



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0015608  
(43) 공개일자 2020년02월12일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/712 (2006.01)<br/>A61K 31/7125 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C12N 15/1137 (2013.01)<br/>A61K 31/712 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7038723</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년05월30일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년12월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/064221</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/220034<br/>국제공개일자 2018년12월06일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>17173964.2 2017년06월01일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>에프. 호프만-라 로슈 아게<br/>스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124</p> <p>(72) 발명자<br/>산체스 루벤 알바레즈<br/>스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게<br/>이아콘 로베르토<br/>스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>제일특허법인(유)</p> |
|--|---|

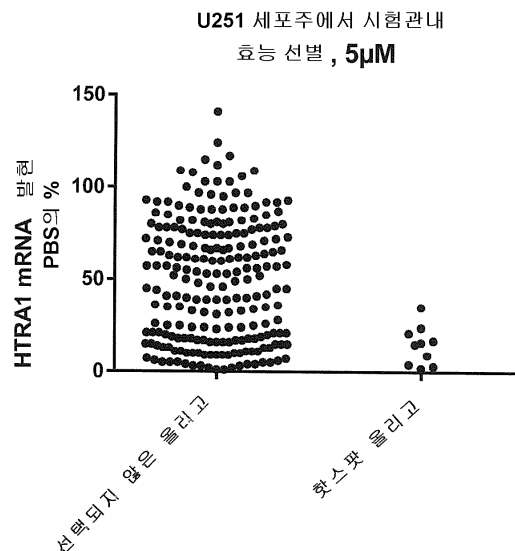
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 HTRA1 발현을 조절하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드

(57) 요약

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

대표도 - 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 페데르**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
 베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**카플러 주잔네**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
 베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**오토센 쇠렌**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
 베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**트라우스타손 신드리**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
 베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**후들부슈 하이디 뢰**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
 베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**페데르센 뢰케**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
 베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**베레라 마르코**

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
 프만-라 로슈 아게

**디에크만 안드레아스**

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
 프만-라 로슈 아게

(30) 우선권주장

17209407.0 2017년12월21일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 17209535.8 2017년12월21일  
 유럽특허청(EPO)(EP)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 식의 올리고뉴클레오타이드:



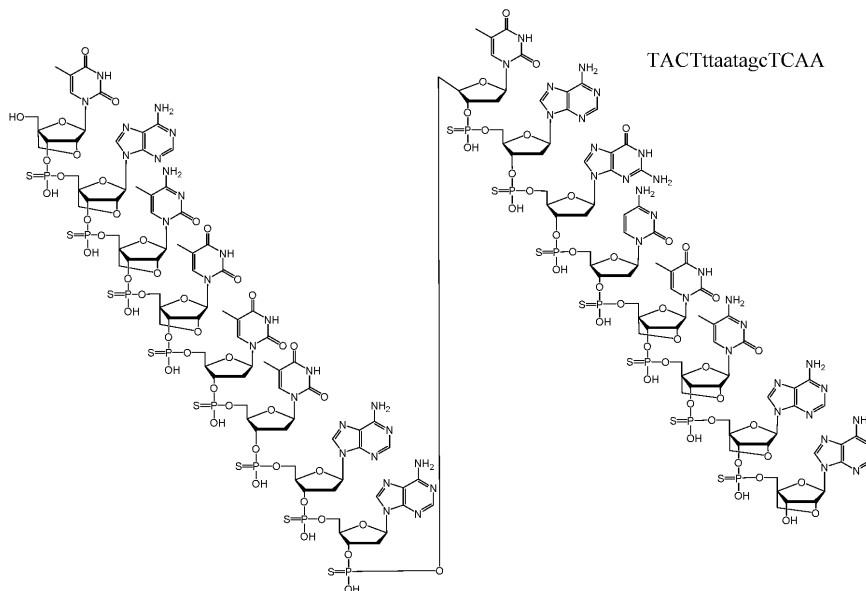
상기 식에서,

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 올리고뉴클레오타이드:



#### 청구항 3

제1항 또는 제2항의 올리고뉴클레오타이드의 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 올리고뉴클레오타이드 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성

물:

$T_s A_s^m C_s T_s t_s t_s a_s a_s t_s a_s g_s c_s T_s^m C_s A_s A$  (서열번호 86)

상기 식에서,

대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오타이드이고, 소문자는 DNA 뉴클레오타이드이고, 아래첨자 s는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기이고,  $^m C$ 는 5 메틸 사이토신 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오타이드이다.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

약학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

약학적으로 허용되는 희석제가 포스페이트 완충된 염수인, 약학 조성물.

#### 청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오타이드가 약학적으로 허용되는 염의 형태인, 약학 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

약학적으로 허용되는 염이 나트륨 염인, 약학 조성물.

#### 청구항 11

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

#### 청구항 12

약제에서 사용하기 위한 제1항 또는 제2항의 올리고뉴클레오타이드, 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 올리고뉴클레오타이드, 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

## 기술분야

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

## 배경기술

[0002] 세린 프로테아제의 인간 고온 리콰이어먼트 A(high temperature requirement A; HTRA) 패밀리는, 프로테아제 및 샤페론(chaperone)의 이중 기능을 조합함으로써 세포의 구간에서 단백질 항상성을 유지하는 데 관련되는 보편적으로 발현된 PDZ-프로테아제이다. HTRA 프로테아제는 세포의 기질의 구성, 세포 증식 및 노화에 관련된다. HTRA 활성의 조절은 뒤시엔스 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, FEES 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 $\beta$  펩티드의 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, 뒤시엔스 근육퇴행위축(문헌[Bakay et al. 2002, Neuromuscul. Disord. 12: 125-141]), 골관절염(문헌[Grau et al. 2006, JBC 281: 6124-6129]) 및 AMD(문헌[Fritsche, et al. Nat Gen 2013 45(4):433-9])에 연관된 것으로 보인다.

[0005] HTRA1 프로모터 영역의 단일 뉴클레오타이드 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[Veierkott, 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 결절된 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, 열은 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(지도모양위축(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 눈 내로의 빈번한 주사를 필요로 하고 주로 질병 진행의 지연에 초점을 맞춘다. 현재, 건성 AMD에 대한 이용가능한 치료는 없다. 따라서, 황반 변성 질환, 예컨대 습성 및 건성 AMD를 치료하는 데 효과적인 약물의 제공을 위한 충족되지 않은 의학적 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 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 본 발명은 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의해 표적화되어 효과적인 HTRA1 억제를 제공할 수 있는 인간 HTRA1 mRNA(미성숙 mRNA(미성숙 mRNA)를 포함함)에 존재하는 음성 표적 서열 모티프를 동정하였다. 또한, 본 발명은 HTRA1을 억제할 수 있는 효과적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다. HTRA1을 표적화하는 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다, 즉, 이의 HTRA1 핵산 표적에 상보성이다.

[0010] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 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 상보성인, 예컨대 완전히 상보성인 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공한다.

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

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

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

[0015] 본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 하기 서열번호 113에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함한다:

5'  
GACAGTCAGCATTTGTCTCCTCTTAAGTGAAGTCATCATCTTAGTCCAACTAATGCAGTCG  
ATACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGCCAGGATGGGACTGGTCGTGTTGTG  
CTTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCCGGGTGGGTGAGCGCTG  
GCTTCTCAAACGGCCGAAGTTGCCTCTTTAGGAATCTCTTTGGAATTGGGAGCACGATGA  
CTCTGAGTTTGAGCTATTAAAGTACTTCTTAC 3'.

[0016]

[0017] 서열번호 113의 역 보체는 서열번호 119이다:

GTAAGAAGTACTTTAATAGCTCAAAGTCAGAGTCATCGTGCTCCCAATTCCAAAGAGATTCC  
TAAAGAGGCAACTTCGGCCGTTTGAGAAGCCAGCGCTCACCCACCCGGGGTCTCTGTGC  
ATTGACCTTTGGGTGCTGACTTGGAGAAAAGCACAAACACGACAGTCCCATCCTGGCTCC  
CGTGGGGCTTCTTCTATCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTGGACTAAGATGATGACT  
CAGTTAAAGGAGGAGACAAATGCTGACTGTC.

[0018]

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

[0020] 본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 114에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의

뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함한다:

5'  
GACAGTCAGCATTTGTCTCCTCTTAACTGAGTCATCATCTTAGTCCAATAATGCAGTCG  
ATACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGCCAGGATGGGACTGGTCGTGTTTGTG  
CTTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCCGGGTGGGTGAGCGCTG  
GCTTCTCAAACGGCCGAAGTTGCCTCTTTTAGGAATCTCTTTGGAATTGGGAGCACGATGA  
CTCTGAGTTTGAGCTATTAAAGTACTTCTTACACATTGC 3'.

[0021]

서열번호 114의 역 보체는 서열번호 120이다:

GCAATGTGTAAGAAGTACTTTAATAGCTCAAACCTCAGAGTCATCGTGCTCCCAATTCCAAAG  
AGATTCTCTAAAAGAGGCAACTTCGGCCGTTTGAGAAGCCAGCGCTCACCCACCCGGGGTC  
TCTGTGCATTGACCTTTGGGTGCTGACTTGAGAAAAAGCACAAACACGACCAGTCCCATCC  
TGGCTCCCGTGGGGCTTCTTCTATCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTGGACTAAGAT  
GATGACTCAGTTAAAGGAGGAGACAAATGCTGACTGTC.

[0023]

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

[0024]

본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 115에 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함한다:

[0025]

5'  
GACAGTCAGCATTTGTCTCCTCTTAACTGAGTCATCATCTTAGTCCAATAATGCAGTCG  
ATACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGCCAGGATGGGACTGGTCGTGTTTGTG  
CTTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCCGGGTGGGTGAGCGCTG  
GCTTCTCAAACGGCCGAAGTTGCCTCTTTTAGGAATCTCTTTGGAATTGGGAGCACGATGA  
CTCTGAGTTTGAGCTATTAAAGT 3'.

[0026]

서열번호 115의 역 보체는 서열번호 121이다:

[0027]

ACTTTAATAGCTCAAACCTCAGAGTCATCGTGCTCCCAATTCCAAAGAGATTCTTAAAGAGG  
CAACTTCGGCCGTTTGAGAAGCCAGCGCTCACCCACCCGGGGTCTCTGTGCATTGACCTT  
TGGGTGCTGACTTGAGAAAAAGCACAAACACGACCAGTCCCATCCTGGCTCCCGTGGGGC  
TTCTTCTATCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTGGACTAAGATGATGACTCAGTTAAAG  
GAGGAGACAAATGCTGACTGTC.

[0028]

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

[0029]

본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 116에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함한다:

[0030]

5'  
CAACTAATGCAGTCGATACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGCCAGGATGGGA  
CTGGTCGTGTTTGTGCTTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCCGG  
GTGGGTGAGCGCTGGCTTCTCAAACGGCCGAAGTTGCCTCTTTTAGGAATCTCTTTGGAAT  
TGGGAGCACGATGACTCTGAGTTTGAGCTATTAAAGTACTTCTTACACATTGC 3'.

[0031]



[0032] 서열번호 116의 역 보체는 서열번호 122이다:

GCAATGTGTAAGAAGTACTTTAATAGCTCAAACCTCAGAGTCATCGTGCTCCCAATTCCAAAG  
AGATTCCTAAAAGAGGCAACTTCGGCCGTTTGAGAAGCCAGCGCTACCCACCCGGGGTC  
TCTGTGCATTGACCTTTGGGTGCTGACTTGGAGAAAAGCACAACACGACCAGTCCCATCC  
TGGCTCCCGTGGGGCTTCTTCTATCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTG.

[0033]

[0034] 본 발명은 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오타드 영역은 서열번호 117에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성이다.

