttct caaacggccg aagttgcctc ttttaggaat ctcttgaa ttgggagcac	53340
gatgactctg agtttgagct attaaagtac ttcttacaca ttgc	53384
<210> 3	
<211> 2123	
<212> DNA	
<213> Macaca fascicularis	
<400> 3	
atgggctggg ccgcgcggcc gcgcgcactc gcacccgctg ccccccggc cctccgcac	60
tttccccggc gcccgtctcc gcccctcgcc ctgtcagccg ccacggccgc cgccgcgc	120
agagtcgcca tgcagatccc ggcgcgcgcg ctgctccac tgctgtact gctgctgctg	180
gcggcgcccg cctcggcga gctgtcccg gccggccgct cggcgcctt ggccaccggg	240
tgccccgagc gctgcgagcc ggcgcgtgc cgcgcgcagc cggagcactg cgagggcgcc	300
cgggccccggg acgcgtgcgg ctgctgcag gtgtgcggcg cgccggaggg cgccgcgtgc	360
ggccgtcgagg agggccctgt cggcgaggg ctgcagtgcg tggtgccctt cgggtgc	420
gcctcggcca cggcgtcgcc acgcgcgcag gctggctct gtgtgtgc cagcaacgaa	480
cgggtgtgcg gcagcgcagc caacacctac gcaacactgt gccagctgcg cgcgcgcagc	540
cgcgcgtccg agaggctgca cggccgcgcg gtcatgtct tgcaagcgcgg cgcctgtggc	600
caagggcagg aagatccaa tagttgcgc cataaatata actttattgc ggacgtgg	660
gagaagatcg cccctgcccgt gttcatatt gaattgttc gcaagcttc gtttctaaa	720
cggaggggtgc cgggtggctag tgggtctggg ttattgtgt cgaaagatgg actgatgt	780
acaaatgccc acgtgggtgac caacaaggcac cgggtcaaag ttgagctgaa gaatgggt	840
acatatgaag ccaaaatcaa ggatgtggat gagaaggcag acattgcact gatcaaatt	900
gaccaccagg gtaagtgtcc tgtctgtcg cttggccgt cctcagagct gcccgggga	960
gagttcggtt tcgcattcg aagccgttt tcccttcaaa acacagtac cacgggatc	1020
gtggacacca cccagcggagg cggcaaaagag ctggggctcc ggaactcaga catggactac	1080
atccagacgc acgccatcat caactatgga aactcgggag gcccgttagt aaacctggac	1140
ggtaagtga ttgaaattaa cacttgaaa gtgacagctg gaatctcctt tgcaatccca	1200
tctgataaga taaaaatgtt tctcaccgag tcccatgacc gacaggccaa aggaaaagcc	1260
atcaccaaga agaagtatata tggtatccga atgatgtcac tcacgtccag caaagccaa	1320
gagctgaagg accggcaccg ggactccca gacgtgatct caggagcgtatcattgaa	1380

gtaattcctg atacccagc agaagctggt ggtctcaagg aaaacgacgt cataatcagt	1440
atcaatggac agtcggtggt ctccgccaat gacgtcagcg atgtcattaa aaggaaagc	1500
accctgaaca tggtggtccg tagggtaac gaagacatca tgatcacagt gattccgaa	1560
gaaattgacc cataggcaga ggcattcatg ggacttcatg ttccctcaa agactctccc	1620
gtggatgacg gatgaggact ctgggctgct ggaataggac actcaagact tttgaccgc	1680
attttgttg ttcaatggag actccctggc caacagaatc cttttgata gtttgcaggc	1740
aaaacaaatg taatgctgca gatccgcagg cagaagctct gcccttctgt atcctatgta	1800
tgcagtgtgc ttttcttgc cagcttggtc cattttgct tagacagcca gcatttgct	1860
cctccittaa ctgagtcata atcttagacc aactaatgca gtcgatataa tgcgtagata	1920
gaagaagccc cacgggagcc gggatggac ggggcgcgtt tgtctttc tccaagttag	1980
cacccaaagg tcaatgcaca gagaccccggtt gttggtaac actggcttct gaaatggcca	2040
gagttgactc ttttagaat ctctttggaa ctgggagcac gatgactctg agtttgagct	2100
attaaagtac ttcttacaca ttg	2123
<210> 4	
<211> 52575	
<212> DNA	
<213> Macaca fascicularis	
<400> 4	
atgggcgtggg ccgcgcggcc ggcgcactc gcacccgcgtg ccccgaggc cctccgcac	60
tttccccggc gccgccttc gcccctcgcc ctgtcagccgc ccacggccgc cgccggcc	120
agagtcgcca tgcagatccc ggcgcgcgcg ctgctccac tgctgtact gctgtgtcg	180
gcggcgcccg cctcggcgca gctgtcccg gccggccgcgct cgggccttt ggccaccggg	240
tgccccgagc gctgcgagcc ggcgcgtgc cccgcgcgcg cggagcactg cgagggcg	300
cggggccggg acgcgtgcgg ctgctgcgag gtgtgcggcg cgccggaggcg ccgcgcgtgc	360
ggcctgcagg agggcccggtg cggcgagggg ctgcagtgcg tgggccctt cgggtgtccca	420
gcctcgccca cggtcggcg acgcgcgcg gctggctct gtgtgtgcgc cagcaacgaa	480
ccggtgtgcg gcagcgacgc caacacctac gccaacctgt gccagctgcg cgccggc	540
cgccgcgtccg agaggctgca cggccgcgcg gtcatcgct tgcatcgccg cgcctgtggc	600
caaggtaactc tgccgcgtc ctggcagca cccattctc tccatcccag ctcgcac	660
cttctgcggg actggtggtc agaccgagggg gcagcgaagc gttgcgggtt ggccaggca	720
actctcgccccggg acaggcaggt gggcccccggg gtggcggctt tccgcggctt gcctcgaa	780



aatctgggtg tgaggcaaca acattgaaaa agcatgttt tgtccaaac aagccagctg	2640
ttactggct cgctgttgt ggtctcattg cacgggtcc ttagttgctg gcaccatgcg	2700
agtgcctaa ttattgcta gtgaggcaag ttgcttaata agcttggag ttggctgagt	2760
ccctgtgtgg aggaaaacag gtccccatt ggccatcagg ctcacggcgg gccccgtgt	2820
accagtgagg ggacagccac agagggataa gcatggtgc tttgaaagga gggagagaca	2880
gagtggtac aatgctgtt ttatccctcc ctcccttgg tgcaaataatt tggtgagctc	2940
cgtagggtgt ctgacaccgt ttgcatgtt gtctggcaca ccagaggcac ttggtagcag	3000
tggatttagtg aatgaataaa tgaatgaatg aagacaatg ggaggtgct tcgatacaca	3060
gccattctgt tttccttag tggaaggcac tgcttgctg cgccccctct ctggatctca	3120
ctctccaccc ttgactttcc ggaggtgtt ccgaggacag ggcctggga gccagcagac	3180
ttcattcagt ccaagccagg ctccaggact cagcagctgg tgcctacggg caggtcactt	3240
gacgtcactg ttaaatgagg tgaattggct gcctgcttg gctcgaagat tggcgggaga	3300
gctactttag ctgcaatgga catgagcctt ttcatgggt gccacttgac tagaggcctg	3360
aagttggagc aaggcacaca cagatctgaa gacagagctc tcgaggcagg agcgggtct	3420
gtgatttcaa atattacaag gaggcttgt ctggggcaga gcatgcgagg ggtgagagg	3480
tagaaatgtc atcagatcag gggctccag gcaggtgacc agtactttgg gtcattgttag	3540
atcttggat agaggaacgt gtcaccattc aaaggaaggt actttcattt gtaagcttt	3600
taatgaatag acctcagaga acatctctgc tcaccgctct ggaaatgaag gcaaatcatc	3660
tatttcagaa gtaatgcac tggcagggtt tggatggcaa agtatacaat tcaactagag	3720
aacaaagatc tgtcatctcc agctctgctg gtcagatgtat tacaaaaaaag aaaggatttg	3780
aaatactaat aggatacaaa taatgaggc taacatatat gttgtctta ttctgtgtcg	3840
ggtgcatact aactcatttgc atccctctga cagtcctgtg agtgagtgct gtatcttcc	3900
ctgggttaca gctggcaac taagtcacag agcagttacct tgctcaggac tgctggccc	3960
acacaactgg atccagagtc tcgttctaa ccagcatgcc gtgcgggtga cagagcaaca	4020
gagattataa accacccca gctaagcccc agctaatacg taaaatcaac agagctccag	4080
atggctgtgg ctttggatgaa acaggaca gatcacagcc ctcactcagc aggctcagg	4140
tgacagggtt gcctccagtt gccatcgtg cagccctcac taaaagaaaag caaaaagaac	4200
cgagggactg taggaaagct gttccacgc cagagatcca gacagcaaac tgctttgaa	4260
gagagaaagc cttccggat tccccatgt cccaaaagac cagccacgt tccagacctc	4320

tgctaaaaca cggacaagaa gccaggatca aaacctgaaa cagactccc aaacagcaga	4380
accctcatcc atttcctc ctagtacate ctccaggaaa ggcacccga ctcctgacag	4440
gagcccagac aagttggag gtctgcaagc tgcaggggtg cccagaaact ccgcctctgg	4500
tggtttttag tattgcctgc tcctggtctc accccagagc ctctgaaggc agaggctgt	4560
cgtacatacc tggtaagaa ccaagggtt agacggttc ttacttctt ggaggctgg	4620
atggtttgta aaatttattt atttattaaat tttttttt taaaacagag tcttgctctg	4680
tcgcccaggc tggagtgcag tggcgatc tcggctact gcaagctctg agacctcgcg	4740
agttcacgcc atttcctgc ctcaagccctc caagtagctg ggactgcagg cacccgccac	4800
catgccccgc taattttttt ttgttatttt tagtagatac gaggtttcac cgttttagcc	4860
aggatggtct tggatctcctg acctcgatcc tcgcctgcct tggcctccca aagtgtggg	4920
attacaggtg tgagccactg cggccggcca aatgtactt tattnaggtt atttttcat	4980
gggagcctca aacaagcaat cattgttagc tgagtgcgtt ccctgtgcgt agctctgggg	5040
agacagggtt gaataaaaca aagtctactgc ccacaggaa cttacattca atacattcag	5100
tgcaatcact gcttccccag gttgcatttt tccattgtt gagtggcggtt tttgttagag	5160
agtcatattcc actgttggca attcaaatac acctttgtc actaaaaaa caggtgtgcc	5220
gggacctgag ctcatctta gggtaggatg ggtggaaaca gttgtgagtc tccagtttt	5280
agtcacccga aacttgaaa ctggaaattc ttttggcagc tttatggggc tctgcctgt	5340
ctggtcagct gccttctttt attgctctgt tggtttgtt aaagagttaa aatattaagg	5400
tttcgtgaaa ttaggacgtt aacaagctca aaaaccaagt gtctgagttt cttcattcca	5460
ctgagagagc tgtaaatggg ttgcattgaa actaaaaata actgcattga gtaagcgatg	5520
gtggcgggca ccatgagcta actgtggta gaagcctgac agcctctgtt ttggggctgg	5580
atttcgggtt tggagctgtg tgatcctgga cgagttcat gccttggatt tagaaatcag	5640
actttccatg agcttatatt tcaagtgaat aaatagctt ggtcaggctt agtttgaaga	5700
agaagtggc ttggcagtgg gtgagggttc ctggaaagcc cagctgggtt ggagggctg	5760
aggacaagcg gctctggccc ttccgggtt gttacctgtt caggttaacgg ctccctcgac	5820
ctcttgcagc ctggcagta agggattgg gccagttgtt ctctgaggctt cttttaact	5880
ggaatggctt gtgattcttg taagaaaaaca agtctctgag gaggttgtgg tcgcctcatt	5940
cctaatttaa agttggaa ggcttcctta agagctactt cttttccta aattattgac	6000
ggtaaagcc aaggctggca tcgaatggat gtgatccat ttgagcctgg ttgctttgt	6060
tttcagcttt gtactggctg ctgaaagtcc ccaggagacc acaggggtga catttcatc	6120
cccaagagat gagttccaa gagcctcata cttctgttc cttccctgga gcctccaggc	6180