[0035] 본 발명은 10 내지 30개의 뉴클레오타드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공하되, 상기 안티센스 올리고뉴클레오타드는 서열번호 117에 대해 90% 이상, 예컨대 100% 상보성인 10 내지 30개, 예컨대 12 내지 22개의 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함한다:

5'  
CAACTAATGCAGTCGATACAATGCGTAGATAGAAGAAGCCCCACGGGAGCCAGGATGGGA  
CTGGTCGTGTTTGTGCTTTTCTCCAAGTCAGCACCCAAAGGTCAATGCACAGAGACCCCGG  
GTGGGTGAGCGCTGGCTTCTCAAACGGCCGAAGTTGCCTCTTTTAGGAATCTCTTTGGAAT  
TGGGAGCACGATGACTCTGAGTTTGAGCTATTAAGTTACTTCTTAC 3'.

[0036]

[0037] 서열번호 117의 역 보체는 서열번호 123이다:

GTAAGAAGTAACCTTTAATAGCTCAAACCTCAGAGTCATCGTGCTCCCAATTCCAAAGAGATTC  
CTAAAAGAGGCAACTTCGGCCGTTTGAGAAGCCAGCGCTACCCACCCGGGGTCTCTGTG  
CATTGACCTTTGGGTGCTGACTTGGAGAAAAGCACAACACGACCAGTCCCATCCTGGGCTC  
CCGTGGGGCTTCTTCTATCTACGCATTGTATCGACTGCATTAGTTG.

[0038]

[0039] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타드는 서열 5' gcaatgtgtaagaagt 3'(서열번호 112)의 것이 아니다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타드는 서열 5' gcaatgtgtaagaagt 3'을 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타드는 서열 5' gcaatgtgtaagaagt 3'에 존재하는 10개 이상의 인접 뉴클레오타드를 포함하지 않거나 이로 이루어지지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타드는 5' GCAatgtgtaagaAGT 3'이 아니되, 여기서 대문자는 LNA 뉴클레오시드를 나타내고(베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드가 사용되었다), 모든 LNA 사이토신은 5-메틸 사이토신이고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 위치자 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 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공한다. 본 발명은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나에 존재하는 12개 이상의 인접 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공한다. 본 발명은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나에 존재하는 14개 이상의 인접 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공한다. 본 발명은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나에 존재하는 15 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공한다. 본 발명은 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공하되, 상기 올리고뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 서열은 서열번호 5 내지 111 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 핵염기 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0041] 본 발명은 서열번호 118(5' CTCTTCTATCTACGCATTG 3')에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타드를 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 뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타드를 제공한다.

[0043] 본 발명은 서열번호 67에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의



인접 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공한다.

- [0044] 본 발명은 서열번호 86에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 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 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공한다.
- [0046] 본 발명은 서열번호 186에 대해 상보성인 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공한다.
- [0047] 본 발명은 서열번호 205에 대해 상보성인 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 인접 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 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 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공한다.
- [0049] 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진 올리고뉴클레오타이드를 제공한다:
- [0050]  $T_s T_s^m C_s t_s a_s t_s c_s t_s a_s^m c_s g_s c_s a_s T_s G$  (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 올리고뉴클레오타이드를 제공한다:
- [0055]  $T_s T_s^m C_s t_s a_s t_s c_s t_s a_s^m c_s g_s c_s a_s T_s G$  (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 올리고뉴클레오타이드를 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 올리고뉴클레오타이드를 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 올리고뉴클레오타이드를 제공한다.
- [0064] 본 발명은 본 발명에 따른 올리고뉴클레오타이드 및 상기 올리고뉴클레오타이드에 공유결합으로 부착된 하나 이상의 접합체 모이어티를 포함하는 접합체를 제공한다.
- [0065] 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 접합체의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0066] 추가적 양상에서, 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 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 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 접합체를 HTRA1의 생체내 활성화와 연관된 질병, 장애 또는 기능장애를 앓거나 이에 걸리기 쉬운 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, HTRA1의 생체내 활성화와 연관된 질병, 장애 또는 기능장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0068] 추가적 양상에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물은 황반 변성, 및 HTRA1이 관련된 다른 장애의 치료 또는 예방에 사용된다.
- [0069] 본 발명은 뒤시엔스 근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병, 알츠하이머병 및 파킨슨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드, 접합체 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0072] 본 발명은 뒤시엔스 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 올리고뉴클레오타이드, 접합체 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0073] 본 발명은 뒤시엔스 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 올리고뉴클레오타이드, 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 올리고뉴클레오타이드, 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 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안내 주사로 약 10 내지 200  $\mu\text{g}$ 의 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 올리고뉴클레오타이드의 라이브러리를 U251 세포주에서 5  $\mu\text{M}$ 에서 선별하였다. 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 qPCR에 의해 측정하고, 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로 나타났다. 위치 53113과 53384 사이에 위치한  $n=10$  올리고가 비교적 활성이었다.
- 도 2:  $n=210$  HTRA1 LNA 올리고뉴클레오타이드의 라이브러리를 U251 세포주에서 5  $\mu\text{M}$ 에서 선별하였다. 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 qPCR에 의해 측정하고, 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로 나타났다. 위치 53113과 53384 사이에 위치한  $n=33$  올리고가 비교적 활성이었다.
- 도 3:  $n=305$  HTRA1 LNA 올리고뉴클레오타이드의 라이브러리를 U251 및 ARPE19 세포주에서 각각 5 및 25  $\mu\text{M}$ 에서 선별하였다. 잔여 HTRA1 mRNA 발현 수준을 qPCR에 의해 측정하고, 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로 나타났다.

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

도 4: 인간 일차 RPE 세포를 LNA 올리고뉴클레오타이드로 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 블롯(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.  $M^+$ 는 적합한 양이온, 전형적으로 양성 금속 이온, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 이온이다. 양이온 대 올리고뉴클레오타이드 음이온의 화학양론적 비는 사용되는 양이온의 전하에 좌우될 것이다. 적합하게, 1, 2 또는 3의 양전하를 갖는 양이온( $M^+$ ,  $M^{++}$  또는  $M^{+++}$ )이 사용될 수 있다. 예시의 목적을 위해, 이가 양이온(예컨대  $Ca^{2+}$ )과 비교하여, 2배 많은 단일 + 하전된 양이온(일가)(예컨대  $Na^+$  또는  $K^+$ )이 필요하다.

도 10: 화합물 86,1의 약학 염의 예. 양이온  $M^+$ 에 대한 설명에 대해 도 9의 도면 범례를 참조한다.

도 11: 화합물 73,1의 약학 염의 예. 양이온  $M^+$ 에 대한 설명에 대해 도 9의 도면 범례를 참조한다.

도 12a: 화합물 번호 15,3 및 17을 시노물구스 원숭이에게 유리체내 투여하고, 안방수(aqueous humor) 샘플을 주사 후 제3일, 제8일, 제15일 및 제22일에 수집하였다. 회식하지 않은 샘플의 단백질을 페기 수(Peggy Sue) 장치(프로틴 심플(Protein Simple))를 사용하여 모세관 전기영동에 의해 분석하였다. HTRA1을 주문 제작한 다 클론 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 제조합(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 플롯팅하였다. 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 시노물구스 원숭이의 안방수(청색 다이아몬드) 또는 망막(적색 사각형)에서 HTRA1 단백질 수준에 대해 플롯팅된 HTRA1 mRNA. 값을 PBS 대조군에 대해 정규화된 평균으로서 나타냈다.

도 14: HTRA1 전사체를 표적화하는 다양한 LNA 분자로 처리된 시노물구스 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

### <정의>

### 올리고뉴클레오타이드

본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 2개 이상의 공유결합으로 연결된 뉴클레오타이드를 포함하는 분자로

서 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 이러한 공유결합으로 연결된 뉴클레오타이드는 또한 핵산 분자 또는 올리고머로서 지칭될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 고상 화학 합성 후에 정제에 의해 실험실에서 통상적으로 제조된다. 올리고뉴클레오타이드의 서열을 언급하는 경우, 공유결합으로 연결된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드의 핵염기 모이어티 또는 이의 변형의 서열 또는 순서를 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 인공적이고 화학적으로 합성되고 전형적으로 정제되거나 단리된다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

#### [0080] 안티센스 올리고뉴클레오타이드

[0081] 본원에 사용된 용어 "안티센스 올리고뉴클레오타이드"는 표적 핵산, 특히 표적 핵산 상의 인접 서열에 혼성화함으로써 표적 유전자의 발현을 조절할 수 있는 올리고뉴클레오타이드로서 정의된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 본질적으로 이중가닥이 아니고, 이에 따라 siRNA가 아니다. 바람직하게는, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 단일가닥이다.

#### [0082] 인접 뉴클레오타이드 영역

[0083] 용어 "인접 뉴클레오타이드 영역"은 표적 핵산에 상보적인 올리고뉴클레오타이드의 영역을 지칭한다. 이러한 용어는 본원에서 용어 "인접 뉴클레오타이드 서열", "인접 핵염기 서열" 또는 "올리고뉴클레오타이드 모티프 서열"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드는 인접 뉴클레오타이드 영역에 존재한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하고, 추가의 뉴클레오타이드, 예를 들어 작용기를 인접 뉴클레오타이드 서열에 부착하는 데 사용될 수 있는 뉴클레오타이드 연결기 영역을 임의적으로 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 연결기 영역은 표적 핵산에 상보적이지 않거나 상보적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오타이드 영역의 뉴클레오타이드 사이에 존재하는 뉴클레오타이드간 연결기는 모두 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기이다. 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오타이드 영역은 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.

#### [0084] 뉴클레오타이드

[0085] 뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드 및 폴리뉴클레오타이드의 빌딩 블록이고, 본 발명의 목적을 위하여 천연 발생 및 비-천연 발생 뉴클레오타이드를 둘 다 포함한다. 천연적으로, 뉴클레오타이드, 예컨대 DNA 및 RNA 뉴클레오타이드는 리보스 당 모이어티, 핵염기 모이어티 및 하나 이상의 포스페이트 기(뉴클레오타이드에는 부재함)를 포함한다. 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드는 또한 "단위체" 또는 "단량체"와 상호교환적으로 지칭될 수 있다.

#### [0086] 변형된 뉴클레오타이드

[0087] 본원에 사용된 용어 "변형된 뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드 변형"은, 당 모이어티 또는 (핵)염기 모이어티의 하나 이상의 변형을 도입함으로써, 등가의 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드와 비교하여 변형된 뉴클레오타이드를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 용어 "변형된 뉴클레오타이드"는 또한 본원에서 용어 "뉴클레오타이드 유사체", 변형된 "단위체" 또는 변형된 "단량체"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

#### [0088] 변형된 뉴클레오타이드간 연결기

[0089] 용어 "변형된 뉴클레오타이드간 연결기"는 2개의 뉴클레오타이드를 함께 공유결합으로 커플링시키는, 포스포다이에스터(PO) 연결기 이외의 연결기로서, 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 변형된 뉴클레오타이드간 연결기를 갖는 뉴클레오타이드는 또한 "변형된 뉴클레오타이드"로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기와 비교하여, 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레아제 내성을 증가시킨다. 천연 발생 올리고뉴클레오타이드의 경우, 뉴클레오타이드간 연결기는 인접 뉴클레오타이드 사이에 포스포다이에스터 결합을 생산하는 포스페이트 기를 포함한다. 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 생체내 사용을 위해 올리고뉴클레오타이드를 안정화시키는 데 특히 유용하고, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 중 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드의 영역에서, 예를 들어 변형된 뉴클레오타이드의 영역뿐만 아니라 갭 올리고뉴클레오타이드의 갭 영역 내에서 뉴클레아제 절단에 대해 보호하는 역할을 할 수 있다.