ctttggtag tcgaaagtga gataccttg tgtcattca tctttccat ctccaccc	6240
tctgccattg aaaaaaaaaaaa aaaaggaaag aaaaatccta ttaatagaga aaccgagaag	6300
tgtagccatt ctgaatgtgt ttccaaaagg ctcctgaaag tggcatggaa gttggagtga	6360
ttcagcacta ctiggtgacg tgcctaga accataggg gacattagcc aggacaacac	6420
gcctcaggac agaagtaagt ggctgtgaag aggcatgtcc gtcaactgctg gaaaggcgca	6480
gagttcagct ttggagtca atgctgagag ttccacttct aaattcattc agagcattta	6540
tttaacacct actgtgtgct tcgaagtgtta ccaggtacgg ggactcagag gtaaggacta	6600
gtggccctg atctcaaggt actggtgta gatagtgtga tgctcagctt aaggctggg	6660
cttctgaagt cggttacca ctttctgaat gtgtggctt tcttgagtga cttcatctct	6720
aagtctcagt ttccccatca gtaagataat agaagtaata gcagatacat acatagctct	6780
taggcatgg cagaatggaa ggacccctt atatgaaacg caaagcactg tgcctgatgc	6840
attgctagaa ctcaaggaa attagcatgt tgtcattatc attatcatca tcatacatctt	6900
caagacactg acaaaggagt cagctgtatg ggaagagtgc tgagacgctc ttgtctccct	6960
ggggatgagg tgggtgggtg ggtaggaaa cttcacaga gaaggagggt gatgtgagac	7020
ttgtgtctgg gagctgactc ggaatttgcc atctactatg ttggaaaagg ttctctggc	7080
agaggtatcc aaagttgcct tgactatcac cctctgaggt cccagttgtt gcctatatca	7140
tgtgaccagt gtgtggctc tcttgaatta agagctgcat gtctggactg cctggattt	7200
tacagatgtc atcttgtta ctttcctgg agcttgtgac acccagaaga tggcagttt	7260
tagaaggccct gggacccct tgaatgatgc ttgggttggg ttccatgctc tggaaattcc	7320
tcacaaggaa agattgtca catcttaagg aaggaaaaaa aggcaaattt gggagtccat	7380
ggataacccta ttatTTAGA ttccaggaca aattgtcgaa taagcacatt tcataaaaac	7440
aatcctccgc agcatcccgt gacagcagct ggtccctcac cacaggataa ttatgtctcc	7500
ttgtgcacac aaaagtctcc gagggcatat tgggtggct ggagttctg ataatttcca	7560
aattgaacaa ctcagtcct aatgagtcag aagcttgtgc aatatttca aacctcagga	7620
acatTTTTT cattagttgt gcaataaaga tagtaggcct atcttgtga tgagctgttt	7680
ttttttttc tcaaagttt atgagattcg ctgttagaatt cttctcaca tagtctggg	7740
caagattta cccgatcttc caacacatga gtcatatcat atcctgtgac taagaagagc	7800
tgtctctttg gtccagttt tgaagcaca gtcaccactt ggtggagacg gatggacaca	7860
gttgggattt cccaggcaga tggcagttc tgccaaaggac acatagggaa gggaggctc	7920
aatgttcagc ggtcacatct gttttctgt ggcagatgtga gctatacagg aatattgtat	7980
tctccaggac agtagggca gtggaaatg tcaccaaaca gaacagtgac ccaaagagct	8040

gctgccactg ggtgctctgt gggagctggg cactgtgctc tttgtttat gggccttgct	8100
tttgtcttaa cttagccca cccagagagg tagggcatta gccttgcttc ctagctgaga	8160
ctacagaaga ggctccataga ggttagctgt aatttgcata aggtcagcca gtgcaaggag	8220
gcagagccag gatttgagcc catgtctgtc tcactccaa actattcttc agatttctt	8280
aagtcaagt ttattnaa atgtttgtt tattcgtaa atatttgggt gatgtttcca	8340
gctatcttc ggttattaa ttctagtttta attccattgt gggctgagaa catatttgt	8400
atgatttcta ttctattaca ttgttaggg ggtatttctt ggtctagaat gtgatctgtc	8460
ttggtgagtg ttccctgtgt gcttgagaag aatgtgtttt ctgtcggtt tggatggagt	8520
attctataaa tgtcaccttag gtcttagtgga ttgatagtgc cattcaggc aactgtatcc	8580
ttcctgatt tctgcctct gatctatcg ttccctgaaag agaagtgcgt acgtctcctg	8640
agtctattct gaaaacactgg attgcggctc ccatgatgaa ccactagagt tagaaaacct	8700
gagtccttagc cccatttggg cctttggat gactcccttc cacctcagtt tcctcaacta	8760
caacaggagg acgatgatgc ttcccaggag acatcaacag gatactgtga cataaggat	8820
atgaaggaggc ttgtcaact cctaaagttt caatgttagg aatcctaaag cattgaagtc	8880
caatgatata aggaatatga aggagcttg tcaactcccta aagcttcagt actggaaatc	8940
ctaaaggact gaagtccaaat gatataagga atatgaagga gctttgtcaa tgccctaaac	9000
ttcagtgctt caggagtcct aaagcatiga agctttaaga gattaggacc tctagtttgc	9060
aattccagac tcttccagga ctccctgatag agccaaacacc aagaatagt aagccggaaag	9120
gatgcaata gtaatatgtc ttctgggtt caaagtgtgg gtctcccttg ggcattgttct	9180
cttgcctac tgagacatga tagctttgg ccaaagtgcac tgaacttgac cctctgtttc	9240
aggaaggcca aatgcagggt tcaccactgt catgtccaa ggcagatgtt ttggtccaga	9300
acatcagcat cccagtcatt ataccaagca agctgcaatc tctgcctgca ccgtggagag	9360
cgcacgctcc tcccagggtg gctgcattcc tttatctgc atcctgtttt ctttcaggc	9420
cgactttctg ttaatgtttt gctggtcagg aaatggctg agctgagggtt tctcagatcc	9480
cagcctgacc tttctccacc agcatttttgc gctctgaaaa atatagccca gtgtggtttta	9540
gccccactgg atgaaaccca ataggaaaat tctgataata gcagaggagg cgtaggagga	9600
agggtgagga tttagagca tctggatgg accatgtgtg tggatattgt tctgtctgt	9660
ggattgtgtg acacttctca ttacagtctt gttcccttgg aagtcccatc attggccaaa	9720
catatagtcc ttctgtcctc tgaaaagtat cattctgctc ctaccttga caaccatctc	9780

tgaccacatc aactccctgt ttcatgcat cttgtggatg aggacaccac cttacctgt	9840
aggacactgg tggctccca aagccaccaa ctgacttgc gagaagacag aatcccagag	9900
tatgaagcct gagggtgaag ggtcctggca ggtcctagag cccaaccctt cacttcacag	9960
gtgggaaac tgaggagcc aatgggaaca tgactctcac aagccacaca gctcatctgt	10020
aggggccagt gtggagtctg ttatcttgc gacccaggc tgagtcttg agccctcccc	10080
atctcagcca catctccctg ttggagcagt taggtgtttg ggagaggcca tggccatac	10140
tcatgttatt cctgtaaagc tggagaaaca ggccttgctc ccttagtctc tctaataaaa	10200
atgaggttgc agaaaaccct tctccctact tctccctaaa ataatttct tgggttagaa	10260
gatgactaaa aagctattca tctgtatgact gatgtctcc tcagaagagtt ataagcacat	10320
ataaatgcct ttgaatggta attataataa ttttgcgtaa gggaaaatat cagtataaat	10380
atcatggtgg actcaactgat gaatgaggac tgaaatgctt tcatgtctt tcagctgtgg	10440
tttagatttc tttagcaga gtataacaagt ttttcctctc ctgcataaaa gactttttt	10500
ttgtatctt tctctctact gtttagacat gacagaaaaat gcatttatac atttgatgac	10560
atattgtact atctcagttc ttaatattaa taaatgtaat ttaattctat gaaaaattaa	10620
aaaaagaaga ttcatatttc accattacca tctctccaga aatactatta ttattattat	10680
tatTTgaga cagagtcttgc tctgttgcc caggctggag tcagggcac gatctggct	10740
cactgaaacc tctacccccc aggttcaagc agttctcatg cctcagccctc ctcagtagct	10800
gggattacag gcccacacca ccacacccag ctaccttta tatTTtaag tagagacagt	10860
tttgcctatgt tggccaggct ggtctcgaa acctggccctc aagtgattgg cctgcctcg	10920
cctcccaaag tatggaaatt acaggcatga gctactatgc ctggccataat tccatcattt	10980
ctgtcccaag tttggccacc atttggtaa ctgttccct gtccacatcc atttaggcca	11040
aggttgcgt gttaaacaat cctgagatgg acatTTcat gtttatggct atttctgtat	11100
ctagggtcat tctcttagga gaggtactaa gaagtacaga aactggaaag aaggatatgg	11160
aattttatg gttctgtat aaattgccaa atttttcc agaaagggtt tagccatatt	11220
tgttgcacatc agctctagaa ttcaaccc gtaagtcaact gaaagaaaatt atccaaaag	11280
cagtcctca ggaataatgg aagaagatgg tgccgaaccc agccattctg ctcactgtta	11340
gattacttt ttggcttac aggttacttt cattctcagg ttgattgctc ttaacagttt	11400
agcaatgttt gggtagaat aatgagcact ttccaattt gttctaccc gtttagttt	11460
tgatcacagg cagtctcacc tggggggc ttgggtgggt gtcagctgt cttccaaaca	11520
ctcgctctc aggcgagcag cctggacca gtgaggcgcac ctgaggcgtg gaggtccaa	11580
actaggaggt aacagagaac ccaggtctca ggaagccag tccaggcgtc gtcagtaa	11640

gcctctcgga tgccagctct gtccaggatg cgggaggagg ccagactgat ttggctgtt	11700
ttgaaaagt atgaaaatat ttattcaat gtttgtaca cataggcaga agtataacag	11760
aagctgcata tacaaaatca tttctagta gtcacattaa aaaagtaaaa agaaacaag	11820
aacatiaattt ttcttttaa aacagctta tcgagagata attacatac tataaaattt	11880
accccaagt tacaatttgc tggcttatg tattcaaat catgcaccta tcactaccaa	11940
ctccagaaca ct当地catcac cctaaaaaga aacccgtat ccattagtag ccaccacgt	12000
cttctccct gtccagccct aggcaaccac cggttcattt tctgttcta tgaactggct	12060
tattctggac attcatata aatgaaatca aacaatacgt aactggctc tgtgtcttag	12120
cataatgtt tcaaggttgt ccacgttgta gcagggatca ttatttcatt ccattttatg	12180
attaaaaata ggtctttta tggatacagg gagaccagac ttctatTTta tctcccctcc	12240
ctgtatggga atcctaattt cagccccgaa ggtcaactgt aaagtctaaa cgcacagg	12300
atactgactg gttccattgg aagaaactgt agcacctgac tcaggaagcc agcattaaaa	12360
ccaagaatat tctatacgga tgggattac gcactgaaag gaaaacatga ggaaatgcac	12420
tttcagatt tattagatca cagaacttct ttggagctgg aaaggatttc ggaaaccgtc	12480
tagcctaccc cctcgtctta ccactgaggt aactgaggcc caggaagggg aagtggctt	12540
ttttgggtcc gggaccactt ttcatttctt atttgagccaa aagcttccctt ctgggtctg	12600
tctctgttca acaagttccc gttcatggg tgctggat tgcgttgc gactggctc	12660
ttcccttata cagggctcg ttcactgtca cctccctccc tcacgtctct tgcgttgc	12720
tgccggca gcccctcctc ctgcaccagg gggcacact caacccgggt gggcacgtcc	12780
tcctagtcg cggccagagg ctgggaggct ggggagactg aacagccccg gcagctccag	12840
acataacaac ctatgtttag gaggatcgatc aggaagcgaa cccagctgag aaatctgcga	12900
aggtcaggac cggagccaga cgcttatcaa gaggaaagtt aatgggtttt ttgtgaactg	12960
agcagtccgc tggccctgt aagataataa tagacacatc atgttggca ttcaggaggc	13020
atctaaaaaa aaattgtca gtggaaattga ttggaaagctt ttccctaata cataaaatag	13080
gccagaaaag actatcaaata gtaacagcac cgatcaaacc caagcacatc ccatacatcc	13140
aagcaaggac tgaaaaaacac gaattttttt tttttttttt tccggccactg agtctgaaaa	13200
gtgatTTca atgccaggcg ctttaaaca cagacaacat aaacaacaac atagttgttc	13260
tggagaaggc atctttccc ggtaaagcca aagatgcaga tctaggctgt gcttgcact	13320
gacagcacag agaggggttc acagccagct ggccaaatgc ccccgaaag cgcatccga	13380
atctgctcta tttagagagactgtttag ctttgcgttgg gaaagtcttc ctccttact	13440
tcacctgcca cagacttttc caggcaccat ctgctgttagt ctggccctag tccctgcaac	13500

agttactgct gaaggcaccc gggacatgca agacggggga gcagcctgag gtctggcgtc	13560
cgccaagctt ttcccacttg gagccgtctg ggagactgtc ccggaaacag aaggcgtgcc	13620
aacacttgaa atgcataatg tggactgaaa gttgaggaca ggctccggc tccccacct	13680
cttcctcattt gattcattaa aaggaaagaa agaagccaca cgaactctc ctgaattca	13740
tttatctta tacaaagac agagcgtggt cattcatcat tcaaattttt accttttag	13800
acaataata attcctgctt gtgaatttagt tgtatttaa caagaatagg tctgaggcc	13860
attggccatg ggagacaccg aaggctggct ttccttagat ttgcagacag tggccctgat	13920
ggtgcatagg gttcaggtt tccttagac ctcaatggc tgcctgtgcc accacttagc	13980
aatgccatttgc tcttcctgt gcattttctc tgcaatgtc gaggaaatcc agtcgcgcag	14040
ccccctctgc ccccatgtcc cggcgccct ggaatgtca gtaccagcag cagcgattag	14100
aatgggggtc tgggttcccg gaatgtcaa ggtctactt ctgttctgc tgcctccatg	14160
ccccagacca gtgctggcc gggctctgg ctgcagccat ggctgacaag tttccttgg	14220
atttaatgga gccccccaga cagcatgcag ccactcaaac taaaacttg ggaaagagat	14280
gtgtgttctg gggcagctt gtcgcattcg ctggccgta catgcttctt tttccttcc	14340
ccagggcaacc cctcttgcag acaggaggcc ccatttcctt tcgcttcatg ctcattggc	14400
cattaggaac cttaaaat tggtttctct cctgaccctc tgagagaaca tagtccaagt	14460
tccctggagg aagaggaagc gctctgtttc tctgaattc acggctcatt taaatgcagc	14520
ccacgtgtcg tctctccca ctccctgc tgctccctt gtgcttctca tgatcattct	14580
caaatttagt gagaacaccc acaaaggag ttttcttag ggaaaagtca tccttggct	14640
cctgaacgtg gaccagcccc tctcccccagc tgcacagcat caggttagtt aaccacctgc	14700
ctccatctgg gtccgtctg gacaggccta ctcacacctg ctgcaggcgt ccgacttgc	14760
ctcaggtgcc tggctgggt tcagagggtt ggagccaca ttccagtcct gacagctaaa	14820
gttcagcgag aggaccctgc attcagtgtaa aagatcaata ttccagggtcc tctttctgt	14880
ccacccagag actggccgtt tgcaggcaact cggctccagt tgccctggc ctgcagccct	14940
tgcattctct ctgtttgtc tctgctgttg cacccctgcc ccatcacaga tgcaggttgg	15000
gggaccttcc gctgggaagt gagaggctgg gaagtaagag gagcaactaga gggatggttg	15060
agctcgatc cagcattgac tgcattcgct ctccccacc tctctgtaaa ggtgctgagc	15120
tgtgagtgg accaagtggaa tgagagtggc cccggccacc tgccgataag ttcccggt	15180
tgtcatttc tcctggagttt cccatctggaa ttgggtctg gatttattta ttcagcaagt	15240