[0090] 한 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 천연 포스포다이에스터로부터, 예를 들어 뉴클레아제 공격에 대해 더욱 내성인 연결기로 변형된 하나 이상의 뉴클레오타이드간 연결기를 포함한다. 뉴클레아제 내성은 혈청 중 올리고뉴클레오타이드를 항온처리함으로써 또는 뉴클레아제 내성 검정(예컨대, 뱀 독액 포스포다이에스터라제(SVPD))(둘 다 당분야에 널리 공지됨)을 사용함으로써 측정될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레아제 내성을 강화시킬

수 있는 뉴클레오타이드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드간 연결기로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 변형된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 비-뉴클레오타이드 작용기, 예컨대 접합체에 연결하는 뉴클레오타이드가 포스포다이에스터일 수 있음이 인정될 것이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드간 연결기이다.

[0091] 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 RNaseH 모집과 상용성이고, 예를 들어 포스포로티오에이트이다.

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

[0093] 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기는 뉴클레아제 내성, 이로인 약동학 및 제조 용이성에 기인하여 특히 유용하다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트이다.

#### [0094] 핵염기

[0095] 용어 "핵염기"는 핵산 혼성화에서 수소결합을 형성하는 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드에 존재하는 퓨린(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 퓨린 또는 피리미딘을 변형된 퓨린 또는 피리미딘, 예컨대 치환된 퓨린 또는 치환된 피리미딘, 예컨대 이소사이토신, 슈도이소사이토신, 5-메틸-사이토신, 5-티오졸로-사이토신, 5-프로판일-사이토신, 5-프로판일-우라실, 5-브로모-우라실, 5-티아졸로-우라실, 2-티오-우라실, 2'-티오-티민, 이노신, 다이아미노퓨린, 6-아미노퓨린, 2-아미노퓨린, 2,6-다이아미노퓨린 및 2-클로로-6-아미노퓨린으로부터 선택되는 핵염기로 바꿈으로써 변형된다.

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

#### [0098] 변형된 올리고뉴클레오타이드

[0099] 용어 "변형된 올리고뉴클레오타이드"는 하나 이상의 당-변형된 뉴클레오타이드 및/또는 변형된 뉴클레오타이드간 연결기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 기술한다. 용어 "키메라" 올리고뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 올리고뉴클레오타이드를 기술하기 위해 문헌에서 사용되는 용어이다.

#### [0100] 상보성

[0101] 용어 "상보성"은 뉴클레오타이드/뉴클레오타이드의 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. 올리고뉴클레오타이드가 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오타이드를 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 뉴클레오타이드 서열에 상보성인(즉, 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오타이드) 내의 인접 뉴클레오타이드 영역 또는 서열의 %인 뉴클레오타이드의 수를 지칭한다. %는 2개의 서열 사이에 쌍을 형성하는 정렬된 염기의 수를 세고, 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 계산



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

[0103] 2개의 서열 사이의 상보성을 언급할 때, 상보성의 결정은 2개의 서열 중 짧은 것의 길이, 예컨대 인접 뉴클레오타드 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.

# **[0105] 동일성**

[0106] 본원에 사용되는 용어 "동일성"은 소정 위치에서, 개별적인 핵산 분자(예를 들어 표적 핵산)의 소정 위치에서 인접 서열에 동일한(즉, 상보적인 뉴클레오타드를 갖는 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는 이들의 능력의 면에서) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오타드)의 인접 뉴클레오타드 서열의 뉴클레오타드(예를 들어 올리고뉴클레오타드)의 수(%)를 지칭한다. %는 동일성은, 2개의 서열 사이에 동정된 정렬된 염기의 수를 세고(갯을 포함함), 올리고뉴클레오타드 내 뉴클레오타드의 총 수로 나누고 100을 곱하여 계산된다.  $\% \text{ 동일성} = (\text{매치} \times 100) / \text{정렬된 영역의 길이(갯을 포함함)}$ .

[0107] 올리고뉴클레오타드의 인접 뉴클레오타드 영역의 동일성을 결정할 때, 동일성은 인접 뉴클레오타드 영역의 길이에 걸쳐 계산된다. 올리고뉴클레오타드의 전체 인접 뉴클레오타드 서열이 인접 뉴클레오타드 영역인 실시양태에서, 동일성은 이에 따라 올리고뉴클레오타드의 뉴클레오타드 서열의 길이에 걸쳐 계산된다. 이와 관련하여, 인접 뉴클레오타드 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, 올리고뉴클레오타드가 인접 뉴클레오타드 영역, 예를 들어 영역 D' 또는 D''를 플랭킹하는 추가적 뉴클레오타드를 포함하는 경우, 동일성을 결정할 때 이들 추가적 플랭킹 뉴클레오타드를 무시할 수 있다. 일부 실시양태에서, 동일성은 전체 올리고뉴클레오타드 서열에 걸쳐 계산될 수 있다.

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

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

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

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

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

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

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

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

- [0118] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열은 서열번호 120의 10개 이상의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오타이드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열은 서열번호 121의 10개 이상의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오타이드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열은 서열번호 122의 10개 이상의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오타이드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열은 서열번호 123의 10개 이상의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 인접 뉴클레오타이드, 예컨대 12 내지 22개, 예컨대 14 내지 18개의 인접 뉴클레오타이드로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0122] 본 발명은 서열번호 118(5' CTCTTCTATCTACGCATTG 3')에 존재하는 10개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상 또는 18개 이상의 인접 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공한다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오타이드 영역은 서열번호 67에 동일한 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오타이드 영역은 서열번호 73에 동일한 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개의 인접 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 인접 뉴클레오타이드 영역은 서열번호 86에 동일한 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 인접 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0126] 본 발명은 11 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 예컨대 12 내지 20개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 동일한 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0127] 본 발명은 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오타이드 서열은 기준 서열의 10개 이상의 인접 뉴클레오타이드에 걸쳐 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 서열에 동일하다.
- [0128] 본 발명은 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오타이드 서열은 기준 서열의 12개 이상의 인접 뉴클레오타이드에 걸쳐 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 서열에 동일하다.
- [0129] 본 발명은 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오타이드 서열은 기준 서열의 14개 이상의 인접 뉴클레오타이드에 걸쳐 서열번호 5 내지 111로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 서열에 동일하다.
- [0130] 본 발명은 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 제공하되, 상기 인접 뉴클레오타이드 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, 올리고뉴클레오타이드 및 표적 핵산)으로 이해되어야 한다. 2개의 핵산 가닥 사이의 결합의 친화도는 혼성화의 강도이다. 이것은 종종 올리고뉴클레오타이드의 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 깁스(Gibbs) 자유 에너지  $\Delta G^\circ$ 는 결합 친화도의 더욱 정확한 표현이고,  $\Delta G^\circ = -RT\ln(K_d)$ (이때, R은 기체 상수이고, T는 절대 온도임)에 의해 반응의 해리 상수( $K_d$ )와 관련된다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사



이의 반응의 매우 낮은  $\Delta G^\circ$  는 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이의 강한 혼성화를 반영한다.  $\Delta G^\circ$  는 수성 농도가 1 M이고, pH가 7이고, 온도가 37°C인 반응과 연관된 에너지이다. 표적 핵산으로의 올리고뉴클레오타이드의 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 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이인 올리고뉴클레오타이드에 대해 -10 kcal 미만의 추정된  $\Delta G^\circ$  값을 갖는 표적 핵산에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 혼성화의 정도 또는 강도는 표준 상태 깃스 자유 에너지  $\Delta G^\circ$  에 의해 측정된다. 올리고뉴클레오타이드는 8 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이인 올리고뉴클레오타이드에 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, 올리고뉴클레오타이드는 -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**

[0134] 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산 분자의 하위-서열에 상보성이거나 이로 혼성화되는 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "표적 서열"은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역 또는 서열에 상보성인 핵염기 서열을 포함하는 표적 핵산에 존재하는 뉴클레오타이드의 서열을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표적 서열은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역 또는 서열에 상보성인 표적 핵산 상의 영역으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 표적 서열은 단일 올리고뉴클레오타이드의 상보성 서열보다 길고, 예를 들어 다수의 본 발명의 올리고뉴클레오타이드에 의해 표적화될 수 있는 표적 핵산의 바람직한 영역을 나타낼 수 있다.

[0135] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 예컨대 표적 서열에 상보성인 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함한다.

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

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

[0138] **표적 세포**

[0139] 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 영양류 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 올리고뉴클레오타이드 표적화에 대해 무시된다.

[0145] 연구 또는 진단에서 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 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, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접 뉴클레오타이드 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, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접 뉴클레오타이드 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, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접 뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 영역의 길이에 걸쳐 측정된다.

[0149] 생체내 또는 시험관내 적용의 경우, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 HTRA1 표적 핵산을 발현하는 세포에서 HTRA1 표적 핵산의 발현을 억제할 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 핵염기의 인접 서열은 전형적으로 1 또는 2개의 미스매치를 임의적으로 제외하고, 올리고뉴클레오타이드를 임의적인 작용기, 예컨대 접합체, 또는 다른 비-상보성 종결 뉴클레오타이드(예컨대, 영역 D')에 연결할 수 있는 뉴클레오타이드 기반 연결기 영역을 임의적으로 제외하면서 올리고뉴클레오타이드의 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

[0150] 인간 및 시노 HTRA1에 대한 게놈 및 어셈블리 정보

종	Chr.	가닥	게놈 좌표		어셈블리	mRNA에 대한 NCBI 기준 서열* 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**

Fwd = 정방향 가닥. 게놈 좌표는 미성숙 mRNA 서열(게놈 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 게놈, 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 뉴클레오타이드의 스트레치가 존재하고, 이의 동일성은 알려져 있지 않다. 서열번호 3 및 4에서, 상기 스트레치는 이러한 영역에서 인간 및 마카카 몰라타(*Macaca mulatta*) HTRA1 미성숙 mRNA 서열 모두에서 나타나는 뉴클레오타이드에 의해 대체되었다.

## 표 2

[0151] 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**

[0153] 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 뉴클레오타이드 다형태, 및 대립형질 변이체의 존재에 기인하여 상이할 수 있는 HTRA1 유전자 또는 전사체의 변이체를 지칭한다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드에 대한 충분한 상보성 서열의 존재에 근거하여, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 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**

[0155] 본원에 사용된 용어 "발현의 조절"은 올리고뉴클레오타이드의 투여 전의 HTRA1의 양과 비교될 때 HTRA1의 양을 변화시키는 올리고뉴클레오타이드 능력에 대한 전반적인 용어로서 이해되어야 한다. 다르게는, 발현의 조절은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드가 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 올리고뉴클레오타이드의 능력이다. 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 HTRA1의 발현을 억제하거나 하향-조절하거나 감소시키거나 저해시키거나 제거하거나 중단시키거나 차단시키거나 예방하거나 줄이거나 저하시키거나 회피하거나 종결할 수 있다.

[0156] **고친화도 변형된 뉴클레오타이드**

[0157] 고친화도 변형된 뉴클레오타이드는, 예를 들어 용융 온도( $T_m$ )에 의해 측정시, 올리고뉴클레오타이드 내로 혼입될 때, 상보성 표적에 대한 올리고뉴클레오타이드의 친화도를 강화시키는 변형된 뉴클레오타이드이다. 본 발명의 고친화도 변형된 뉴클레오타이드는 바람직하게는 변형된 뉴클레오타이드 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 뉴클레오타이드가 당분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 많은 2' 치환된 뉴클레오타이드 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**

[0159] 본 발명의 올리고머는 DNA 및 RNA에서 발견되는 리보스 당 모이어티와 비교시, 변형된 당 모이어티, 즉, 당 모이어티의 변형을 갖는 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0160] 리보스 당 모이어티의 변형을 갖는 수많은 뉴클레오타이드는 주로 올리고뉴클레오타이드의 특정 특성, 예컨대 친화도 및/또는 뉴클레아제 내성을 개선할 목적으로 제조되었다.