agcctttt tagttacttt taatctagcc atgctgggg ctgaaggggta tgccaaagaa	15300
ataatacgatg agcccctcag acagcataaa ggtgaagatg aggccctccag catgtacccc	15360
ccaacatata ccccaggaaa ttctgggtgt gactggattt tggacctacc aaaagctgct	15420
gtgtccctgga ggtatggggcc ccgaggctgg acctcactcc tgctgggtta ctggctggg	15480
aaagtactga tggcagctga ggagtgtgtc ccagacttca ctgagccatt cccaaagatt	15540
atttcaagtt ctccctgaccc cgcaactggag gcctgcgggtg ctggccttct ttatttacag	15600
tttctgactg gtgtcttagca gccttgccag agagagtggc agtgtgtctg caggcgacca	15660
ggagaaatgt cccaggcttt agggcaggac tgagcatata gcgggtgggg cccagcaggc	15720
agtctccctgg acagttactt ctccctgtcc ttacaiggtc gggaggttgc tgccctggtt	15780
ttcaagcgag gatggAACgt gctatccatg ggcctaatt tccaacttct gcatgatgca	15840
ttttgtgtct ttgccttga aaaaacgttt ttatttttt gtcactgtatg cccaaaccca	15900
catggcagaa ggaaggggagg ctgggacagg ggaggcgatg agctgccgct gacggacctg	15960
cccaagtttct tagctcatcc cgccctccat cctggtgagc agacactggc ccaatccagc	16020
catattttttgc gctgagtttgc tgtcttcaca tctcatcctt tccctggat cctggcaatt	16080
gttggtaactg ggttgttattc ttatgttaa tctttaaagt aggagtacct ttgtgttat	16140
ttaaagtggaa gggaaatcagg tgaagagtca caagtgattt gcaagctggg agagacatta	16200
gaatgttaat gtgaggaagc gtcagcatga ggggcttgcc tgggctgcac agctgcctt	16260
gcctggagca tgcactgttc tggcattgca gggaggatgg ctaccttgcc tccctgcagg	16320
tggggactg tgcagcccc tgcggactgc tcctggcctc ctgggttga ccagattaag	16380
gcagcatctc cagtagcacc ggagcagctc ctgagacgtt ttctgtgt aaatctggat	16440
tttgggtatt aaatcaaataat aatttgtat gcagtcacac attgcctgt gttcagaagg	16500
gtgccgcacc tggtaatgt ctctgctatt gctcccttgg gagtcttaat aattttgaa	16560
caaaggccc cacatactca ttgcactg ggcactgcat attatgttagc tagtcttga	16620
tcttagggacag tgcattaaaa tgccattgtat tggatcaatc tgccttaca actgattga	16680
attttggaa catgctgttc cctgtgaata aaggaggatt cattttttt ccctcgaata	16740
cactgcgttc tggtaatccaa attagctcta ctatcaact ctgctgagaa attggaaggc	16800
gggattgttc tggctggaag ggaaggtag attgttaatc ctgcgtcctg gccctgatct	16860
cacaaagtgt gaagcatgtt cccacaatga tggggctgc agggggctgg aggctggctg	16920
agaagggtgg gaccaaggag ggaggccagc ctggggccca gacagatggg gtcaggctct	16980
cgctttgcc actcgccagc tctgaggctt tgggcaacat gatTTAATC tctgatcctt	17040
gttttttca tcttctgtat gactgggtat aagatgcacc ctgcaggctt gcaggaaaaaa	17100

ttagagataa catttgtgcc tattattggg cttgacatat agtagatgt atacaataaa	17160
tagtccctgt tattcttatt gataatatta ttttattgtc aacattgaag gttgggtggg	17220
atttgactag ctgcggggga ggagaatgag atcatccagg ccggaaggaa aagaggcatg	17280
aatgcagggg gaiggggtga aacacttgg aggtgtggg agaggtctgc agggtggag	17340
tgtgcattaa ggagtctgg ggagagtgga ggcacatcgatg ccacatggca aatgagaggg	17400
aatcgtggc ccgaggagat ggagatggct gtggggatcc ggcaggaagt ttatgtgccc	17460
caaagtggca ttgtcagttt gggggagaca ctgaagacag aggtgaggcc tgcctgaatt	17520
agcgcagagt ggcattctt gaaacttcag aagcttgaga agagccactt ggagggtttg	17580
aatgtacctt gggggatg tggggacctg gctctggct gagagctgg agacggtaac	17640
ccaggtggcc ttggccttga agatggggca tgatatttag tgcttatgt gcagtctcac	17700
cttagactcc caagccctgt ggagtaggtg atattagctc cgtgttacag aaaggagac	17760
tgaggctcaa gcagggacag gcacggctg aagtacacaca gctgttaaggg gcagaagtgg	17820
gcatggagc attaacttag agccgaaagg tgtgaccttc cttagggtgg ctggccccac	17880
ggggaaatgt tgggggttgg agtacaattt ggtgttcca cccatcccag atgctctgca	17940
tttatgaacc caagtttcca catcagggca ggcgagggca ggaagctcta caggagaag	18000
ggacaaggga cagagccaag aatggggca gggccccagg gtccctgtca gggacaatga	18060
agggagttgg cacacgtggg ttagctgtc gacagtgtgg ggagagagct ggcctggag	18120
tctaattggaa atgccaggaa aagctgcctt ggtcccttaa aatgtggcc ccatgctggc	18180
cacggagtgt tggtgactga gggtccctgc tagctgtctg gccaaaggcag tgtgtcctat	18240
aggtgttagct ctgggtcct gctggcatgg cgtgagtgcc cctcatgtcg agagccagcc	18300
ctgtgtctg gagggaggtg gtgggaggag gagggacagt aggaaattgc cacctgagca	18360
ggaattggca ctttctccca ctggcaggctc caggtttat ggaatctgaa acttgtacaa	18420
ttcaggatac tctttcaag aaaaaaaaaaaa aaaaccccta aattatgaat ataacattag	18480
ggatgaaact attattata tagattgaaa agagaaaatg cccaaaatga caaacttcag	18540
aaaaatataacc aatactgcaa acatcacaaa atccagaaaa acaagattaa aaaaagctaa	18600
ctgctgaaca ctccatc ttgaaaatgt ccctgtctcc tcctctattt tttggctgt	18660
aactctgtc acctttcac atgacaatgc tttttaataa tttcctaaag agaaaataga	18720
ataattttt attacttttta ttatttttt gattattttt atgatcaagt caatattttt	18780
ctgctaccca cacactcaact gtcttctgtca caacctctgg cctgcaccag gggaccagg	18840
agggtgagca gtagggtgtc cctggagacc acacatatac caggatagac acagcaattt	18900
aacttagacac agaaggact tcaaaggcaca caaatgtatc tcatttaacc caaacaat	18960

gattatccag tttactttt cccttagect cttccccaa atgccggcag ccaccctgat	19020
gggatagatg tgtgacagag ggcaggagac cgtggcctca accagctgca gcttcactct	19080
ttcaattcta catactctct acaagccgtg atgatagcac tttgctaggg cccctcacag	19140
ggcagatgga gggctccatg ctgaagctt gtggatgtt gctgtctatc cacttctgct	19200
ccttgtgcct atgcagggat tcaggccaa ccactgcaga gagccaaaga gcatcaggct	19260
cccaaactgt catggtttgtt ggcacctta gtagttgata cggttttgtt gtgtcctcac	19320
ccaaatctca tcttgaattc ctacatgtt tggtgggac ctgggtggag gtaattgaat	19380
catgggggca ggttttcct gcactgttct catgatagt aataagtctc ccaagatctg	19440
atggcttgt aaaggagagt ttccctgcac aagctcttc tgccttctgc catccatgtat	19500
agatgtgact tgctcctct tgccttctgt catgattgtt aggcttcccc agccacgtgg	19560
aactgttaatg ccaattaaac ctctttcttt tgtaaattgc ccagtctcag gtatgtcttt	19620
atcagcagtg taaaaatgga cgaatacagt agtgcagtca tttcttcatg gtcctcagta	19680
aggccaaaaa atacccaaca gttccgttga tcaatcagt aggtccaaac aatttgataa	19740
gtatttgtt ccctacaaca cagtggcat taaaaaaaaa cattttattt tcattattca	19800
ataagcatga ttacttatga atggatgtt tgcacctgtt ggggtcaca tgaccttca	19860
aatcttgaa tcagtttggaa caccaccatc cccatttcca gttcaacact gattttgtt	19920
tggtacattc ttttgtcac agtgactgcc agaaatccaa cttcatatgg actcatgaaa	19980
agagatgttag cgtgatctga tttcaaaact atgattgate tagagttgtt ttacaagggt	20040
tctaacagtg atcccgatc actgtatttccc cccagaaaac ctgaaatatc gatgaatttt	20100
ctgtggattt ctggggtccc ttggggcaga ctatggAAC catggcatta gaaccataag	20160
gacacgattc tggcttcttc ctgcctcaga tccagttttt acctggcatt tttgcctaa	20220
agatgaaagc agcatacatt ttgatgtatc taaagcacat attcgccag gcatggggc	20280
tgacacctgt agtcccagca tttgggtga ggcgggcaga tcacaagggtc ggaagttcgat	20340
gaccagectg accaacatgg tggaaaccccg tctctactga aaatacagaa aatagctggg	20400
tgtgggtgtt ggtgtctgtt atcccgatgtt ctgaggaggc tgaggcagga gaatcacttg	20460
aaccaggag gcagagggtt cagtggccg agattgcacc actgcactcc agcctgggg	20520
acacagccag attctgcctc aaaaaaaaaa aagcacatat tccactttgt gcttattttt	20580
ttgagagaaaa cacagataaa agtctatctt ttaattcata ctccccatac tgtgattttc	20640
atttttactg caacaatttgc tggtaagtgt gataatgaat gtcaaact taatgccttg	20700



gaccacagt taagatcaca gcagatggc cagccagggt ttctgttagaa catcaggcag	22620
tggccactcc atctagttc atggatgagc cttttaata gaacaggaat ctaacactga	22680
accaagctgc ttttagacac acttttattc ctcaactgaa atggcattt ggacaagcca	22740
aatatitctt ctcttcag ttgacattt gtccatctt gaacagttt ctgatgttc	22800
ttctgttag ttatttctgt tctatttcc tggtccact ggtccaccca gggatggtaa	22860
gaatggaagt caatggttgc ttttcatct gggatgcgtc acgaaggctc agtcaggctt	22920
gtcatatggt ctgtgtccc actgctcctt cttctgtt cctcatctac agaatttggaa	22980
gagtcctgga cctgatctca aatttacat gttcttatac ttccctgcagc acgctgggaa	23040
gaggagagaga caggattcc atcacagaag gttggagctg gagcagactt cacagctcat	23100
tctagaggca ttgggtccat cttcacagct cattctagag gcatttggtc catttcaca	23160
gctcattcta gaggcatttgc ttccatcttca acagtcattt cttagggcat ttggccatc	23220
ttacagatga gaaaatggag gctgccagg ggactgaggc tggaaactggg ccttccagt	23280
gccaggccag atcccttgc gtctccctt gttgtttccctt ggtggcaga ccctggagcc	23340
actttctgt actgtgttag aaggcgactg cccagcaaaa tccatcttca atccatcttca	23400
attttgcctt ctggcgtggg cagattctcc catacctaata tcgggaagcc agaaagagga	23460
agtcatgtaa tgatccttag tggaaaggtagt ctagtaatgg tccttcgtt gagtttctga	23520
aacaccacgc cgtctctgtt ttgctggccc ggccggagtt aaacctcttc ttggcccttc	23580
cccgaggaagc tggcttgagg aagccagat gcgtttgtt acagctgtct ctggtgacgt	23640
tcggccaggct ctgtgttcag aaggaacatttccatccct tatattacacc tcccactggaa	23700
gtgctcgagg agacacacca attatttcca actacctaga aacctgggag ggttagcagat	23760
ctgttaggggg ccgggtttga agcgagaagc tgtaatctg gtgacactgt gggcttggga	23820
gggcttggccc ggtatctacctt gttacttata ctctctatata agaaatttttta gtgtccatgg	23880
agaagttatt taaagtctgc gaggctcagt ttccccatata ataataatggg aaggataacct	23940
gatttcctgtt ccacagga aggttagaaaa aattaaatata aggcaactga tgaaagggtt	24000
ttgaaagcaa aaataataat atgatactgt cctgaatttttgc ttaaattttt cctcttagta	24060
gttgccggatc ttttctgtt ctttagaaaa ccatgctatg taaaaagaga tggttccagt	24120
ctttaataaa agcagctcag aggtcagggg ccaggacaga agggggccctt ttgttccatc	24180
atgcgccttc actctgttgc aagcaagtgtt gggagggca ggtggccctc cagatgtccc	24240
tgtgccccat ggtgtcaagt tgggttacta tggcccttgc tgaccctgcg tggttagggat	24300
gtgggagcca gtgggtatgg aactgtgtatg ggtcacaaga gggctgggac gtctcacagc	24360
ttctacttac agcctagagc ctggggaaagg gctgccaccc ttagtgtaag agaggcatgt	24420

atgtgagtgt gtgtgtgt gtgtgtcat ttgtatgtat atatgtgtga ctctgtgtgt	24480
atgtgcacat ctgtgagtat atgaattgtg tggaagtgtg tataagggtt tatgtgacag	24540
tctgtgtatg agtgtgggtg tatgtgtgtg ggtgtgtta tgtgtgtacg tgtgtgggtg	24600
tgtatgcata gtgtgtatgt gtgagttgt gtgtgtgtc ctgtgcatact ctgtgtgtat	24660
atgcatgtgt gtttagggca ggcacacagg cctgttgta aatgagacac aaaataccta	24720
caaataacaa aatatgagac aggaataaca agccacagtt attcatttt caacgcaaca	24780
gacataagat taccatgtga aattgtctg aaagttcca aaagcttcgt gtcaattcgt	24840
agagagcgc taacaaagga gtgcgggtcc ctggagcctg ctgtgcagc attgagctat	24900
tccaaggggg aagaatgggg tgcattggc ttagctgcag accagcctag aagccctcca	24960
gcctgcttga gcagacttgt taagaggtt cagcagggtt cagagattt gagctggagt	25020
agttaggctaa ggggtgcactt ccagggacac actgcctctg ccaccacccg tgccaccaaa	25080
atgggagccc agaacccctga atctctagca gcctgttct gaatcagttt cttgggtgt	25140
gcccctctgg tcgacagaaa ctaactttt gcccctctgg gtgagagcct cacatcgga	25200
catgtgacag ctttgttcaa agtagcttg gaaacgccca ccacgtgggg ccactcaact	25260
tagtataaac ggtcatgcac cactgagtga caggatacg ttctgagaaaa tgcattgttta	25320
ggcgatttca tcactgtggg aatgttacag agtgcgccta tcaaacctag atgcattac	25380
ccactacaca cctaggccag atggtagagc ctgttgttc taggctgcata gcctgtacag	25440
taggttactg tactgaatac tgttaggcgt tgtaacaatg gtgagttttt gcgtatccaa	25500
acatagaaaa ggtacagtaa aaacaatggc gttatggtcc acggttggct gaaatgttat	25560
gtggtgcatg actgttagtta taaagcatta tggcggtt atttcctct ttttctacc	25620
cacagtcttta aggacacctt tatgccttt gtctggatg tcccgccag gtttggaaaca	25680
tgtggtaag gcatggtggaa aactgcttg gggacggacg atggcctcag ctgccttgg	25740
gggtcagtg gggaaagatag gagctgcccc ttgccttca tgtttctcg taataatctc	25800
agatctaccc atctggtgag cctctcctag agaaaagccc cggtgcctt tcgcctctgc	25860
ggtgtttctc aggagggttg cttcttgcata atggtggggc ctcaggaaag ggacgcaggc	25920
agagggtgat accacatcac aaaggaccc ttggctgggt ggggtggc tgcctataaa	25980
tccttagcact ttgagaggct gaggcagggt gatcaccctga ggtcaggagt tcgagaccag	26040
cctggccaaat atggtaaaac tctgtctca ctaaaaatac aaaaatttagt caggcatgg	26100
ggtgggtgcc tggtaatccca gctactcagt aggctgaggc agaagaatcg ctggaccccg	26160

ggaggtggag gttcagtga gccaagattt caccattgcg ctccagcctg ggcaacagag	26220
cgtgactcca tctcaaaaag aaaacaaaca aacaaaaaca caaacaaca acaacaaaa	26280
atacttggc catcagcttc ttggaaaggc tgggtgagg tagaagcatt tgctggc	26340
tctgcgcac accagagcag aggtgatit ttggtgactc tggtagagc agagaacctg	26400
agcaaagagg ttatcatgag tggattttac tgcctactt gggtggcat tccctggg	26460
gttcgatgga cattgcgc tgagcccagg cagggaaact gtgtcactc cgccctcaga	26520
attccaaagg ctgagcatgc atttggctt cctctaacc atgtcttct ctagtgacc	26580
acagcagagt atcattaagt atctatttt tgctttgtt ctcaaggcag gaagatcca	26640
atagttcgcc cccataat aactttatig cggacgttgt ggagaagatc gcccctgcg	26700
tggttcatat tgaattgtt cgcaagtaaa gagagccttc cttttccta taacctctga	26760
agcttcacc gccactagca aaacatgaga gctctttt agacacatta aagtgtcaa	26820
gtgtcactga atatcttct acttaagat aagtgtgtct ccctcaaac atttgccta	26880
ttcgactcta tgaatctaca gtcttaacc ttctaaatgt ttaaagaacc tcggctctg	26940
aagagattcc ctaagaatat ttgtaaatg aaattgttg atgcatgcaa aaaattggca	27000
gattgttag ttttaaatg ttaagccaa tatataaaga agcgattgtc aggtgtgt	27060
tgctgttgcga aaccatcc attaatcaat gtgttgcgc gttcatttt aggtgttgc	27120
ggcttaagtgt tacttctt tggattttag gcttccgtt tctaaacgag aggtgccggt	27180
ggcttagtggg tctgggtta ttgttgcga agatggactg atcgtgacaa atgcccacgt	27240
ggtgaccaac aagcacccggg tcaaagttga gctgaagaat ggtgccacct atgaagccaa	27300
aatcaaggat gtggatgaga aagcagacat tgcactgate aaaattgacc accaggtgag	27360
tatgtttcg cctgcagagg ttagttctca gatgccctgg aacaccctt gcaaaggcac	27420
cagagctctc tgattgcagg tgattctcag gggcactga agccagtcta aaccagtac	27480
aggagggcct tgaggagatg ctgagttatgg cctggcggt tggtggaggc agggcgtcag	27540
gagagctct gtaaggagcc agataaaatgt ttttaaaaatgtttaaa tgtttatcaa	27600
agaaagcaat agattgtaa agaaattgtt aggttaatgt tgaaattgt gtccttcc	27660
cattcccgat cctgtggcaa ccctgttac agatttatt tatttcac agatacgtca	27720
tgcattcaca gtgaacatag aatttactgg ggttttagact gagccatct taactgtca	27780
acagttactc tgaaaacaaa ccagctctcc caaatgggg tttgcaggg taatgaggtg	27840
tgttcagaa caatattcca tactttat atcttgaaa ctttgagttt aaacagagct	27900
aatggatttc ttttcccg accttctcag agcttttagt atgcttagtgc acgtggct	27960
tgcctacaaa aggtgttga ctgaactatt tgccaaatt ataatcattt gagtatacag	28020

cttttttg gaggggggag gggcagaact gagccatacc aagatcaatc tggcaaatgc	28080
tgtatttcaa aatgctttct attaaatat tctcttgca atcatttttgcgttgatt	28140
gcttagcaaa gtttcatgt ctggacaat atccatttct tactgactca tcaaaaaccc	28200
ccactcgaca ctitgatgag agaggttta ttgcgttgtt ggcatttca gtgaaaggcgt	28260
ggtttctagt ttcttcacat cttgttaatt ttctggactt cagacggagg gaacaatcag	28320
aggaggttg aatcctgcct ctggccaagg aaaagaccag agactgagcc agttgggtc	28380
tcttgcctag ccctctgctt gcctccctt acctgggtt gggctgagta attccagaca	28440
agcgtagaat taatcaggct atttgcgctg ttggatggca tgctgggtac atctcctct	28500
gaaacagct ctgcgtgtc ttttgggtt gtaggattct gggctcctc tgtctttta	28560
tggcatcaag ttgtgccca gcccaggctc cttaacggcc agtcttcaaa aaaccaccag	28620
ctaacadatt tacaaccctc cttcccgat gttctataa cttcttatg gccgggtggc	28680
caggcacggc caaagaggct caggtagat atagggtctg tgcgggtgt gtgtactgg	28740
ccttgagtga ggctgcagtt gtgtgttatt tctattaggt cactgtggaa tttctagcaa	28800
caactaatct ttcaaagtgt ttttattgtt cacaggatca ttggccagc ctctgccttc	28860
gttcttttc acctaattctg cataatagct gtattatccc cattttagag aagaagaaac	28920
aggactcag agaagtctag taacctgtct gagaccacac agcaaacacg tcatgaccct	28980
gccctcctaa ggcagccagg ctactgctcc caacgtgtcc aagccatgg ctattgttg	29040
aggatacag gctggccca tggatgtt ggcacagctg accttaaaca gcccattggaa	29100
agggtgggtgc atctggttta ggaacaggct gctagaaagg tatccaggat gtggtagtct	29160
caccggagg acccagtcag aatagcacag cctgtggcca cgcgtgggc ctgttcagcc	29220
tcacagagcc ttgggaggc agccagcagc agggcatgag ctgtgtgcag gcaaggcgct	29280
ggcctggacg ccgcacac ttagtaactt cgttttggaa atgcgtggc acataccgt	29340
cagctgcttc tggccggcgg atattcttt ccaattttga gccaagggtgg agactgtctc	29400
ctcggtcat ccctggcatg tcctggcaag acacgaacga tctcaataga caagcttgc	29460
agagtgtgtc tgacctgact cctgctgtcc tggagctga gctttcagc cagcagcatg	29520
ctgtttgaca tgggtttcaa gtccccaaag aaagggtgt tggaaattaa aattgaactg	29580
atgtggcttt tctaaatgaa attggaaatg aaaggatatt aaattgcaga caaccacaca	29640
aaagacttgtt tccactgac taaactgtt tttttgtcg atagtagtttggaaatgggaa	29700
gagtaacagc atctttcca gctttctc ttttggccctt tttttgtat gatgggttat	29760
ttcgaaaaagg gctctggctg gccttgctt gtgtcacccctt aggataaca aagaggatga	29820
aagagatcag gaaaacagag aaggcagaac agaaccagca gaaactgtgc ttgaggaatg	29880

aaaatcacct acatggctcc ttgtcgtag agactgtggc ccaacacctcc ccaaaggcac	29940
ttaagagtaa cccagtgaag ctggtgagac tgcctgccgc gtccatggc ccagtgacta	30000
gcttggggc ttatcatctg gaccagtc ctcctggc atcctgattt cacttgagg	30060
gtcctccatt gtccttcata aacgtgtta ctttatttt ttttatttt tgagacagag	30120
ttttactgtt gcctaggctg gagtgactg gtgaaatctc cgctactgc aacatccacc	30180
tccaggggctc aagtgattt cctgcctcag ctcctgagt gactgggacc acaggcacgc	30240
accaccatga ctggctgatt ttgtatTTT tagtagagac agggtttgc catgtggcc	30300
aggctggctc caaaactcctg acctcagggtg atccacctgc cttagcttcc caagggtctg	30360
ggattacagg tgtgagccac tgtgcgtggc tataaatgtg atattcttga gactttcagt	30420
gaaataaaaa ttaccatgga cacctgtggt cattgtccac ttgccaccca cctaccccc	30480
ttactggcag cagcagccag cattcacat ctccgtcatc ggacagcgta ggtggccca	30540
tcagtcatgg tgtcttaccc tctggtgcca aggagcggac acatgaccaa gttagggcaa	30600
gcagaggctc cccctggAAC tgcaaagtga agccggatgt caccacaga gactaacatg	30660
gtgaagctgc tgttagccct gcttttgaga ccccagcact gtctgagttc ttgcacttc	30720
tgagtccagt ttcatatctg ctttcctcc cgtttttggaa gctccctca catctccagt	30780
ggcttgaagt tgccagagat gtttctggc ttgtgaccaa atgactcctt ttctgttct	30840
cactgctgag cagacacatg tgcgctcaact ttgcctgtg agtcttgggcccggaaagag	30900
ctcttggag acgctcacgg agcagcccccc tcttgcggc cctgctgact ccctccaagc	30960
aggagggggag aagccctggc tgggcatccc ttaatgtct tctgcccAAA tctgaaactc	31020
ctcttcctc gggacccacg accgtggcca gcctgcctgg ggagggaaatc ccagctgcag	31080
aaagtggga cagtatgcgt gtaaacatgt taatagaaag cagcttgag ggcaaactag	31140
ttcagctta gttacaaact cttccaaat gtgttgaca tgagccactg ccagtgtgca	31200
gcataatgtca agtttcatac caatggtgcc attttgtccc aacgggtttt ttttttct	31260
gagcagtttggcagggggt gggggagaggg agagagaaaa gtaaaaaagag agcagttgg	31320
tttcttcagg ctggagtaca aggttagagat aatggatgt gttgaagaaaa gtaggaggga	31380
aagttacttt agttacagct gtttgcctag ctgtgtgtat taagaaactt ggagaaaaagc	31440
atctctggaa tcaatgtcctt cccatcttgt atatagcctt tgcagatctc ctgcggct	31500
gagagagatc tgaactgctt accaggcccct tgagggcccc atctgattgg gcaccctccc	31560
tccctctggc cctccttcctc ttccctctt cccctctt ctctgcggcc acctgctctg	31620