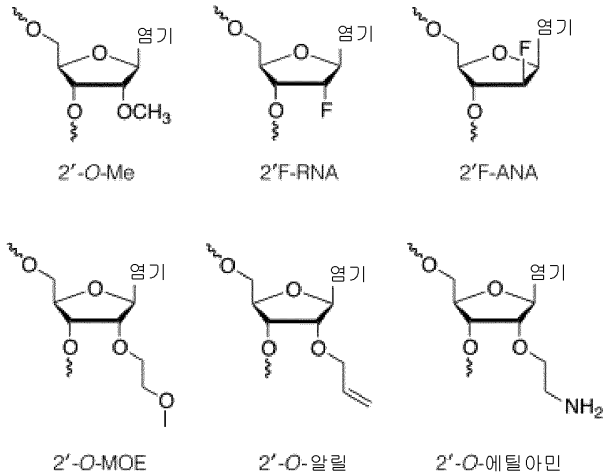
[0161] 이러한 변형은, 예컨대, 핵소스 고리(HNA), 리보스 고리 상의 C2와 C4 탄소 사이에 바이라디칼 가교를 전형적으로 갖는 이환형 고리(LNA), 또는 C2와 C3 탄소 사이에 결합이 전형적으로 결핍된 연결되지 않은 리보스 고리(예컨대, UNA)에 의한 치환에 의해, 리보스 고리 구조가 변형된 것들을 포함한다. 다른 당 변형된 뉴클레오타이드는, 예를 들어, 바이사이클로핵소스 핵산(국제 공개공보 제2011/017521호) 또는 삼환형 핵산(국제 공개공보 제2013/154798호)을 포함한다. 변형된 뉴클레오타이드는 또한, 예를 들어 펩티드 핵산(PNA) 또는 모폴리노 핵산의 경우, 당 모이어티가 비-당 모이어티로 대체되는 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0162] 당 변형은 또한 리보스 고리 상의 치환기를 수소 이외의 기, 또는 DNA 및 RNA 뉴클레오타이드에서 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 뉴클레오타이드는 또한 2' 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2' 치환된 뉴클레오타이드를 포함한다. 실제로, 2' 치환된 뉴클레오타이드를 개발하는 데 많은 초점이 맞춰졌고, 올리고뉴클레오타이드 내로 혼입될 때, 강화된 뉴클레오타이드 내성 및 강화된 친화도를 갖는 수많은 2' 치환된 뉴클레오타이드가 발견되었다.

[0163] **2' 변형된 뉴클레오타이드**

[0164] 2' 당 변형된 뉴클레오타이드는 2' 위치에서 H 또는 -OH 이외의 치환기를 갖거나(2' 치환된 뉴클레오타이드) 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[Deleavey and Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937]을 참고한다. 일부 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드가 하기 제시된다:



[0165]

[0166]

#### 잠금 핵산 뉴클레오시드(LNA)

[0167]

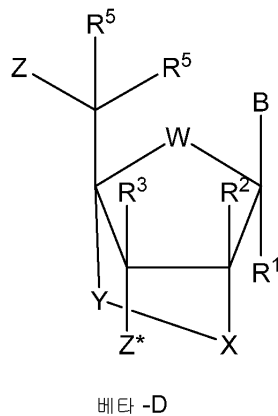
LNA 뉴클레오시드는 뉴클레오티드의 리보스 당 고리의 C2'와 C4' 사이에 연결기(바이라디칼 또는 가교로서 지칭됨)를 포함하는 변형된 뉴클레오시드이다. 이러한 뉴클레오시드는 또한 문헌에서 가교된 핵산 또는 이환형 핵산(BNA)으로 지칭된다.

[0168]

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

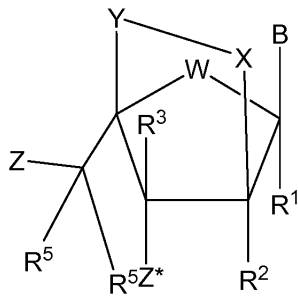
[0169]

[화학식 I]



[0170]

[0171] [화학식 II]



알파-L

[0172]

[0173]

상기 식에서,

[0174]

W는 -O-, -S-, -N(R<sup>a</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-로부터 선택되고, 예컨대, 일부 실시양태에서 -O-이고;

[0175]

B는 핵염기 모이어티이고;

[0176]

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

[0177]

Z<sup>\*</sup>는 인근 뉴클레오시드에 대한 뉴클레오시드간 연결기 또는 3'-말단 기이고;

[0178]

X는 -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고(일부 실시양태에서, X는 -O-, -S-, -NH-, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -CH<sub>2</sub>-, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -C(=CH<sub>2</sub>)- 및 -C(=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X는 -O-이다),

[0179]

Y는 -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이거나(일부 실시양태에서, Y는 -CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)- 및 -C(R<sup>a</sup>)=N-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y는 -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>a</sup>-, -CHCH<sub>3</sub>- 및 CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-로 이루어진 군으로부터 선택된다),

[0180]

-X-Y-는 함께 2가 연결기(또한 라디칼로 지칭됨)이거나, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기/원자로 이루어진 2가 연결기이고(일부 실시양태에서, -X-Y-는 -X-CH<sub>2</sub>-, -X-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -X-CHR<sup>a</sup>-, -X-C(HCH<sub>3</sub>)-, -O-Y-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CHCH<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH(CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -O-NCH<sub>2</sub>-, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>a</sup>-CH<sub>2</sub>-, N-O-CH<sub>2</sub>-, -S-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>- 및 -S-CHR<sup>a</sup>-로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이다. 일부 실시양태에서, -X-Y-는 -O-CH<sub>2</sub>- 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)-이다. 이때 Z는 -O-, -S- 및 -N(R<sup>a</sup>)-로부터 선택된다);

[0181]

R<sup>a</sup>, 및 존재하는 경우 R<sup>b</sup>는 각각 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>-알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2-6</sub>-알켄일, 임의적으로 치환된 C<sub>2-6</sub>-알킨일, 하이드록시, 임의적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>-알콕시, C<sub>2-6</sub>-알콕시알킬, C<sub>2-6</sub>-알켄일옥시, 카복시, C<sub>1-6</sub>-알콕시카보닐, C<sub>1-6</sub>-알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시-카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴카보닐, 아미노, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노, 카바모일, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노카보닐, 아미노-C<sub>1-6</sub>-알킬-아미노카보닐, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노-C<sub>1-6</sub>-알킬-아미노카보닐, C<sub>1-6</sub>-알킬-카보닐아미노, 카브아미도, C<sub>1-6</sub>-알카노일옥시, 설포노, C<sub>1-6</sub>-알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설페닐, C<sub>1-6</sub>-알킬티오 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로아릴은 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, 헤테로아릴옥시-카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴카보닐, 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-카보닐 아미노, 카브아미도,  $C_{1-6}$ -알카노일옥시, 설포노,  $C_{1-6}$ -알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설파닐,  $C_{1-6}$ -알킬티오 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로아릴은 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<sub>2</sub>-이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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<sub>2</sub>-이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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<sub>2</sub>-이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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<sub>2</sub>-이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$  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, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$  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  $-O-CH(CH_2OCH_3)-(2' O-메톡시에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81])$ 을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기  $-O-CH(CH_2CH_3)-(2' O-에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81])$ 을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-O-CHR^a-$ 이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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 at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 실시양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-O-CH(CH_3)-$ 이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  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, 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 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 at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 실시양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-N(R^a)-$ 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.
- [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.

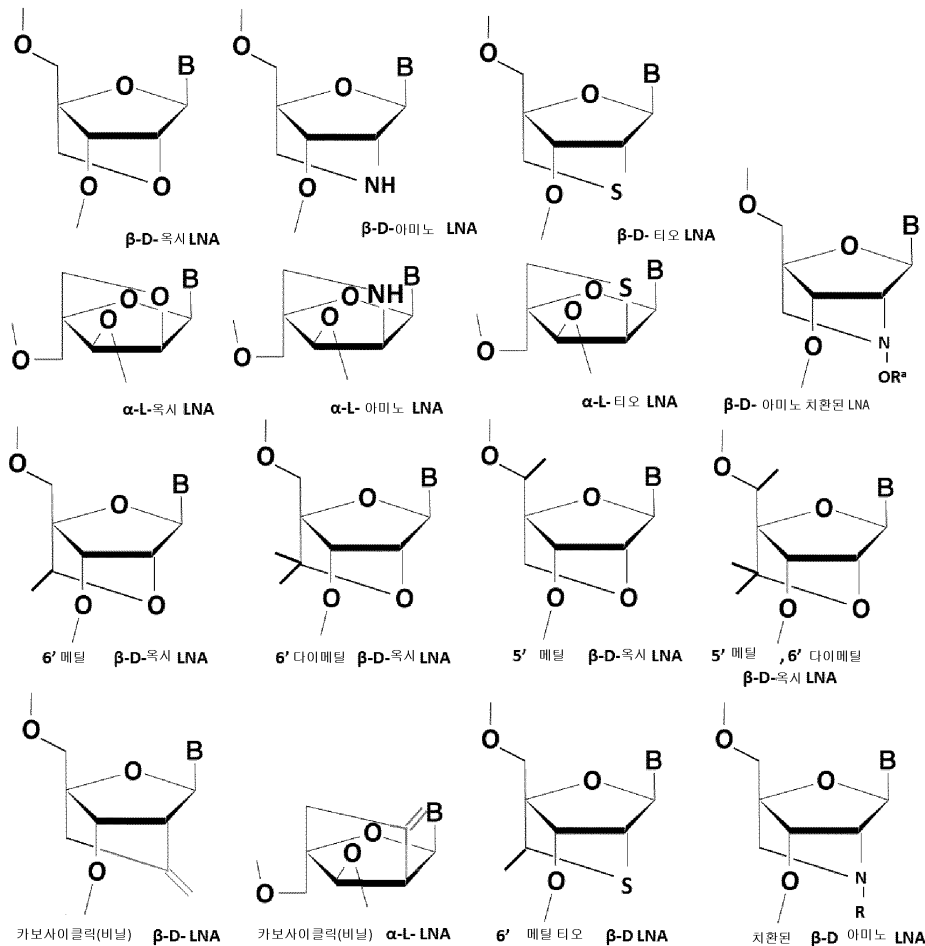
[0205] 일부 실시양태에서, 바이라디칼은  $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , 예컨대  $CH_2-O-CH_2-$ 이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 형태적으로 제한된 뉴클레오티드(CRN)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제2013/036868호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0206] 일부 실시양태에서, 바이라디칼은  $-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , 예컨대  $O-CH_2-O-CH_2-$ 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 혼입됨)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.