aaaagcagg cccaagttgg tggactgga ttgtttagg aatgtctcct gtccttca	33540
ttgaggggg aatacaaatt gttccattt gagagtta caagtgtgt acagagtatt	33600
agagtccagg gtggccaac tacagccagt agtccaaagc tggccctcta tctgttgt	33660
taaataaagt ttatggga ctggcatg ttcaattt tagtagagt ctatggcgc	33720
ttcattctg caccagcaga gtaaatagt tggtgatgaag accacatggc ccatgaagtc	33780
aaaaatattt gttcctggc ctttatagg aaaaattgc cagccccagt ggtaggcaat	33840
ttcacacctg tccttagagga gctgaaagtg gctggaggca ggaatgctca taagaaccaa	33900
gcgaggtgaa gcactaggt gctgccccggaa gcgaaagaga agctgatttag ctgatgg	33960
ttgcccittc ttccagag attgtgggtt tttttttt ttgcagaga tgaagcttg	34020
gtctgccac aatagcagag ggaggccta ttttgtcca tttctctatg acattggtag	34080
aaaggagttt gtcagaattc caagctattt ggcaattatc caatttgag atcctaattgg	34140
atcttcaag gtctagttt ttcattctt tagtgattcc ttattatcc cctgatttt	34200
tacatatgtg ttgacatct gttggcca aatactgtt aagtgcgtg gatgcagcca	34260
cagtggcaaa agccatgagg cttagatct agtggggaa acgggtgaag taaagtaat	34320
atggcaataa gtacagtgc tgaagcaac aggtgaaggg gtagaaggcc tcggctgca	34380
aagatgtatg atagtgtaa cagggatct tatctgaggg gtgacatcta ggctgagatg	34440
gaaaggacag tgagagccag ccaaggaaac aagctgggtg acaagagttt caggtggagt	34500
tgctaattt cccattctg ctcagcctgc agaacataga tcttgacta attgcaaact	34560
gtcatttcct tgtgagttt ttagaaccct ccagaacaag ttctggta gctagttct	34620
ctgtgtgtt ctcatttctt gttgggtctg gttctttggg gttcctactc atactccgga	34680
aagctccaat gtcttaagta gtcagtcctt caagagtctg aaagcacaaa gattcacaat	34740
gatacgtca cctctcagtc atagcagcat cgatgcgtt ccgtagctgg ttctctaaag	34800
ccatccagac ctcttcgtt ggcaagagag aaataagacc ttctggtaa ctgaggacta	34860
attatcttaa taaacatgtt aattaacagt tcctttggg aaacaagca ccagaatctg	34920
ataatggaa catgtgactc acggatttc cctcttgc ttatctacca ggcagctcac	34980
gaaaccactg gcctccctg ttatgtcata aatataatgtt taattaactt	35040
attataaaag gcccttgta atggaccata tcaaattatt ctatataaga agaggtata	35100
catgtttaa acatTTAA ataataatgtt aaagaatact acatctggg caactcccc	35160
gcatatgggg ctcaaagaag ctctatgtgg ttatggtaa ggcggagtca gagtgccttc	35220
agttagttc agcagatgtt gagaggctgc tttgtgtgtt actctgtatcc cactaaatag	35280
agttagggctg agccctgcc caccatgaca gcctggagat acaagctgtt cccttgcct	35340

ccctgagccc tgagtttat agcctataga cagctaaaaa gcaggctgca tcggttaccc	35400
cgtcagttac ccagacccaa atgccaggcc ttggctaacc ccagttatta cctaattca	35460
agatccta atgtatccatc agacctggct tggcatttct ttcatttatt tacttactca	35520
ttgatttgt aaatattat ggagcatctg ccgtgtaca tgctgttgc gcagcatcag	35580
ccaccctgaa gtgggtggat gaaaggggac agatcaaagg ggctgtatgc tggaggagac	35640
acaagttaga ctggaccaag acaatctt acatccctcg gatgccacga atatatacag	35700
tcattagctg ttggcccccc atgaagactg ttgacattt gtggttaaa cactgaagag	35760
taaggaaatg ttggaaatgg caaacatctg atatagtgt aagaagacta aatattttgg	35820
tgggttcat aaacactgag gagaaagtc gttcatttt gttcatttg gtgcctctc	35880
tctctctcg ttatggcaca ttatccctcg ttctccctct cctttctt ttccctttt	35940
ctcccttcat ctccccactt ctctgatctc tcccacctga accgcttcta ccctgctgcc	36000
ctcccatcca tcctacacctc tctacttccc tccctagaca gtagtaatca catgtcagtt	36060
ggagaaacat gatggcgact tggcacacc gttctctca gtctgtatgc gttgggtatc	36120
tccgtgcca tctggtagat ccctccctcc ctggctctc tgcaccac aaccaccctt	36180
gactttgtga tcgtgataa cttcacctt ctctaatctg aatccaaagc ttctcagtc	36240
tggcccacca cctccctcc tcatccactc cgaaccctga acgaaagctg aatggaccc	36300
tgaacggaaag ggttctgaag ctgttgagaa ccctgaacgg aagctaaaat atcaatgggt	36360
cattgcttt cacagtcctc tgtgaaagat tactggccaa gccagcatct ggagaattcc	36420
tggcttaccg cctccctgtc tggagaagct ggaagagcca gtcgtatagg gcatgtgacc	36480
catgtactca cagggccctgt gcccgtact cactgtttt atttatctt tgaatttgta	36540
tttttgtgaa taaagtccctaa tggactaatg gggcatgtc agagaacttg gggattttagt	36600
tcaggctgga ttccctctac tgcctcccca atccctggc ccctgagacc tccagccca	36660
cctgaccccttc cttccctgt ttctatgcag cgatcattgc tacccctccat ccctggagg	36720
ggtataggca cagggcagtt ctaggttcca acttgggcac cgccataacat ctttagtgg	36780
cagggttcag gctgtatgtat ccatgggtt gctgtggct actggcagg gtcaagccgc	36840
tctcaccctg atccaggtac ctaatgcacc ctgacacaga agtggcagtgc tcctgggt	36900
catccattat ccatgtgtt gaggagtggg cccttaggaa agatgttgc ctcaacttcc	36960
ccacccttag ccaggcgcacg atccgagggtc caggggttgg tggcagcag gccaagtctg	37020
gaggcctcca gtgtctgcac tcaactgtccc gtaataacc acaacaataa ctagcaaacc	37080

aaaaccagtg tgataggttg agagagacag aatgtggaag aaggaaaaaa gctttatatt	37140
ttagtacctt taacagtgc ttctgtatgc tttatgaaca aggagcctgc atttgcattt	37200
tgcactggc tctgctaatt ttgttgcgg tcctgctccc tagtagcccg agtcagcaaa	37260
tctttggc atctgagtc acagtgcatt gacccgcct tttcacagt tcctccccig	37320
cccatgtgct cactccctc cttaaccaggc ttggctact ctctcaagca agtcttgaa	37380
tgctgacatc ccccttaaac aacccttctg cgccctgggt tgattgtct taggaggcgt	37440
gcaagttcta tggactgct tcttgctggg tatagaggat gtgctatTTT gtccattgca	37500
tatTTTTaa agaaaatgaa aggttagcat aactgtttcc agaaggcaca ttgaatcact	37560
cagttgagtc ccagccagtt gctgcagcgt tagccTTGA agcaaacttgc aaccaacaca	37620
ggaccagcct ggaagtccca gcctccggaa acgatgcagt ggattctgca gattcagcaa	37680
caaaaatatt ttgttaactc aggaacactt cgtaattttc aaaggcgaga aagaagtaat	37740
tgacttggct tattaggttg aaaaagagtt gccaatTTT tctttggTT tgTTgttatt	37800
gtttttgtt tttttctt tctccaagct tcaggaaatg agattaaatg agcaactgaag	37860
tgctactagg cagaacctga atggaaggaa gctgaaatac tggatggc tttca	37920
cagtcctcta tgaagatta ctggccaagc cagcatctgg agaattctag gaatcccccc	37980
tcctcttgcgca ggggtataag ttgcgggaa tcatactcacc ccactgggg gttgtatgaa	38040
aaaaggatt tattagggac cctgttgctt gtttggatct taccaatttta actattgtct	38100
gctaattggat gttttggaaa gcaaccaggt ttctgtaaa gaacagctaa ttgtcagagc	38160
tgagatgacc atggagatc actgggctca actcctaatt ttagagggtgg taaaaccgca	38220
acccagagaa gctgatcaag tggcccaagg tcgttagactg agttcataca ggaccaagac	38280
ccagccctga tgtctgcta tctggacag tggatccccc gcacacgtgg agcctgaggg	38340
ggtaatgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtat gtacatgtac tcatatacac	38400
atagggttt tgccttagttt ttcacttctg ccccaccttg gttgatcttg gagaatgagc	38460
ccgaggcgca ggtgcgtgt cagcctgggg gcttcaactca gcacaggccc aactttctg	38520
ctctggggga gttccagcag ttatggtca tctgtgggtc agttatggaa cccacaccac	38580
acgtagcgcc cccaaagccg aggctgcattt cacagaccc tcgtgggtgg	38640
ccctgcttg gattttccc aaacttctcc ttgcctgc tctgtgttat acccactctg	38700
gtccctgtc cctgtggagt gatccaggc acaaggacag ctgtttact gctggccgt	38760
gtgtaccccg agcatctggg aggtggggag cgggctgggg agaagaacac ctggagcgga	38820
gtttggatc agggaggggcc gcagtcggc taccaccacc acctgctgtg ggacctgcag	38880
tctcctcatac agcagaacag ctgtgaagcc atcctgcccc tccacagggt ggtgggtgt	38940

gaaggctgca tacctggcag agctggagaa gctctggga gatgctggac atgcacgcta	39000
ggagtggttt ccctgccttg cccagactct gctcccatca cctgaacctc cctgtcacca	39060
ccacggaaact gctgtgacca ttgctttctt ctttaaggaga ttaacagaca tctcctgccc	39120
caccccgcca aacaaacaaa tgaacaaaca aaaaacgtgc tttgaaggagt atgaacttat	39180
acagtctttt ctaaacactg ttaagtgctg gtattggat cttctttaa aatgaaccat	39240
attccccagg ctggatga cactcatggt tgcccccctt ccaacttcct tccctgctgg	39300
cagaaccctg gttttgtttt cggtccaccc ccgacccac tcgattcctg actcaggcaa	39360
atctgcaggg tccagtgcag tcagggggcc acgttccctc ctccaaacggg tgctgaggc	39420
gctgcgtatgat tggtgctgc tgatgacccg cgaggaggag ggcgcagggg cactttggg	39480
actttgtctct tctgaagaga tgcttccaca gcacggtcgc agtcacgtct tgatgtgatg	39540
tctggaatgg tggggccgtt tttgtggctg tgagaacagg ctgagggttga ttggatggaa	39600
ggaaggaagg atccttgttc ttgacactgt ctgtgagcct tcaggttatac gccctggcac	39660
caccctggcc ttggagtaga cacctgtcta ctctacatac tccatttgga gttgggtttt	39720
ttggtcactt gcagttgaaa gcaccctaac tgatatacac aaaactatttt tagtgcgggt	39780
ctgtgtttgg cccttatgga agactttggg ctgagctgcc catggtgagg gagacggact	39840
tcgtgttttc ttaccactct gtgtcctggg ggcttgcata tgctctgcc catgaggcaa	39900
aagcctaaag ggcaggcgcg gattttctta atcgatgtt cttgcacca agcacatagg	39960
agacactcaa cgaatggttg ttgagagagt tctcttcac ggaggtgggtg ttttgtgaaa	40020
cgtatgtgcc aggccctgctt gttattgtc tttttttgtt aatctgcattt aatgcaaga	40080
gccatcttta atcatgctgt ggaccagect cttccaaggtt attagcatga ctccactac	40140
ctgctcagca tcctgcctat ggcttagact ttgttaattt catagatacg ctggggagac	40200
agggagccca tgaccaggac tctgacaccc tcactggagc ttttttaca tctaccctgg	40260
gtggctgtctt aggacattag gcgattcgatg tcttctaaa gtcctctgt tgagagactt	40320
ctggctgtctt tgagaggaca ctatttgca ttgtgagtc ctgcaggctg gggccagtg	40380
ggcattttcc ttcttagatgt cccctctttt ctttgcctt cccaggcttc ctgtcctga	40440
gactgtgaga actggcctgt gctggctca ctgcagaaag accgtcgatccaaaggctt	40500
tgtgccaac ttgagctaca agctctttat ccggccctga ggtctccgcc tgggctctgg	40560
gagagcagca gtggctgtttt ctggcccttc actgtcgatca tgccacact tcacttgcatt	40620
tttcttcgccc ccccgccgt gtgagaatct ggtatgagga gtgggactca cgtccctct	40680
tttcttcctt ctccccccttgc ctgtcaggatgg aggacagatg tttggccctgt	40740
tttacttcttag gctcactgtg gggctccagg gagatggtga agtggccaag gagaggagct	40800

gccacctca agacggcctg tggccagtgc tgcttaaag ggagactcg agatgtttg	40860
ctgtgggtgg cgccggaaacc agcatgggaa cagcagtgc gaggccttg actcagatg	40920
cgtggcccc acggggcttc acggcgctg tggctgtgc ctccagcct tatctgtgct	40980
gcatctctc cacattcccc tgtggagctg atgtctagac agctatggaa ttaaatgctc	41040
aattaccgag taggaatttgc gccagcagag gtatacgctgc ggagcagaca gactcgagg	41100
gaggctcacg gctgagaacg ggccccacct ggctctggaa tgagctgagg ggccccatgc	41160
tcctgcagcc agtggctcct gtggggagtt gggcagtgaa ccccaaaaag gcagtttgac	41220
ctcatggaga gccataaaatc tggcctggtc accatctctg caacacatca ttccattgca	41280
aagattctg cctgtgatttgc gaattctggg tgaacgtgttgc ctggcatgt gggctgtgaga	41340
gctggaaaggc ctgttcttctt gtttagccag gctgccatg ggctgtgagg agtgcggccca	41400
tctctgagcc tcagttcca catctttaaa atggggggaa aatacagctc aactcctaag	41460
ggtggcgta aagtactttgc taccctgcca ggcaaaaggctt cattcccttc acagaaatgc	41520
aaggtttaca atgtgagacc cctccctact tcgcccgtatg tgtccgttg ctttttctg	41580
tcttagggtt gccctacatg agcttaggaaa tgtctgagtg aataaaaaacg taaacgagat	41640
gatcactgggt ggtggccattt ggtgcagecctt tgccctaaat ggccactacg tagccacatt	41700
ttctcgctg tttcaggttgg aggactgggtt cctggggaga ctccctgggt tcacattatg	41760
ggtgtctatc ttgtcgaagc ccatatggtc acccaagtgt gactgaacca tggggtgctc	41820
tggggccccat tttggcagc aggcagcatc ccctggaggc ctggccctcc ccaggagcat	41880
ggagagcagt gcccatggac aacgcgtctg cagcctccat ctccctctcc ctgccccggg	41940
ggctcccccg ccccagccctc gcagttctc caaaagtgtt tgtctcttg ccgcattctc	42000
tggccctgag ctcagatgggtt ggaaaagaag agctggaaagg agagttgcct ttcggctgt	42060
ctgcctctg aggtctctg agacatacag gctggccctg cctcccttc taggaggcgc	42120
cgtgggtgg taaggatagg ggataagtgc gatgtgaatg aggtcacca cagcaagccc	42180
tgactcataa cttttgcgtt ggtttcaat gtgtgggtgaa gcaggcgct gctggggcccc	42240
cttcctgagt tgagcttgcgtt ctccctgcctc ctgtctgtct ctttaggcag ccaggctacc	42300
ctgctccagc aacctgtgcc accccgtccc ttacactgtc ccaagcccag ccccgaaaggc	42360
ctcaaaggcc tggccttcca gccagtcag ggcctgaagg gatggcagtg tccctgggtgg	42420
acccccccca gcatggcgta ggcacatcc cagccctgcc tcctgccccg cctgcacgccc	42480
atgaatgctg aagtcatgcc tggcagggc tgctggcccg ggcccagagt aaacaggctg	42540

cgctgagctt gctgggtgc tgctggatgc tcatgagctt gaggagtgt ggaagtcgt	42600
gtggggccga gttagggatgc tgcaggcctg catctcccc cagctccct gcacgctcca	42660
gcctcaggca accccacagg gaaagggtca cccactgtca gggcagacct ttaccatggc	42720
tgggtgacat gggctggctg tgggaagggt gttgggttt cccctgttg gatttgacata	42780
ggcccagatg ctacagcaa aactaacacc tagatgtgc ttataggagc cagcggtaa	42840
tcaaagagct gttcagatct tcatttgcgt cgtttcaca gtggaccatt gaggtagctg	42900
tatgttagtc ccatttcca gatggaaaa ctgaggacct gagtggtcgt aagctcaggc	42960
ccctatctaa atcacacagc ctggcccccag gtctatgctc ttgaccatgg acagtgtct	43020
cctggccctc ttgttatctg tcatctgagg gaccccttc ctcctcagtc ttgtatagtc	43080
agtttaggt cttagactct ttcttcacat cccttcttc ttccgggagc tcttcaccc	43140
agcaccttcc ttatcttagta tttgttgggg gatatttgt gcatgtgt ggcgtgtta	43200
gtggatgaga gagtctgttt ttccgggttc agcccccagg ttcaatccct gctctgtctc	43260
aagtccacca gactcttggaa ggctcagttt cctcatctgt taaatggca tgggtgtcac	43320
ctcacctcat cagctgggtt ctgctccatc cctgggtggag gagatggctc aagtaacccc	43380
ttggttccac ctgccccacc ccactggtcc cctggcttt tctttttga gatagacaaa	43440
cgtgaggctc tggatttgcg gttccacga gggctgggtt ggctgtctgc tttctgggtc	43500
tggccatgt ttccaggc agctgctcgt tctaagtgaa caaaggctga aggaactcag	43560
gagggttgct cggctccgag gatggcagag agggaaagggt tgccgatgcc ttccctgata	43620
gagctgggaa ggccttctg tggttccccc cagctccttg gcttgggtga ccctggagct	43680
gactctgtt ccattttgtt gtgcagagtt gtttgggtct cctggctctg cctggcctt	43740
gtgggccact ggagatcagg gcttctggag ttggccaatt agccggcca gcccaggag	43800
cacaggtgtc tcatggaggg cttttcagg agaggagaga tggccgcct gttgggttt	43860
gctgtcttgg gtcctggagg cttgtgtc cccatgctcc atccatgccc ttgaccaatg	43920
tggccctgtt ctcagcatag gcatgcacct gagtcagtgc aattccctgt ccacagagca	43980
ccccaaatat tccaggcctc aggtgggtg tgcacatgtat gagccggca ggttcacca	44040
cctgttagttt gggatccttc cggggcttg gttctcgaag gctgccccag gcagtcacac	44100
cccaaaccct aaattcatgt tgcatttc tgcattttgg cctcaaggtt tcagagttag	44160
tctgtgtgtca tagttcaag atgtgtatgag accccgactt ggcctccagt tccctcccc	44220
cggtttcctt ggcgtgtgtg cggcttcagt ggtcactggc tccacacag cttgtatgt	44280
gtggattacg ggtggggagg aagtccggtc ctgcctgcag caaagggtat ttgtcgtga	44340
gctcagttcc ccatcgggcc tgggtttcc aaatggcccg gcactgtccc tgcttggtt	44400

tccatgatat ctgtgcctt acccatttg ttaaattaaa caaattcagc aatgccagcc	44460
atttgtggttt cagggttaagt tgctgtcct gctgctggc cgctcctcag agctgcggcc	44520
gggagagttc gtggtcgcca tcggaagccc gtttccctt caaaacacag tcaccaccgg	44580
gatcgtagc accacccagc gaggcggcaa agagctgggg ctccgaaact cagacatgga	44640
ctacatccag accgacgcca tcatcaacgt gagcctctgt ccctctgcgg gtggggcttg	44700
ggcagggtt ttgccagagg agaggagtca gcatcggtct ctgacttcct tgttagtctgg	44760
gtgaaaggat ggaactagac caagccatgt ggatcctagt gccagcagca cgacagggt	44820
cacacggcgg ggacagtgac actggagcag gtggacagcc agcctccctc caggaggaag	44880
aagtgtgtt ggtgcttta ggtgtattgc agtggcttc tggcttcag agagaaaatc	44940
tccccattt cggcacctct aaaacttct gaaaattgtt aaggtcattt tttccagca	45000
aaatattagg ttaatggaa tgaatctcag agaagaatca tgccccacac tgttagacacc	45060
atgctcagga gacggccagg cagggacata gattggacca cgttatgaca caattttaaa	45120
ccttccatt tctgttaat tgcagtatgg aaactcggga ggcccgtag taaacctgg	45180
aacgtatccc aaacgttatg tcgtttgtt ttatttatgt acacactgtt tttttttgt	45240
tttgggggg gatgttaggg gtctttcaa acataaggctt gccaaagcgt gttatcaagt	45300
ttctttaaa ttagctctgt gaatgtactg catgcttgca aatgacccta tggatcttt	45360
ctggaaagag taaggcagc tggaggtgag gtttgaaat gttatgccag agagcacact	45420
tgtgtctcag agttacaggt aaacacagtg aaattcaggg ccaatgcagg agtaaggta	45480
aggtcaccaa aagtgcggc cggtaactga aagagcctcc tccaaattaa atctccctgg	45540
ctgctgaagg agctggctgg gtcatacac actttcttt ggccaggaat cctcccttaa	45600
ggccctggctg gaatgaggag gagttaccca cccacaaaga tatcatattaa gtctaccctt	45660
aaatacttga gcagaaaaag tgaagccta gaacatagac catcagcgct agagggcagc	45720
tccggggccg ttcatagagg gcagctccgg ggccattttgt agggccgtc ttttagtaagg	45780
ccttggcatc agttactgac atcccagcac tcgtggaaag tgccacacgg gcgatgtatc	45840
cccgcttggc agttttccct tcccaacgaga gggcagctg tgctccacgc tctccctcc	45900
gcctcccccg cagcacccctg gggatggagt ggagacggct ttgcggtaa tgaagcatga	45960
cagccctaag ctctagggtt gttcccccctc aagttagcagc agtcatctt agatcattag	46020
aaatgagaga agcaggaagg tgttaggcgc caccttagagg actctgagcc tttggaaacg	46080
tattccctgt gaaacaggag caaataatat cgtgcatttt gaaactatct gtgcattaccg	46140
cgaggtgagc acccagtggc gacctggagt gtgtgcgatt cttccacage tgccgtggc	46200
ctacgctgcc tgggtgtcct gatgcctctc tccctgcctt cccggggatc ccctccatgc	46260

agctccccgc ttcaatctct gaaatagctc agtgacttct ttcatgcaca ttctctttgg	46320
gggtgtacct gccggttaagc cttcacgatt cagcaagccg tgtccttctt gccttcagg	46380
acggtaagt gattgaatt aacacttga aagtgcacgc tggaaatctcc tttgcaatcc	46440
catctgataa gattaaaaag tttctcaccg agtcccattga ccgcacaggcc aaaggtaggc	46500
aaggcccaca tagccccggg gactccggag attcggcctg aagctcaact gccccttggg	46560
aattgggaa gggaaaagtg gcagcccta agactagcca agccgtttc gatccagaag	46620
tgaacaggaa tgcacattac taaatccctg gttagaaggc acagacattt cgccattttt	46680
gtcctccgat catgacaatg tcacttgagt cagtctaata tgtaccagac acgatcttag	46740
gtgatttctg tccatttattt cactttattt atgtatgtt cttatttctt ttgcctatc	46800
agtttagaat tactagtcctt attttgctga tgagaaaaca gtttcaggga gatcattcta	46860
caaacattta ttgcctaagt caagcaggga gcttggcagt agactgccca actggagcct	46920
ggggctccgc tgaggcctt gccgggtgtgt gtttatgttc tgtaggggaa tggttgggaa	46980
gacagtaaat aatcagacac attagatact attagtgctc ccaagaaaac agatcagggt	47040
ggctggcaag ggagtgaactg gacaggcagt tgtagagat ggtgtggcca ggaaatgcct	47100
cccaaactga ggtctgagtg aggaggagcc agcaggtagg gatgtggggg gaacactcca	47160
gaaggaaaga cagaggactc agcatagctg agtgaggcaca aggcccctgg agtggcctgg	47220
ggccggagc acagtgcacag catggaggc tctgggtgg aaagctcgcc aaggccaaagc	47280
aagcaggctc acagcgggcc atggtgagg gcctgggttg catcctaacc gcatttaaga	47340
acagggaaat tcatgatctg attgatgtca ctgaaaggac actctgatgg ttggggggag	47400
tctgctggag gagttgctgg aagttgggaa ccggagaagg agctctccca gtcatctggaa	47460
tgagacacgc tggggctca gacaagggtg gtggcagtgg aggtggaca gaggggtcac	47520
attccaggta tacatgggg tagcgcaagc ctgggaagg gccagctgtc aggatgaggc	47580
catgaggaat tgaggatcat gcccaggat ctgaccatata actgaacgt gagactttcc	47640
tgaggtcccc cagagggggag gggtccaaac caggattcgaa gcccacacct ccgtgtgccc	47700
ttctgtggcc ctctctgcaa cctggggat tggggccca gcccctggt tccccagcat	47760
acccaccaac tggctgacc ttctgccgtc ccttttgtt ctcaccaggaa aaagccatca	47820
ccaagaagaa gtatattgtt atccgaatga tgtcactcac gtccagggtgg gcaaacagga	47880
tgcgtgtgtg tgtcttaat ttaataaac ctgaacttca gaaggtgctc acggcaccc	47940
ctgaaagaga aagcttatgc agccttaaga catctcagg tctgcttata atgaagttagc	48000