[0209] [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, 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 뉴클레아제 매개된 분해를 통해 작용할 수 있고, 여기서 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 뉴클레아제, 특히 엔도뉴클레아제, 바람직하게는 엔도리보뉴클레아제(RNase), 예컨대 RNase H를 모집할 수 있다. 뉴클레아제 매개된 기전을 통해 작동하는 올리고뉴클레오타이드 디자인의 예는 전형적으로 5 또는 6개 이상의 DNA 뉴클레오시드의 영역을 포함하고 친화도 강화 뉴클레오시드, 예를 들어 겹머, 헤드머 및 테일머에 의해 한 측면 또는 양 측면 상에 접하는 올리고뉴클레오타이드이다.
- [0215] **RNase H 활성 및 모집**
- [0216] 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 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 올리고뉴클레오타이드와 동일한 염기 서열을 갖지만, 올리고뉴클레오타이드 내의 모든 단량체 사이에 포스포로티오에이트 연결기를 갖는 DNA 단량체만을 함유하는 올리고뉴클레오타이드를 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% 초과 초기 속도(pmol/L/분으로 측정됨)를 가진다면, 올리고뉴클레오타이드는 RNase H를 모집할 수 있는 것으로 간주된다.
- [0217] **겹머**
- [0218] 본원에 사용된 용어 "겹머"는 하나 이상의 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 영역에 의해 5' 및 3' 측면(플랭크 또는 윙)에 위치하는 RNase H 모집 올리고뉴클레오타이드의 영역(겹)을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다. 다양한 겹머 디자인이 본원에 기술되어 있다. 헤드머 및 테일머는 하나의 플랭크가 소실되는, 즉 올리고뉴클레오타이드의 단부 중 1개만이 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 RNase H를 모집할 수 있는 올리고뉴클레오타이드이다. 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 겹머**
- [0220] 용어 "LNA 겹머"는 하나 이상의 친화도 강화 변형된 뉴클레오시드가 LNA 뉴클레오시드인 겹머 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, LNA 겹머의 LNA 뉴클레오시드는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드 및/또는 6' 메틸 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드, 예컨대 (S)cET 뉴클레오시드이다.
- [0221] **혼합된 윙 겹머**
- [0222] 용어 "혼합된 윙 겹머"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 겹머를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 혼합된 윙 겹머는 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 윙 겹머의 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-뉴클레오타이드 모이어티(접합체 모이어티 또는 영역 C 또는 제3 영역)에 공유 결합으로 연결되는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0225] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 비-뉴클레오타이드 모이어티(접합체 모이어티 또는 영역 C 또는 제3 영역)에 공유 결합으로 연결되는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오타이드 모이어티는 단백질, 예컨대 효소, 항체 또는 항체 단편 또는 펩티드; 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 분절을 하나 이상의 공유결합을 통해 다른 해당 화학적 기 또는 분절에 연결하는 2개의 원자 사이의 결합이다. 접합체 모이어티는 직접적으로 또는 연결 모이어티(예컨대, 연결기 또

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

[0229] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 접합체 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 임의적으로 연결기 영역을 포함할 수 있고, 이는 올리고뉴클레오타이드와 접합체 모이어티 사이에 위치된다. 일부 실시양태에서, 접합체와 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드에 연결될 수 있거나, 일부 실시양태에서 접합체는 생체절단성 연결기에 공유결합으로 부착된 비-절단성 연결기를 포함할 수 있다. 연결기는 반드시 생체절단성인 것은 아니나 주로 접합체 모이어티를 올리고뉴클레오타이드 또는 생체절단성 연결기에 공유결합으로 연결시킨다. 이러한 연결기는 반복 단위, 예컨대 에틸렌 글리콜, 아미노산 단위 또는 아미노 알킬 기의쇄 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 올리고뉴클레오타이드 및 접합체 기 상의 활성화된 에스터 기의 사용에 의해 올리고뉴클레오타이드에 통상적으로 부착될 수 있다.

[0232] **치료**

[0233] 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.

[0234] **<발명의 상세한 설명>**

[0235] **본 발명의 올리고뉴클레오타이드**

[0236] 본 발명은 HTRA1의 발현을 억제할 수 있는 올리고뉴클레오타이드에 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.

[0237] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 HTRA1, 예컨대 포유류 HTRA1을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다.

[0238] 일부 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 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 올리고뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열과 표적 핵산 사이의 혼성화에 의해 유발될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이의 미스매치를 포함한다. 미스매치에도 불구하고, 표적 핵산에 대한 혼성화는 HTRA1 발현의 목적 조절을 나타내기 위해 여전히 충분할 수 있다. 미스매치로부터 야기되는 감소된 결합 친화도는 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 증가된 수 및/또는 표적에 대

한 결합 친화도를 증가시킬 수 있는 변형된 뉴클레오타이드(예컨대, 올리고뉴클레오타이드 서열 내에 존재하는 2' 변형된 뉴클레오타이드, 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 뉴클레오타이드 길이의 인접 뉴클레오타이드 영역을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 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 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 서열은 표적 핵산의 영역에 완전히 상보성이거나(100% 상보성), 일부 실시양태에서 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이에 1 또는 2개의 미스매치를 포함할 수 있다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 119, 120, 121, 122 또는 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0243] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 124 내지 230으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0245] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0246] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 12개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0247] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 13개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 13개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0249] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 13개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0250] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 113, 114, 115, 116, 117 및 231로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0251] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0252] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0253] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 14개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0254] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 15개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 186의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0255] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 15개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 192의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.
- [0256] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 15개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 205의 영역에 90% 이상 상보성, 예컨대 완전히(또는 100%) 상보성이다.

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



서열 번호	모티프	서열 번호	표적 하위-서열 번호	표적 하위-서열
5	agttaaaggaggagacaaat	AGTTaaaggaggagacAAAT	124	attgtctcctccttaact
6	tcagttaaaggaggagacaa	TCAgttaaaggaggagacAA	125	ttgtctcctccttaactga
7	ctcagttaaaggaggagacaa	CTCagttaaaggaggagacAA	126	tgtctcctccttaactgag
8	ctcagttaaaggaggagacaa	CTCagttaaaggaggagacAA	127	gtctcctccttaactgag
9	actcagttaaaggaggagacaa	ACTCagttaaaggaggagacAA	128	gtctcctccttaactgagt
10	actcagttaaaggaggagacaa	ACTCagttaaaggaggagacAA	129	tctcctccttaactgagt
11	actcagttaaaggaggagacaa	ACTcagttaaaggagGAG	130	ctcctccttaactgagt
12	gatgactcagttaaaggagg	GATgactcagttaaaggAGG	131	cctccttaactgagtcac

[0273]

13	atgatgactcagttaaagga	ATGAtgactcagttaaagGA	132	tccttaactgagtcacat
14	tgatgactcagttaaagg	TGAtgactcagttaAAGG	133	ccttaactgagtcacat
15	gatgatgactcagttaaagg	GATgatgactcagttaAAGG	134	ccttaactgagtcacatc
16	gatgatgactcagttaaag	GATGatgactcagttaAAG	135	cttaactgagtcacatc
17	tatcgactgcattagttg	TATcgactgcattagttGG	136	ccaactaatgcagtcgata
18	gtatcgactgcattagttg	GtatcgactgcattagttGG	137	ccaactaatgcagtcgatac
19	tcgactgcattagttg	TCGactgcattagTTG	138	caactaatgcagtcga
19	tcgactgcattagttg	TCGactgcattagTTG	138	caactaatgcagtcga
19	tcgactgcattagttg	TCGActgcattaGTTG	138	caactaatgcagtcga
20	tatcgactgcattagttg	TATcgactgcattaGTTG	139	caactaatgcagtcgata
21	gtatcgactgcattagttg	GATcgactgcattagTTG	140	caactaatgcagtcgatac
22	tgatcgactgcattagttg	TGatcgactgcattagTTG	141	caactaatgcagtcgataca
23	atcgactgcattagtt	ATCgactgcattaGTT	142	aactaatgcagtcgat
23	atcgactgcattagtt	ATCgactgcattAGTT	142	aactaatgcagtcgat
23	atcgactgcattagtt	ATCgactgcattaGTT	142	aactaatgcagtcgat
24	tatcgactgcattagtt	TATCgactgcattaGTT	143	aactaatgcagtcgata
25	gtatcgactgcattagtt	GTATcgactgcattagTT	144	aactaatgcagtcgatac
26	tgatcgactgcattagtt	TGTatcgactgcattagTT	145	aactaatgcagtcgataca
27	ttgatcgactgcattagtt	TTGatcgactgcattagTT	146	aactaatgcagtcgatacaa
28	tatcgactgcattagt	TATcgactgcattaGT	147	actaatgcagtcgata
28	tatcgactgcattagt	TATCgactgcattTAGT	147	actaatgcagtcgata
29	gtatcgactgcattagt	GTATcgactgcattaGT	148	actaatgcagtcgatac
30	tgatcgactgcattagt	TGTatcgactgcattaGT	149	actaatgcagtcgataca
31	gtatcgactgcattag	GATcgactgcattTAG	150	ctaagtcagtcgatac
31	gtatcgactgcattag	GATcgactgcattTAG	150	ctaagtcagtcgatac
31	gtatcgactgcattag	GATCgactgcattTAG	150	ctaagtcagtcgatac
32	tgatcgactgcattag	TGatcgactgcattTAG	151	ctaagtcagtcgataca
33	ttgatcgactgcattag	TTGatcgactgcattTAG	152	ctaagtcagtcgatacaa
34	attgatcgactgcattag	ATTgatcgactgcattTAG	153	ctaagtcagtcgatacaat
35	tgatcgactgcattag	TGTatcgactgcattTAG	154	taatgcagtcgataca
35	tgatcgactgcattag	TGTATcgactgcattTAG	154	taatgcagtcgataca
36	attgatcgactgcattag	ATTGatcgactgcattTAG	155	taatgcagtcgatacaat
37	ttgatcgactgcattag	TTGatcgactgcattTAG	156	aatgcagtcgatacaa
37	ttgatcgactgcattag	TTGatcgactgcattTAG	156	aatgcagtcgatacaa
38	attgatcgactgcattag	ATTgatcgactgcattTAG	157	atgcagtcgatacaat
38	attgatcgactgcattag	ATTgatcgactgcattTAG	157	atgcagtcgatacaat
38	attgatcgactgcattag	ATTGatcgactgcattTAG	157	atgcagtcgatacaat
39	acgcattgtatcgact	ACGcattgtatcgACT	158	agtcgatacaatgcgt
39	acgcattgtatcgact	ACGcattgtatcgACT	158	agtcgatacaatgcgt
40	tacgcattgtatcgac	TACgcattgtatcgAC	159	gtcgatacaatgcgta
40	tacgcattgtatcgac	TACGcattgtatcgAC	159	gtcgatacaatgcgta
41	ctacgcattgtatcgac	CTacgcattgtatcgAC	160	gtcgatacaatgcgtag
42	tctacgcattgtatcgac	TCTAcgcattgtatcgAC	161	gtcgatacaatgcgtaga

[0274]

43	atctacgcattgtatcgac	ATCtacgcattgtatcgAC	162	gtcgatacaatgcgtagat
44	tatctacgcattgtatcgac	TAtctacgcattgtatcGAC	163	gtcgatacaatgcgtagata
45	ctacgcattgtatcgga	CTAcgcattgtatCGA	164	tcgatacaatgcgtag
45	ctacgcattgtatcgga	CTACgcattgtatTCGA	164	tcgatacaatgcgtag
46	tatctacgcattgtatcgga	TAtctacgcattgtatCGA	165	tcgatacaatgcgtagata
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	tacaatgcgtagatag
60	ctatctacgcattgtat	CTATctacgcattTGTA	179	tacaatgcgtagatag
61	tctatctacgcattgtat	TCTatctacgcattGTA	180	tacaatgcgtagataga
62	ttctatctacgcattgtat	TTCTatctacgcattGTA	181	tacaatgcgtagatagaa
63	ttctatctacgcattgt	TTCTatctacgcattTGT	182	acaatgcgtagatagaa
64	tcttctatctacgcattgt	TCTtctatctacgcattGT	183	acaatgcgtagatagaaga
65	ttcttctatctacgcattgt	TtcttctatctacgcattGT	184	acaatgcgtagatagaagaa
66	ttcttctatctacgcattg	TTCTtctatctacgcattTG	185	caatgcgtagatagaagaa
67	ttctatctacgcattg	TTCTatctacgcattTG	186	caatgcgtagatagaagaa
68	cttctatctacgcatt	CTTCTatctacgcatt	187	aatgcgtagatagaag
69	tcttctatctacgcatt	TCTtctatctacgcatt	188	aatgcgtagatagaaga
70	ttcttctatctacgcatt	TTCTtctatctacgcatt	189	aatgcgtagatagaagaa
71	tcttctatctacgcatt	TCTTtctatctacgcatt	190	atgcgtagatagaaga
72	ttcttctatctacgcatt	TTCTtctatctacgcatt	191	atgcgtagatagaagaa
73	cttcttctatctacgcatt	CTTCTtctatctacgcatt	192	atgcgtagatagaagaag
74	ttcttctatctacgcatt	TTCTtctatctacgcatt	193	tgtagatagaagaagaa
75	cttcttctatctacgcatt	CTTCTtctatctacgcatt	194	tgtagatagaagaag
76	gcttcttctatctacgcatt	Gcttcttctatctacgcatt	195	tgtagatagaagaagc
77	cttcttctatctacgcatt	CTtcttctatctacgcatt	196	gcgtagatagaagaag
78	gcttcttctatctacgcatt	GCTtcttctatctacgcatt	197	cgtagatagaagaagc
79	cgtggggccttcttcta	CGTggggccttcttcta	198	tagaagaagccccacg