atcagggaaag aggacagggtc atcagccgtg gccccttgt ttggtttat cctgtgttc	48060
tgcattctga gctggtttc ttcattggcg gctggccctc cagttagaa ggttctgcc	48120
tcctcttga aggcaggcct gagcagtgcg tgtgtggtg ggctgttgat tcattctggc	48180
tcatgttttc ctiaaaaaat attctgtiga aacccacatt ccaggaggc cccaagcccc	48240
tcccacagct ctaggcactc tgcttcatt gctctgctc gggcagctc gtggccgtg	48300
gctgcaggaa tgccaggca ggcccagtgc agggaaatgtg atgactgtatg tgctgtttt	48360
ccccgagctg gtgaaactgc ggcctgtggt tggcaggctc acggcatcct ggtgtttaa	48420
cctggatgaa aaattcttgt gtaatctcgat gaggccgtt agtataact caactggcgt	48480
ggctgaaact gtcagaggtt aagtagggaa agactagaat atactaacat gtagattaat	48540
gtgttcatta ctatgtgaa ttaatgattt actcaactgtt aaagtattaa tatattttga	48600
tacacattat gaatgtatgtt cccttcttc gcactccaga agatggagcc acttgtcaag	48660
gttaaagtgt ctccctagtt gtttgcctt ggaactagaa ggtggaggaa aagatgggag	48720
gcccttggcg cccagctccc tgggttcctg ttccagctc gataacttcct gcctgtgac	48780
cttggaaacg atatgaccctc ttagtgcctc agttccctcc tcttcaggat gggatgaca	48840
gcgcagggtgc ttctgggtt agcggtgatc accagccaca gtgatgccag tcactatcta	48900
ggccgggtgc ttactgggg tgacctatc tgatctcac aactcatatt gtagggtact	48960
gttattatcc ccgttcgca ggtgaggaaa tgaaggcaca gagaggtaa gcaaccgtct	49020
ggggcacgc agcttagcaaa tagcagagct agggctacaa accaggccaa ccactatact	49080
ttacggactc cttatgtata gctactgtt attaagaaat aataacaatg atgatggctg	49140
cgcatgtgt gtcacacact gtaatccctc cactttgggaa ggctgaggcg ggcagatcag	49200
ttgaggccag gagttggaga tcagcctggc caatttgta aaccctgtct ctactaaaaaa	49260
tatgaaaaat ttagctgggc ttgggtggcag gcacccgtaa tctcagctac tcgggtggct	49320
gaggcaggag aattgttgc acccaggaaa tagagggtgc agtgaactga gatgtgtccaa	49380
ttgcactcca gcctgggtga tagagcaaga ctctgtctca aaaaaaaaaaaa aaaagaaaaag	49440
aaaagaaaaag aaataataat aatgtatgaaa gcactttct tgctgttacc aagtaaatct	49500
ttgactctgg tagagaggca attttaaaat aggatcagaa ctctggagg aattttacat	49560
tagacccagg gagaagaagg gaactggtgc gagcttgagt tttgcctggg gaaggactgg	49620
tgtctttca cactaacacg ggtgtttt ctctggagca gcaaaggccaa agagctgaag	49680
gaccggcacc gggacttccc agacgtgatc tcaggaggcgt atatcattga agtaattcct	49740
gatacccccag cagaagcgtg agttagagtc attttccctt attttccctt ttccataat	49800
tcttggctt cctgttaggg tagcaggaag agggagcgt gttcctttt tactggctca	49860

gatgacagtgttgatccttgcacagatgtggtcggacgttgcgttcattcctgctggcca	49920
ggccttctgacctggctcggttggactcatccataggagggtgcctctgtttcaaa	49980
agtccctgtccactaggaccctccagatggacagagcaatgcagactataatgagtc	50040
tctggctggccagagaggggtttagggaa cagtgtcccc aagccctcacgtggtgtcc	50100

tgttcttaggc ttccgggaccc ttctccctc ggagtcctcc agattgtctc tgacagtttg	50160
gcccatacct gtcaacacct ccagaaaaat aacccaagtg atatcaaagt aacatgacaa	50220
gaagtagctc aaccatccat cagggttgt tacctgtatt ggaatatcca gaaaaaagtg	50280
ctagaccagg ggccagcaat tgtgcctgg ggctggatct ggcccactgc ctgctttat	50340
atggagctgt ggactaagaa taattttgc attttatttc tattttact tatttttaa	50400
atttttattt ttcataggtt ttgggggaac aggttgtatt tggttacatg aataagttct	50460
ttggtgttga ttgttgat ttttgtgcac ccatcaccca agcagttatac actgaaccca	50520

atttgtagtc ttttatccct caccctgtc ccagctttc ccattgagtc cccagagtcc	50580
atgtataat tcttatgcct ttgtatcctc atagtttagc tcccacttat gagtgagaac	50640
attnaaatag ttgaaaaaat cctgaaataa gaatagcatt ttgtgacttg ttatatttgt	50700
atgcaattca aatttcagcg tccactgaaa tttggtttat gacatcttg gtggctttg	50760
tgctggagca gccgaggtaa gtagctcaa cagagaccat atatacggca aagcctaaaa	50820
tatttcctat ggacctctt acagaaaaag tttgcagacc cttatgcgg cccatatgaa	50880
ggaccatgac agcgttttga cgctgaccta tataagagct acagttatag tggcaaccac	50940

aacaccttgcat	aagtatccag	tctaccaatg	gtttattttt	tatTTTatta	ttattttttt	51420
ttgagatgga	atctcactct	gttggccagg	ctggagtgca	gtggcaaaat	cttggcttac	51480
tgcaaccctcc	accccttggg	ttcaagtcaa	tctcttcgcct	cagcccttga	gttagctggga	51540
ttacagggtgc	ccaccaccaa	acctggctct	tttgttttgt	aatttttagta	gaaccaggc	51600
tttgcctatgt	tggccaggct	ggtgttgaac	tcctgacctc	aggtcatcca	cctgcctcag	51660
cctcccaaag	tgcttaggatt	acaggcatga	gccactgtgc	ccggcccaact	gatggtttg	51720

attattctaa gttcaccacc atccaatctt gtttgccttg ggcttttagg ttctaaactg 51780

tgcctctgtc catgtaaagt cagatcagga ggaatggaga catgaaacat tgctattgt 51840  
 tttccctttg tttgcagtgt gtggctcaa ggaaaacgac gtcatatatca gtatcatgg 51900  
 acagtcggtg gtctccgcca atgacgtcag cgatgtcatt aaaaggaaaa gcaccctgaa 51960  
 catgggtc cgttagggta acgaagacat catgatcaca gtgattcccg aagaaattga 52020  
 cccataggca gaggcatgag ctggacttca tgttccctc aaagactctc ccgtggatga 52080  
 cggatgagga ctctggctg ctggaatagg acactcaaga ctttgaccg ccattttgtt 52140  
 tgttcagtgg agactccctg gccaacagaa tccttcttga tagttgcag gcaaaacaaa 52200

tgtaatgctg cagatccgca ggcagaagct ctgccttct gtatcctatg tatgcagtgt 52260  
 gcttttctt gccagcttgg tccattcttgc ctttagacagc cagcatttgt ctccctt 52320  
 aactgagtca tcatctttaga ccaactaatg cagtcgatac aatgcgtaga tagaagaagc 52380  
 cccacgggag ccgggatggg acggggcgcg tttgtctt tctccaagtc agcacccaaa 52440  
 ggtcaatgca cagagacccc gggtggtga acactggctt ctgaaatggc cagagttgac 52500  
 tcttttagga atctcttgg aactggagc acgatgactc tgagtttgag ctattaaagt 52560  
 acttcttaca cattg 52575

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 5

agttaaagga ggagacaaat 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 6

tcagttaaag gaggagacaa 20

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<

400> 7

ctcagttaaa ggaggagaca

20

<210> 8

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 8

ctcagttaaa ggaggagac

19

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 9

actcagttaa aggaggagac

20

<210> 10

<211> 19

<212>

> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 10

actcagttaa aggaggaga

19

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 11

actcagttaa aggaggag

18

<210> 12

<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 12  
gatgactcag ttaaggagg 20

<210> 13  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 13  
atgatgactc agttaagga 20

<210> 14  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 14  
tgtatgactca gttaaagg 18

<210> 15  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 15  
gatgatgact cagttaaagg 20

<210> 16  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 16

gatgtact cagttaaag	19
<210> 17	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 17	
 tatcgactgc attagttgg	19
<210> 18	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 18	
 gtatcgactg cattagttgg	20
<210> 19	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 19	
 tcgactgcat tagttg	16
<210> 20	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 20	
 tcgactgcat tagttg	16
<210> 21	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 21  
tcgactgcat tagttg 16  
<210> 22  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 22  
tatcgactgc attagttg 18  
<210> 23  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 23  
gtatcgactg cattagttg 19  
<210> 24  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 24  
tgtatcgact gcattagttg 20  
<210> 25  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 25  
atcgactgca ttatgtt 16  
<210> 26  
<211> 16

<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 26	
atcgactgca ttagtt	16
<210> 27	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 27	
atcgactgca ttagtt	16
<210> 28	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 28	
tatcgactgc attagtt	17
<210> 29	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 29	
gtatcgactg cattagtt	18
<210> 30	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 30	
tgtatcgact gcattagtt	19
<210> 31	

<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 31  
ttgtatcgac tgcatggtt  
20  
<210> 32  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 32  
tatcgactgc attagt  
16  
<210> 33  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 33  
tatcgactgc attagt  
16  
<210> 34  
<211> 17

<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 34  
gtatcgactg cattagt  
17  
<210> 35

<211> 18  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 35

tgtatcgact gcattag	18
<210> 36	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 36	
gtatcgactg cattag	16
<210> 37	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 37	
gtatcgactg cattag	16
<210> 38	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 38	
gtatcgactg cattag	16
<210> 39	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 39	
tgtatcgact gcattag	17
<210> 40	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 40

tgtatcgac tgcatag 18

<210> 41  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 41

attgtatcga ctgcattag 19

<210> 42  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 42

tgtatcgact gcatta 16

<210> 43  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 43

tgtatcgact gcatta 16

<210> 44  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 44

attgtatcga ctgcattta 18

<210> 45  
<211> 16

<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 45  
ttgtatcgac tgcatt 16  
<210> 46  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 46  
ttgtatcgac tgcatt 16  
<210> 47  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 47  
attgtatcga ctgcat 16  
<210> 48  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 48  
attgtatcga ctgcat 16  
<210> 49  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 49  
attgtatcga ctgcat 16  
<210> 50

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 50

acgcattgtatcgact

16

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 51

acgcattgtatcgact

16

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 52

tacgcattgtatcgac

16

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 53

tacgcattgtatcgac

16

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 54

ctacgcattg tatcgac	17
<210> 55	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 55	
tctacgcatt gtatcgac	18
<210> 56	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 56	
atctacgcat tgtatcgac	19
<210> 57	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 57	
tatctacgca ttgtatcgac	20
<210> 58	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 58	
ctacgcattg tatcga	16
<210> 59	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 59

tacgcattg tatcga

16

<210> 60

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 60

tatctacgca ttgtatcga

19

<210> 61

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 61

tctacgcatt gtatcg

16

<210> 62

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 62

tctacgcatt gtatcg

16

<210> 63

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 63

tctacgcatt gtatcg

16

<210> 64

<211> 17

<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 64	
atctacgcat tgtatcg	17
<210> 65	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 65	
tatctacgca ttgtatcg	18
<210> 66	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 66	
tctatctacg cattgtatcg	20
<210> 67	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 67	
atctacgcat tgtatc	16
<210> 68	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 68	
atctacgcat tgtatc	16

<210> 69	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 69	
tatctacgca ttgtatc	17
<210> 70	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 70	
ctatctacgc attgtatc	18
<210> 71	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 71	
tctatctacg cattgtatc	19
<210> 72	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 72	
ttctatctac gcattgtatc	20
<210> 73	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 73	

tatctacgca ttgtat	16
<210> 74	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 74	
tatctacgca ttgtat	16
<210> 75	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 75	
ctatctacgc attgtat	17
<210> 76	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 76	
tctatctacg cattgtat	18
<210> 77	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 77	
ttctatctac gcattgtat	19
<210> 78	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 78

ctatctacgc attgt a

16

<210> 79

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 79

ctatctacgc attgt a

16

<210> 80

<211> 17

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 80

tctatctacg cattgt a

17

<210> 81

<211> 18

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 81

ttctatctac gcattgt a

18

<210> 82

<211> 17

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 82

ttctatctac gcattgt

17

<210> 83

<211> 19

<212> DNA  
 <213> artificial  
 <220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
 <400> 83

tcttctatct acgcattgt 19

<210> 84

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 84

ttcttctatc tacgcattgt 20

<210> 85

<211> 19

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 85

ttcttctatc tacgcattg 19

<210> 86

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 86

ttcttatctac gcattg 16

<210> 87

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 87

tttcttatcta cgcat 16

<210>	88	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif		
<400>	88	
tcttctatct acgcatt		17
<210>	89	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif		
<400>	89	
ttcttctatc tacgcatt		18
<210>	90	
<211>	16	
<212> DNA		
<213>	artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif		
<400>	90	
tcttctatct acgcat		16
<210>	91	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif		
<400>	91	
ttcttctatc tacgcatt		17
<210>	92	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif		
<400>	92	

cttcttctat ctacgcat

18

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 93

ttcttctatc tacgca

16

&lt;210&gt; 94

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 94

cttcttctat ctacgca

17

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 95

gcttcttcta tctacgca

18

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Oligonucleotide nucleobase sequence motif