[0275]



80	tgacttggagaaaagcaca	TGacttggagaaaagcacAA	199	ttgtgcttttccaagtca
81	ctgacttggagaaaagcac	CtgacttggagaaaagcAC	200	gtgcttttccaagtcag
82	agagtcacgtgtctcc	AGAgtcacgtgtcTCC	201	ggagcacgatgactct
83	aagtactttaatagctcaa	AAGTactttaatagctCAAA	202	ttgagctattaaagtactt
84	aagtactttaatagctcaa	AAGTactttaatagcTCAA	203	ttgagctattaaagtactt
85	gaagtactttaatagctcaa	GAAGtactttaatagctCAA	204	ttgagctattaaagtacttc
86	tactttaatagctcaa	TACTttaatagcTCAA	205	ttgagctattaaagta
87	aagtactttaatagctca	AAGTactttaatagcTCA	206	tgagctattaaagtactt
88	gaagtactttaatagctca	GAAGtactttaatagcTCA	207	tgagctattaaagtacttc
89	agaagtactttaatagctc	AGAAgtactttaatagCTC	208	gagctattaaagtacttct
90	aagaagtactttaatagctc	AAGAgtactttaatagCTC	209	gagctattaaagtacttctt
91	gaagtactttaatagct	GAAGtactttaatAGCT	210	agctattaaagtacttc
92	taagaagtactttaatagct	TAAGAgtactttaatAGCT	211	agctattaaagtacttctta
93	agaagtactttaatagc	AGAAgtactttaaTAGC	212	gctattaaagtacttct
94	taagaagtactttaatagc	TAAGAgtactttaaTAGC	213	gctattaaagtacttctta
95	gtaagaagtactttaatagc	GTAagaagtactttaaTAGC	214	gctattaaagtacttcttac
96	taagaagtactttaatag	TAAGAgtactttaATAG	215	ctattaaagtacttctta
97	gtaagaagtactttaatag	GTAAGAgtactttaATAG	216	ctattaaagtacttcttac
98	tgtaagaagtactttaatag	TGTAagaagtactttaATAG	217	ctattaaagtacttcttaca
99	aatgtgtaagaagtacttt	AATGtgtaagaagtaCTTT	218	aaagtacttcttacacatt
100	caatgtgtaagaagtacttt	CAATgtgtaagaagtaCTTT	219	aaagtacttcttacacattg
101	atgtgtaagaagtactt	ATGTgtaagaagtACTT	220	aagtacttcttacacat
102	aatgtgtaagaagtactt	AATGtgtaagaagtACTT	221	aagtacttcttacacatt
103	caatgtgtaagaagtactt	CAATgtgtaagaagtACTT	222	aagtacttcttacacattg
104	gcaatgtgtaagaagtactt	GCAatgtgtaagaagtACTT	223	aagtacttcttacacattgc
105	atgtgtaagaagtact	ATGTgtaagaagtACT	224	agtacttcttacacat
105	atgtgtaagaagtact	ATGTgtaagaagtACT	224	agtacttcttacacat
106	gcaatgtgtaagaagtact	GCAAtgtgtaagaagtACT	225	agtacttcttacacattgc
107	aatgtgtaagaagtac	AATGtgtaagaaGTAC	226	gtacttcttacacatt
107	aatgtgtaagaagtac	AATgtgtaagaaGTAC	226	gtacttcttacacatt
108	caatgtgtaagaagtac	CAATgtgtaagaaGTAC	227	gtacttcttacacattg
109	gcaatgtgtaagaagtac	GCAatgtgtaagaaGTAC	228	gtacttcttacacattgc
110	caatgtgtaagaagta	CAAtgtgtaagaaGTA	229	tacttcttacacattg
110	caatgtgtaagaagta	CAAtgtgtaagaAGTA	229	tacttcttacacattg
110	caatgtgtaagaagta	CAATgtgtaagaAGTA	229	tacttcttacacattg
111	gcaatgtgtaagaagta	GCAatgtgtaagaAGTA	230	tacttcttacacattgc

[0276]

[0277]

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

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

5'에 연결된 부분	3'에 연결된 부분
5,1	AGTTaaaggaggagacAAAT
6,1	TCAgttaaaggaggagaCAA
7,1	CTCagttaaaggaggagaCA
8,1	CTCagttaaaggaggagAAC
9,1	ACTCagttaaaggaggagAAC
10,1	ACTCagttaaaggaggagAAC
11,1	ACTcagttaaaggagAAC
12,1	GATgactcagttaaaggAGG
13,1	ATGATgactcagttaaaggAAC
14,1	TGATgactcagttAAC
15,1	GATgatgactcagttAAC
16,1	GATGatgactcagttAAC
17,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
18,1	Gtat <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
19,1	TCGactgcattagTTG
19,2	TCGactgcattagTTG
19,3	TCGActgcattagTTG
20,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcattagTTG
21,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagTTG
22,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattagTTG
23,1	ATCgactgcattagTT
23,2	ATCGactgcattagTT
23,3	ATCGactgcattagTT
24,1	TATCgactgcattagTT
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> cgactgcattagTT
28,2	TATCgactgcattagTT
29,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagTT
30,1	TGTat <sup>m</sup> cgactgcattagTT
31,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagTT
31,2	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagTT
31,3	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagTT
32,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattagTT

[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> cgcattgtat <sup>m</sup> cgAC
43,1	ATCta <sup>m</sup> cgcattgtat <sup>m</sup> cgAC
44,1	TAtcta <sup>m</sup> cgcattgtatcGAC
45,1	CTA <sup>m</sup> cgcattgtatCGA
45,2	CTACgcattgtaTCGA
46,1	TAtcta <sup>m</sup> cgcattgtatCGA
47,1	TCTa <sup>m</sup> cgcattgtaTCG
47,2	TCTa <sup>m</sup> cgcattgtatCG
47,3	TCTA <sup>m</sup> cgcattgtATCG
48,1	ATCTa <sup>m</sup> cgcattgtaTCG
49,1	TATCta <sup>m</sup> cgcattgtatCG
50,1	TCtatcta <sup>m</sup> cgcattgtatCG
51,1	ATCta <sup>m</sup> cgcattgtATC
51,2	ATCTa <sup>m</sup> cgcattgTATC
52,1	TATcta <sup>m</sup> cgcattgTATC
53,1	CTatcta <sup>m</sup> cgcattgTATC
54,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcattgtaTC
55,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcattgtaTC
56,1	TATcta <sup>m</sup> cgcattgTAT
56,2	TATCta <sup>m</sup> cgcattGTAT
57,1	CTAtcta <sup>m</sup> cgcattGTAT
58,1	TCtatcta <sup>m</sup> cgcattGTAT
59,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcattgTAT
60,1	CTAtcta <sup>m</sup> cgcattGTA
60,2	CTATcta <sup>m</sup> cgcatTGTA
61,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcattGTA
62,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcattGTA
63,1	TTCTatcta <sup>m</sup> cgcatTGT

[0280]

64,1	TCttctatcta <sup>m</sup> cgcatGT
65,1	Ttcttctatcta <sup>m</sup> cgcatGT
66,1	TTcttctatcta <sup>m</sup> cgcatTG
67,1	TTctatcta <sup>m</sup> cgcaTTG
68,1	CTTctatcta <sup>m</sup> cgCATT
69,1	TCTtctatcta <sup>m</sup> cgCATT
70,1	TTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
71,1	TCTTctatcta <sup>m</sup> cgCAT
72,1	TTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
73,1	CTTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
74,1	TTCTtctatctacGCA
75,1	CTTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCA
76,1	Gcttcttctatcta <sup>m</sup> cgCA
77,1	CTtcttctatctACGC
78,1	GCTtcttctatctACG
79,1	CGTggggcttctCTA
80,1	TGacttggagaaaagcacAA
81,1	CtgacttggagaaaagcAC
82,1	AGAgcat <sup>m</sup> cgtgcTCC
83,1	AAGTactttaatagctCAAA
84,1	AAGTactttaatagcTCAA
85,1	GAAGtactttaatagctCAA
86,1	TACTttaatagcTCAA
87,1	AAGTactttaatagcTCA
88,1	GAAGtactttaatagcTCA
89,1	AGAAgtactttaatagCTC
90,1	AAGAgtactttaatagCTC
91,1	GAAGtactttaatAGCT
92,1	TAAGAgtactttaatAGCT
93,1	AGAAgtactttaTAGC
94,1	TAAGAgtactttaTAGC
95,1	GTaagaagtactttaTAGC
96,1	TAAGAgtactttaATAG
97,1	GTAAGAgtactttaATAG
98,1	TGTAagaagtactttaATAG
99,1	AATGtgtaagaagtaCTTT
100,1	CAATgtgtaagaagtaCTTT
101,1	ATGTgtaagaagtACTT
102,1	AATGtgtaagaagtACTT
103,1	CAATgtgtaagaagtACTT
104,1	GCaatgtgtaagaagtACTT
105,1	ATGtgtaagaagtACT
105,2	ATGTgtaagaagTACT

[0281]

106,1	GCAAtgtgtaagaagtACT
107,1	AATGtgtaagaaGTAC
107,2	AATgtgtaagaaGTAC
108,1	CAATgtgtaagaaGTAC
109,1	GCAAtgtgtaagaaGTAC
110,1	CAAtgtgtaagaaGTA
110,2	CAAtgtgtaagaAGTA
110,3	CAATgtgtaagaAGTA
111,1	GCAAtgtgtaagaAGTA

[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] 올리고뉴클레오타이드 디자인**

**[0285]** 올리고뉴클레오타이드 디자인은 올리고뉴클레오타이드 서열에서 뉴클레오타이드 당 변형의 패턴을 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고, DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드를 또한 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 당 변형된 뉴클레오타이드 및 DNA 뉴클레오타이드를 포함한다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드로 변형된 뉴클레오타이드의 혼입은 표적 핵산에 대한 올리고뉴클레오타이드의 친화도를 강화시킬 수 있다. 이러한 경우, 변형된 뉴클레오타이드는 친화도 강화 변형된 뉴클레오타이드로 언급될 수 있다.

**[0286]** 한 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드, 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 뉴클레오타이드를 포함한다. 한 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 1 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2 내지 9개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 3 내지 8개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 4 내지 7개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 3개의 유형의 변형(변형된 당, 변형된 핵염기 및 변형된 뉴클레오타이드간 연결기) 또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택된 변형을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2' 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 아라비노 핵산(ANA), 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드는 LNA이다.

**[0287]** 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 잠금 핵산(LNA)이고, 예컨대 변형된 뉴클레오타이드 중 2개 이상, 예컨대 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상 또는 8개 이상은 LNA이다. 또 다른 추가적 실시양태에서, 모든 변형된 뉴클레오타이드는 LNA이다.

**[0288]** 추가 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결기를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 인접 뉴클레오타이드 서열 내의 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트 뉴클레오타이드간 연결기이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다.

**[0289]** 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 2'-MOE-RNA, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 2'-MOE-RNA 뉴클레오타이드 단위인 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 변형된 뉴클레오타이드 중 하나 이상이 2'-플루오로 DNA이고, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개가 2'-플루오로-DNA 뉴클레오타이드 단위이다.

**[0290]** 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 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 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 모든 LNA 사이토신 단위는 5-메틸-사이토신이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 영역은 뉴클레오타이드 서열의 5' 말단에서 1개 이상의 LNA 단위 및 3' 말단에서 2개 이상의 LNA 단위를 가진다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드에 존재하는 모든 사이토신 핵염기는 5-메틸-사이토신이다.

**[0291]** 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 LNA 단위 및 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.

**[0292]** 본 발명의 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 2' 당 변형된 뉴클레오타이드 및 DNA 단위 둘 다를 포함한다.

**[0293]** 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 RNase H를 모집할 수 있다.

**[0294]** 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 영역은 갭머 올리고뉴클레오타이드이다.

[0295] **갭머 디자인**

[0296] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접 뉴클레오타이드 영역은 본원에서 단지 "갭머"로도 지칭되는 갭머 디자인 또는 구조를 가진다. 갭머 구조에서, 올리고뉴클레오타이드는 3개 이상의 별개의 구조 영역 5'-플랭크, 갭 및 3'-플랭크, F-G-F'를 '5' → '3' 방향으로 포함한다. 이러한 디자인에서, 플랭킹 영역 F 및 F'(또한 웅 영역으로 지칭됨)는 영역 G에 인접한 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고, 일부 실시양태에서 2 내지 7개의 당 변형된 뉴클레오타이드의 인접 스트레치 또는 당 변형된 뉴클레오타이드 및 DNA 뉴클레오타이드의 인접 스트레치(당 변형된 뉴클레오타이드 및 DNA 뉴클레오타이드를 모두 포함하는 혼합된 웅)를 포함할 수 있다. 결과적으로, 갭 영역에 인접한 5' 플랭킹 영역 및 3' 플랭킹 영역의 뉴클레오타이드는 당 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2' 변형된 뉴클레오타이드이다. 갭 영역(G)은, 올리고뉴클레오타이드가 HTRA1 표적 핵산과 듀플렉스로 존재할 때 RNase H를 모집할 수 있는 뉴클레오타이드의 인접 스트레치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 영역 G는 5 내지 16개의 DNA 뉴클레오타이드의 인접 스트레치를 포함한다. 갭머 영역 F-G-F'는 HTRA1 표적 핵산에 상보성이고, 따라서 올리고뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 영역일 수 있다.

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

[0298] **영역 F**

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

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

[0301] 추가적 실시양태에서, 영역 F의 2' 변형된 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-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 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다. 추가 실시양태에서, 영역 F 내의 LNA 뉴클레오타이드는 독립적으로 옥시-LNA, 티오-LNA, 아미노-LNA, cET 및/또는 ENA(베타-D 또는 알파-L 배당 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(갭 영역)는 RNaseH를 모집할 수 있는 5 내지 16개의 연속적인 DNA 뉴클레오타이드를 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 뉴클레오타이드 단위를 포함하거나 함유하거나 이로 이루어진다.

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

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

- [0307] 영역 F'
- [0308] 영역 G의 3' 말단에 부착되는 영역 F'(3' 플랭크 또는 3' 웅)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'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-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.
- [0312] 영역 D, D' 및 D''
- [0313] 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 잭머 올리고뉴클레오티드는 하기 구조식으로 표시될 수 있다:
- [0318] F-G-F'; 특히  $F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}$
- [0319] D'-F-G-F', 특히  $D'_{1-3}-F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}$
- [0320] F-G-F'-D'', 특히  $F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}-D''_{1-3}$
- [0321] D'-F-G-F'-D'', 특히  $D'_{1-3}-F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}-D''_{1-3}$
- [0322] **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 화합물질을 사용한다(예를 들어 문헌[Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, pages 287-313] 참조). 추가적 실시양태에서, 상기 방법은 인접 뉴클레오타이드 서열을 접합성 모이어티(리간드)와 반응시키는 단계를 추가로 포함한다. 추가적 양상에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 접합된 올리고뉴클레오타이드를 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염 및/또는 보조제와 혼합하는 단계를 포함하는, 본 발명의 조성물의 제조 방법이 제공된다.

[0324] **약학 염**

[0325] 치료로서 사용하기 위해, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 적합한 약학 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염으로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 나트륨 염이다.

[0326] **약학 조성물**

[0327] 추가적 양상에서, 본 발명은 임의의 전술된 올리고뉴클레오타이드 및/또는 올리고뉴클레오타이드 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, 올리고뉴클레오타이드는 약학적으로 허용되는 희석제 중에서 50 내지 300  $\mu$ M 농도의 용액으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 1000  $\mu$ g의 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 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 전구약물이다. 특히 올리고뉴클레오타이드 접합체에 관하여, 접합체 모이어티는 전구약물이 작용 부위, 예를 들어 표적 세포에 전달된 후에 올리고뉴클레오타이드로부터 절단된다.

[0331] **적용례**

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

[0333] 연구에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드는 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, 올리고뉴클레오타이드는 노던 블롯팅(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 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드, 조성물 또는 접합체에 관한 것이다.

[0338] 본 발명에 따른 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 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 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 집합체 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 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 집합체 또는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 집합체 또는 약학 조성물은 지도모양위축 또는 중기 dAMD의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 또한, HTRA1은 알츠하이머병 및 파킨슨병에 나타났고, 따라서 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 집합체 또는 약학 조성물은 알츠하이머병 또는 파킨슨병의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 또한, HTRA1은 뒤시엔스 근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병에서 나타났고, 따라서 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 집합체 또는 약학 조성물은 뒤시엔스 근육퇴행위축, 관절염, 예컨대 골관절염, 또는 가족성 허혈성 뇌 소형-혈관 질병의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0344] **투여**
- [0345] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 약학 조성물은 국소적으로(예컨대 흡입에 의해, 피부, 눈 또는 귀에), 장관 내로(예컨대 경구적으로 또는 위장관을 통해) 또는 비경구적으로(예컨대 정맥내, 피하, 근육내, 대뇌내, 뇌실내 또는 경막내) 투여될 수 있다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 집합체 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 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 집합체는 정맥내 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 활성 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 집합체는 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  $\mu\text{g}$ /눈, 예컨대 약 50 내지 약 150  $\mu\text{g}$ /눈, 예컨대 약 100  $\mu\text{g}$ /눈의 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 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 집합체 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] 올리고뉴클레오타이드 합성
- [0354] 올리고뉴클레오타이드 합성은 일반적으로 당분야에 공지되어 있다. 적용될 수 있는 프로토콜이 후술된다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 사용된 장치, 지지체 및 농도에 관하여 방법을 약간 바꿈으로써 생산될 수 있다.
- [0355] 올리고뉴클레오타이드를, 올리고메이커(Oligomaker) 48에 대한 포스포라미다이트 접근법을 1  $\mu\text{mol}$  규모로 사용하여 유리된 유니버설 지지체 상에서 합성하였다. 합성의 종료시, 올리고뉴클레오타이드를, 60°C에서 5 내지 16시간 동안 수성 암모니아를 사용하여 고체 지지체로부터 절단하였다. 올리고뉴클레오타이드를 역상 HPLC(RP-HPLC) 또는 고상 추출에 의해 정제하고, UPLC에 의해 특성규명하였고, 분자 질량을 또한 ESI-MS에 의해 확인하였다.

- [0356] *올리고뉴클레오타이드의 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 아세트니트릴 중 DCI(4,5-다이시아노이미다졸)(0.25 M) 및 아세트니트릴 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. 포스포리티오에이트 연결기의 도입을 위한 티올화를, 잔탄 하이드라이드(아세트니트릴/피리딘 9:1 중 0.01 M)를 사용함으로써 수행하였다. 포스포르다이에스터 연결기를, THF/피리딘/물 7:2:1 중 0.02 M 요오드를 사용하여 도입할 수 있다. 나머지 시약은 올리고뉴클레오타이드 합성에 전형적으로 사용되는 것이다.
- [0358] 고상 합성 후 접합을 위하여, 상업적으로 입수가 가능한 C6 아미노 연결기 포스포라미다이트를 고상 합성의 마지막 주기에 사용할 수 있고, 탈보호 및 고체 지지체로부터의 절단 후, 아미노연결되고 탈보호된 올리고뉴클레오타이드를 단리하였다. 접합체를, 표준 합성 방법을 사용하는 작용기의 활성화에 의해 도입하였다.
- [0359] *RP-HPLC에 의한 정제:*
- [0360] 조질 화합물을 페노메넥스 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 아세트니트릴을 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]  $T_m$  검정
- [0371] 올리고뉴클레오타이드 및 RNA 표적(포스페이트 연결된, PO) 듀플렉스를 500 mL RNase-부재 물 중에서 3 mM까지 희석하고, 500 mL 2x  $T_m$ -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( $T_m$ )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  $T_m$ 을 평가하였다.

[0372] 사용된 올리고뉴클레오타이드:

서열 번호	인공 DNA	서열 번호	인공 DNA
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	ACTcagttaaaggaggGAG
12	gatgactcagttaaaggagg	12,1	GATgactcagttaaaggAGG
13	atgatgactcagttaaagga	13,1	ATGATgactcagttaaagGA
14	tgatgactcagttaaagg	14,1	TGATgactcagttaaAGG
15	gatgatgactcagttaaagg	15,1	GATgatgactcagttaaAGG
16	gatgatgactcagttaaag	16,1	GATGatgactcagttaaAG
17	tatcgactgcattagttgg	17,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
18	gtatcgactgcattagttgg	18,1	Gtat <sup>m</sup> cgactgcattagttGG
19	tcgactgcattagttg	19,1	TCGactgcattagTTG
19	tcgactgcattagttg	19,2	TCGactgcattagTTG
19	tcgactgcattagttg	19,3	TCGActgcattaGTTG
20	tatcgactgcattagttg	20,1	TAT <sup>m</sup> cgactgcattaGTTG
21	gtatcgactgcattagttg	21,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattagttG
22	tgtatcgactgcattagttg	22,1	TGtat <sup>m</sup> cgactgcattagttG

[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> cgactgcattaGT
28	tatcgactgcattagt	28,2	TATCgactgcatTAGT
29	gtatcgactgcattagt	29,1	GTAT <sup>m</sup> cgactgcattaGT
30	tgtatcgactgcattagt	30,1	TGTat <sup>m</sup> cgactgcattaGT
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	ATTgtat <sup>m</sup> cgactgcaTTAG
35	tgtatcgactgcatta	35,1	TGTat <sup>m</sup> cgactgcaTTA
35	tgtatcgactgcatta	35,2	TGTAT <sup>m</sup> cgactgcATTA
36	attgtatcgactgcatta	36,1	ATTGtat <sup>m</sup> cgactgcaTTA
37	ttgtatcgactgcatt	37,1	TTGtat <sup>m</sup> cgactgcaTT
37	ttgtatcgactgcatt	37,2	TTGtat <sup>m</sup> cgactgCATT
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	ctacgcattgtatcga	45,1	CTA <sup>m</sup> cgcattgtatCGA
45	ctacgcattgtatcga	45,2	CTACgcattgtatTCGA
46	tatctacgcattgtatcga	46,1	TAtcta <sup>m</sup> cgcattgtatCGA
47	tctacgcattgtatcg	47,1	TCTa <sup>m</sup> cgcattgtatTCG
47	tctacgcattgtatcg	47,2	TCTa <sup>m</sup> cgcattgtatTCG
47	tctacgcattgtatcg	47,3	TCTA <sup>m</sup> cgcattgtATCG
48	atctacgcattgtatcg	48,1	ATCTa <sup>m</sup> cgcattgtatTCG
49	tatctacgcattgtatcg	49,1	TATCta <sup>m</sup> cgcattgtatTCG
50	tctatctacgcattgtatcg	50,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcattgtatTCG
51	atctacgcattgtatc	51,1	ATCta <sup>m</sup> cgcattgtATC
51	atctacgcattgtatc	51,2	ATCTa <sup>m</sup> cgcattgTATC
52	tatctacgcattgtatc	52,1	TATcta <sup>m</sup> cgcattgTATC
53	ctatctacgcattgtatc	53,1	CTatcta <sup>m</sup> cgcattgTATC