&lt;400&gt; 96

cttcttctat ctacgc

16

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 97	
gcttcttcta tctacg	16
<210> 98	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 98	
cgtggggctt cttcta	16
<210> 99	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 99	
tgacttggag aaaagcacaa	20
<210> 100	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 100	
ctgacttgga gaaaagcac	19
<210> 101	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 101	
agagtcatcg tgctcc	16
<210> 102	
<211> 20	

<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 102	
aagtacttta atagctcaa	20
<210> 103	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 103	
aagtacttta atagctcaa	19
<210> 104	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 104	
gaagtagttt aatagctcaa	20
<210> 105	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 105	
tactttaata gctcaa	16
<210> 106	
<211>	
> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 106	
aagtacttta atagctca	18

<210> 107  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 107  
gaagtacttt aatagctca  
<210> 108  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 108

agaagtactt taatagctc 19

<210> 109  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 109

aagaagtact ttaatagctc 20

<210> 110  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
<400> 110

gaagtacttt aatagct 17

<210> 111  
<211> 20  
<212>  
> DNA  
<213> artificial  
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400>	111	
taagaagtac ttatagct		20
<210>	112	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	artificial	
<220><223>	Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400>	112	
gcaatgtgta agaagt		16
<210>	113	
<211>	275	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	113	
gacagtcagc atttgtctcc tccttaact gagtcatcat ctttagtccaa ctaatgcagt		60
cgataacaatg ctagataga agaagccccca cgggagccag gatggactg gtcgtgttg		120
tgccttcctc caagtcagca cccaaaggta aatgcacaga gacccgggt gggtgagcgc		180
tggcttcata aacggccgaa gttgccttt ttaggaatct ctttggatt gggagcacga		240
tgactctgag tttagctat taaagtactt cttac		275
<210>	114	
<211>	282	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	114	
gacagtcagc atttgtctcc tccttaact gagtcatcat ctttagtccaa ctaatgcagt		60
cgataacaatg ctagataga agaagccccca cgggagccag gatggactg gtcgtgttg		120
tgccttcctc caagtcagca cccaaaggta aatgcacaga gacccgggt gggtgagcgc		180
tggcttcata aacggccgaa gttgccttt ttaggaatct ctttggatt gggagcacga		240
tgactctgag tttagctat taaagtactt cttacacatt gc		282
<210>	115	
<211>	266	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	

<400> 115

gacagtgcgc atttgtctcc tcctttaact gagtcatcat ctttagtccaa ctaatgcagt	60
cgtatacaatg cgtagataga agaagccccca cgggagccag gatgggactg gtcgtgttg	120
tgctttctc caagtcagca cccaaaggta aatgcacaga gaccccggtt gggtgagcgc	180
tggcttctca aacggccgaa gttgccttt ttaggaatct ctttggattt gggagcacga	240
tgactctgag tttagcttat taaagt	266

<210> 116

<211> 235

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

caactaatgc agtcgataca atgcgttagat agaagaagcc ccacgggagc caggatggga	60
ctggtcgtgt ttgtgtttt ctccaagtca gcacccaaag gtcaatgcac agagaccccg	120
ggtgggtgag cgctggcttc tcaaacggcc gaagttgcct cttttaggaa tctctttgga	180
attgggagca cgatgactct gagtttgagc tattaaagta ctcttacac attgc	235

<210> 117

<211> 229

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

caactaatgc agtcgataca atgcgttagat agaagaagcc ccacgggagc caggatggga	60
ctggtcgtgt ttgtgtttt ctccaagtca gcacccaaag gtcaatgcac agagaccccg	120
ggtgggtgag cgctggcttc tcaaacggcc gaagttgcct cttttaggaa tctctttgga	180
attgggagca cgatgactct gagtttgagc tattaaagtt acttcttac	229

<210> 118

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 118

cttcttctat ctacgcattt	20

<210> 119

<211> 275

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;400&gt; 119

gtaagaagta cttaatagc tcaaactcg agtcatcg	60
cgtttgaga agccagcg	
caccacccg gggctctgt	120
gcattgacct ttgggtgctg acttggagaa aagcacaaac acgaccagtc	180
ccatcctggc	
tcccgtgggg ctcttctat ctacgcattg tatcgactgc attagttgga ctaagatgat	240
gactcagtta aaggaggaga caaatgctga ctgtc	275

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 282

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;400&gt; 120

gcaatgtgta agaagtactt taatagctca aactcagagt catcg	60
tgctc ccaattccaa	
agagattcct aaaagaggca acttcggccg tttgagaagc cagcg	120
ctac ctcac ccacccgggg	
tctctgtgca ttgaccttg ggtgctgact tggagaaaag cacaacacg accagtccca	180
tcctggctcc cgtgggctt ctctatcta cgcatgtat cgactgcatt agttggacta	240
agatgatgac tcagttaaag gaggagacaa atgctgactg tc	282

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 266

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;400&gt; 121

acttaatag ctcaaactca gagtc	60
atcg gctccaaatt ccaaagagat tcctaaaaga	

ggcaacttcg gccgtttag aagccagcgc tcacccaccc gggctctgt tgcat	120
tgacc	
tttgggtgct gacttggaga aaagcacaaa cacgaccagt cccatcctgg ctccgtgg	180
gcttcttcta tctacgcatt gtatcgactg cattagttgg actaagatga tgactcagtt	240
aaaggaggag acaaatgctg actgtc	266

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 235

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;400&gt; 122

gcaatgtgta agaagtactt taatagctca aactcagagt catcgtgctc ccaattccaa	60
agagattcct aaaagaggca acttcggccg tttgagaagc cagcgctcac ccaccgggg	120
tctctgtgca ttgaccttg ggtgctgact tggagaaaag cacaacacg accagtccca	180
tcctggctcc cgtggggctt ctttatcta cgcatgtat cgactgcatt agttg	235
<210> 123	
<211> 229	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 123	
gtaagaagta acttaatag ctcaaactca gagtcatgt gctcccaatt ccaaagagat	60
tcctaaaaga gccaacctcg gccgttgag aagccagcgc tcacccaccc ggggtctctg	120
tgcattgacc tttgggtgct gacttggaga aaagcacaaa cacgaccagt cccatcctgg	180
ctcccggtgg gcttcttcta tctacgcatt gtatcgactg cattagttg	229
<210> 124	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 124	
atttgtctcc tccttaact	20
<210> 125	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 125	
ttgtctctc cttaactga	20
<210> 126	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 126	
tgtctctcc tttaactgag	20
<210> 127	
<211> 19	

<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400>	
> 127	
gtctccctcct ttaactgag	19
<210> 128	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 128	
gtctccctcct ttaactgagt	20
<210> 129	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 129	
tctccctcctt taactgagt	19
<210> 130	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 130	
cctccctttt aactgagt	18
<210> 131	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 131	
cctcccttaa ctgagtcata	20
<210> 132	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 132	

tccttaact gagtcatcat	20
<210> 133	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 133	
ccttaactg agtcatca	18
<210> 134	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400>	
> 134	
ccttaactg agtcatcatc	20
<210> 135	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 135	
ctttaactga gtcatcatc	19
<210> 136	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 136	
ccaactaatg cagtgcata	19
<210> 137	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 137	
ccaactaatg cagtgcatac	20
<210> 138	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 138	
caactaatgc agt cga	16
<210> 139	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 139	
caactaatgc agt cga	16
<210> 140	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 140	
caactaatgc agt cga	16
<210> 141	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400>	
> 141	
caactaatgc agt cgata	18
<210> 142	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 142	
caactaatgc agt cgatac	19
<210> 143	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 143	
caactaatgc agt cgataca	20

<210> 144	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 144	
aactaatgca gtcgat	16
<210> 145	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 145	
aactaatgca gtcgat	16
<210> 146	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 146	
aactaatgca gtcgat	16
<210> 147	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 147	
aactaatgca gtcgata	17
<210> 148	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400>	
> 148	
aactaatgca gtcgatac	18
<210> 149	
<211> 19	
<212> DNA	

<213> Homo Sapiens	
<400> 149	
aactaatgca gtcgataca	19
<210> 150	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 150	
aactaatgca gtcgatacaa	20
<210> 151	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 151	
actaatgcag tcgata	16
<210> 152	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 152	
actaatgcag tcgata	16
<210> 153	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 153	
actaatgcag tcgatac	17
<210> 154	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 154	
actaatgcag tcgataca	18
<210> 155	

<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400>	
> 155	
ctaatgcagt cgatac	16
<210> 156	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 156	
ctaatgcagt cgatac	16
<210> 157	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 157	
ctaatgcagt cgatac	16
<210> 158	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 158	
ctaatgcagt cgataca	17
<210> 159	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 159	
ctaatgcagt cgatacaa	18
<210> 160	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	

<400> 160	
ctaatgcagt cgatacaat	19
<210> 161	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 161	
taatgcagtc gataca	16
<210> 162	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 162	
taatgcagtc gataca	16
<210> 163	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 163	
taatgcagtc gatacaat	18
<210> 164	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 164	
aatgcagtcg atacaa	16
<210> 165	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 165	
aatgcagtcg atacaa	16
<210> 166	

<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 166	
atgcagt cga tacaat	16
<210> 167	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 167	
atgcagt cga tacaat	16
<210> 168	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 168	
atgcagt cga tacaat	16
<210> 169	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 169	
agt cgataca atgcgt	16
<210> 170	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
agt cgataca atgcgt	16
<210> 171	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 171	

gtcgatacaa tgcgta	16
<210> 172	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 172	
gtcgatacaa tgcgta	16
<210> 173	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 173	
gtcgatacaa tgcgtag	17
<210> 174	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 174	
gtcgatacaa tgcgtaga	18
<210> 175	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 175	
gtcgatacaa tgcgtagat	19
<210> 176	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 176	
gtcgatacaa tgcgtagata	20
<210> 177	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 177	
tcgatacaat gcgtag	16
<210> 178	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 178	
tcgatacaat gcgtag	16
<210> 179	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 179	
tcgatacaat gcgtagata	19
<210> 180	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 180	
cgtataaatg cgtaga	16
<210> 181	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 181	
cgtataaatg cgtaga	16
<210> 182	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 182	
cgtataaatg cgtaga	16

<210> 183	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 183	
cgatacaatg cgtagat	17
<210> 184	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 184	
cgatacaatg cgtagata	18
<210> 185	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 185	
cgatacaatg ctagataga	20
<210> 186	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 186	
gatacaatgc gtatgc	16
<210> 187	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 187	
gatacaatgc gtatgc	16
<210> 188	
<211> 17	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 188	
gatacaatgc gtagata	17
<210> 189	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 189	
gatacaatgc gtatagatag	18
<210> 190	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 190	
gatacaatgc gtatagataga	19
<210> 191	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 191	
gatacaatgc gtatagatagaa	20
<210> 192	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 192	
atacaatgct tagata	16
<210> 193	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 193	
atacaatgct tagata	16

<210>	194	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	194	
atacaatgcg tagatag		17
<210>	195	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	195	
atacaatgcg tagataga		18
<210>	196	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	196	
atacaatgcg tagatagaa		19
<210>	197	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>		
> 197		
tacaatgcgt agatag		16
<210>	198	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	198	
tacaatgcgt agatag		16
<210>	199	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	

<400> 199	
tacaatgcgt agataga	17
<210> 200	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 200	
tacaatgcgt agatagaa	18
<210> 201	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 201	
acaatgcgt a gatagaa	17
<210> 202	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 202	
acaatgcgt a gatagaaga	19
<210> 203	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 203	
acaatgcgt a gatagaagaa	20
<210> 204	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 204	
caatgcgtag atagaagaa	19
<210> 205	

<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 205	
caatgcgtag atagaa	16
<210> 206	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 206	
aatgcgtaga tagaag	16
<210> 207	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 207	
aatgcgtaga tagaaga	17
<210> 208	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 208	
aatgcgtaga tagaagaa	18
<210> 209	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 209	
atgcgtagat agaaga	16
<210> 210	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 210	

atgcgttagat agaagaa	17
<210> 211	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 211	
atgcgttagat agaagaag	18
<210> 212	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 212	
tgcgttagata gaagaa	16
<210> 213	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 213	
tgcgttagata gaagaag	17
<210> 214	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 214	
tgcgttagata gaagaagc	18
<210> 215	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 215	
gcgttagatag aagaag	16
<210> 216	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 216	
cgtagataga agaagg	16
<210> 217	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 217	
tagaagaagg cccacg	16
<210> 218	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
<400> 218	
tttgtgtttt ctccaagtca	20
<210> 219	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 219	
tgcttttc ccaagttag	19
<210> 220	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 220	
ggagcacat gactct	16
<210> 221	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 221	

ttttagctat taaagtactt 20

<210> 222  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 222

ttgagctatt aaagtactt 19

<210> 223  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 223

ttgagctatt aaagtacttc 20

<210> 224  
<211> 16  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 224

ttgagctatt aaagta 16

<210> 225  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400>

> 225

tgagctatta aagtactt 18

<210> 226  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 226

tgagctatta aagtacttc 19

<210> 227  
<211> 19

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 227	
gagctattaa agtacttct	19
<210> 228	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 228	
gagctattaa agtacttctt	20
<210> 229	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 229	
agctattaaa gtacttc	17
<210> 230	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 230	
agctattaaa gtacttctt	20
<210> 231	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 231	
caatgcgtat atagaagaag	20