[0374]



54	tctatctacgcattgtatc	54,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcatgtatc
55	ttctatctacgcattgtatc	55,1	TTctatcta <sup>m</sup> cgcatgtatc
56	tatctacgcattgtat	56,1	TATcta <sup>m</sup> cgcatgtAT
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> cgcatGTAT
60	ctatctacgcattgta	60,1	CTAtcta <sup>m</sup> cgcatGTA
60	ctatctacgcattgta	60,2	CTATcta <sup>m</sup> cgcatTGTA
61	tctatctacgcattgta	61,1	TCTatcta <sup>m</sup> cgcatGTA
62	ttctatctacgcattgta	62,1	TTctatcta <sup>m</sup> cgcatGTA
63	ttctatctacgcattgt	63,1	TTctatcta <sup>m</sup> cgcatTGT
64	tcttctatctacgcattgt	64,1	Tcttctatcta <sup>m</sup> cgcatGT
65	ttcttctatctacgcattgt	65,1	Ttcttctatcta <sup>m</sup> cgcatGT
66	ttcttctatctacgcattg	66,1	TTcttctatcta <sup>m</sup> cgcatTG
67	ttctatctacgcattg	67,1	TTctatcta <sup>m</sup> cgcatTTG
68	cttctatctacgcatt	68,1	CTTctatcta <sup>m</sup> cgCATT
69	tcttctatctacgcatt	69,1	TCTtctatcta <sup>m</sup> cgCATT
70	ttcttctatctacgcatt	70,1	TTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCATT
71	tcttctatctacgcat	71,1	TCTTctatcta <sup>m</sup> cgCAT
72	ttcttctatctacgcat	72,1	TTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
73	cttcttctatctacgcat	73,1	CTTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCAT
74	ttcttctatctacgca	74,1	TTCTtctatctacGCA
75	cttcttctatctacgca	75,1	CTTCTtctatcta <sup>m</sup> cgCA
76	gcttcttctatctacgca	76,1	Gcttcttctatcta <sup>m</sup> cgCA
77	cttcttctatctacgc	77,1	CTtcttctatctACGC
78	gcttcttctatctacg	78,1	GCTtcttctatctACG
79	cgTggggcttcttcta	79,1	CGTggggcttcttCTA
80	tgactTggagaaaagcacaa	80,1	TGactTggagaaaagcacAA
81	ctgactTggagaaaagcac	81,1	CtgactTggagaaaagcac
82	agagtcacgtgctcc	82,1	AGAgtcac <sup>m</sup> cgTgcTCC
83	aagtactttaatagctcaaa	83,1	AAGTactttaatagctCAAA
84	aagtactttaatagctcaa	84,1	AAGTactttaatagctCAA
85	gaagtactttaatagctcaa	85,1	GAAgtactttaatagctCAA
86	tactttaatagctcaa	86,1	TACTttaatagctCAA
87	aagtactttaatagctca	87,1	AAGTactttaatagctCA
88	gaagtactttaatagctca	88,1	GAAgtactttaatagctCA
89	agaagtactttaatagctc	89,1	AGAgtactttaatagctCTC
90	aagaagtactttaatagctc	90,1	AAGAgtactttaatagctCTC
91	gaagtactttaatagct	91,1	GAAgtactttaatAGCT
92	taagaagtactttaatagct	92,1	TAAgaagtactttaatAGCT
93	agaagtactttaatagc	93,1	AGAAgtactttaatAGC
94	taagaagtactttaatagc	94,1	TAAgaagtactttaatAGC
95	gtaagaagtactttaatagc	95,1	GTAagaagtactttaatAGC
96	taagaagtactttaatag	96,1	TAAgaagtactttaatAG
97	gtaagaagtactttaatag	97,1	GTAagaagtactttaatAG

[0375]

98	tgtaagaagtactttaatag	98,1	TGTAagaagtactttaATAG
99	aatgtgtaagaagtacttt	99,1	AATGtgtaagaagtaCTTT
100	caatgtgtaagaagtacttt	100,1	CAATgtgtaagaagtaCTTT
101	atgtgtaagaagtactt	101,1	ATGTgtaagaagtACTT
102	aatgtgtaagaagtactt	102,1	AATGtgtaagaagtACTT
103	caatgtgtaagaagtactt	103,1	CAATgtgtaagaagtACTT
104	gcaatgtgtaagaagtactt	104,1	GCAatgtgtaagaagtACTT
105	atgtgtaagaagtact	105,1	ATGTgtaagaagtACT
105	atgtgtaagaagtact	105,2	ATGTgtaagaagtACT
106	gcaatgtgtaagaagtact	106,1	GCAatgtgtaagaagtACT
107	aatgtgtaagaagtac	107,1	AATGtgtaagaaGTAC
107	aatgtgtaagaagtac	107,2	AATgtgtaagaaGTAC
108	caatgtgtaagaagtac	108,1	CAATgtgtaagaaGTAC
109	gcaatgtgtaagaagtac	109,1	GCAatgtgtaagaaGTAC
110	caatgtgtaagaagta	110,1	CAATgtgtaagaaGTA
110	caatgtgtaagaagta	110,2	CAATgtgtaagaAGTA
110	caatgtgtaagaagta	110,3	CAATgtgtaagaAGTA
111	gcaatgtgtaagaagta	111,1	GCAatgtgtaagaAGTA
112	gcaatgtgtaagaagt	112,1	GCAatgtgtaagaAGT
		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 <sup>m</sup>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 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 효능 시험**

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

[0380] 인간 교아종 U251 세포주를 ECACC로부터 구매하고 공급회사에 의해 권고되는 바와 같이 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>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 시딩하였다. PBS에 용해된 올리고뉴클레오타이드의 첨가 전에 세포를 24시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오타이드의 농도: 5  $\mu$ M. 올리고뉴클레오타이드 첨가 3 내지 4일 후에, 배지를 제거하고, 새로운 배지(올리고뉴클레오타이드를 미함유함)를 첨가하였다. 올리고뉴클레오타이드 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 데카머 레트로스크립트(RETROscript), RNase 억제제(앰비온, 제조회사의 설명서에 따름)를 100 mM dNTP 세트 PCR 그레이드(인비트로젠(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.

처리된 세포	처리된 세포	잔여 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 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 효능 시험**

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

시열번호	시열번호 mRNA 수	mRNA 수
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]

[0385]

**실시예 3: 단일 농도에서 U251 및 ARPE19 세포주에서 LNA 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 효능 시험**

[0386]

실시예 1 및 2에 기재된 "핫스팟" 영역 53113 내지 53384를 U251 및 ARPE19 세포주에서 각각 5  $\mu$ M 및 25  $\mu$ M 에서 선별된 HTRA1 LNA 올리고뉴클레오타이드의 새로운 라이브러리(n=305)에서 추가로 입증하였다. n=95 LNA 올리고뉴클레오타이드는 위치 53113과 53384 사이의 인간 HTRA1 미성숙 mRNA를 표적화하였고, 이들 올리고는 도 3에 나타난 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 올리고뉴클레오타이드의 첨가 전에 세포를 2시간 동안 항온처리하였다. 올리고의 농도는 각각 U251 및 ARPE19 세포에서 5 및 25  $\mu$ M이었다. 올리고뉴클레오타이드 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.

시 정 점	처 리 조 건	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]

[0391]

[0392]

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

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 올리고뉴클레오타이드의 첨가 전에 2시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오타이드의 농도: 50  $\mu$ M에서부터, 하프-로그 희석, 8개의 포인트. 올리고뉴클레오타이드의 첨가 4일 후에, 세포를 채취하였다. RNA 추출, cDNA 합성 및 qPCR을 실시예 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 나타냈다.

시 정 제 제	시 정 제 제	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]

[0394]

[0395]

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

검정을 실시예 3에 기재된 바와 같이 수행하였다. 올리고뉴클레오타이드의 농도: 50  $\mu$ M에서부터, 하프-로그 회석, 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.

시 정 제 제	시 정 제 제	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. 올리고뉴클레오타드의 농도: 50  $\mu$ M에서부터, 하프-로그 희석, 8개의 포인트. n=2 독립적 생물학적 복제물. 50  $\mu$ M에서 EC50 값 및 잔여 HTRA1 mRNA 수준을 대조군(PBS)의 %로 표에 나타냈다.

시험관내 효력	대조군	U251	
		EC50 ( $\mu$ 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]

[0400] 실시예 7: 투여량 반응 곡선에서 U251 세포주에서 선택된 화합물의 시험관내 효력 및 효능 시험

[0401] 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  $\mu$ L에 시딩하였다. PBS에 용해된 올리고뉴클레오타드의 첨가 전에 세포를 2시간 동안 항온처리하였다. 올리고뉴클레오타드의 농도: 50  $\mu$ M에서부터, 하프-로그 희석, 8개의 포인트. 올리고뉴클레오타드 화합물 첨가 후에 제4일 및 제7일에, 올리고뉴클레오타드를 미함유하는 75  $\mu$ L의 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  $\mu$ M에서 EC50 값 및 잔여 HTRA1 mRNA 수준을 대조군(PBS)의 %로 표에 나타냈다.

시 험 변 수	시 험 배 지	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]

[0403]

[0404]

#### 실시예 8: 인간 일차 RPE 세포에서 시험관내 효능 시험

인간 일차 망막 색소 상피(hpRPE) 세포를 사이언셀(Sciencell)(카탈로그 번호 6540)로부터 구매하였다. 검정을 위해, 5000 hpRPE 세포/웰을 배양 배지(EpiCM, 사이언셀 카탈로그 번호 4101)에서 라미닌(Laminin)(라미닌 521, 바이올라미나(BioLamina) 카탈로그 번호 LN521-03) 코팅된 96 멀티 웰 플레이트에 시딩하였다. 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), 트라이오도-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.

[0405]

실험하는 날에, 올리고뉴클레오타이드 첨가 전에 세포를 1시간 동안 신선한 분화 배지와 함께 항온처리하였다. 이를 PBS에 용해시키고 제0일 제4일에 세포 상에 적용하였다. 제7일에, 세포를  $\beta$ -머캅토-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 헥사머 올리고뉴클레오타이드를 기반으로 하는) 고용량 cDNA 역전사 키트를 제조회사의 설명서에 따라(썸모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 카탈로그 번호 4368814; 로트 00314158) 사용하여 수행하였다. cDNA 샘플의 측정을 7900HT 실시간 PCR 기기(썸모 피셔 사이언티픽) 상에서 384-웰 플레이트 포맷으로 3회 수행하였다. 하기 TaqMan 프라이머 검정을 qPCR을 위해 사용하였다: HTRA1, Hs01016151\_m1 and Hs00170197\_m1, 하우스키팅 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 험 번 호	투 여 용 량 ( $\mu$ M)	mRNA 수 준		
		50 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
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: 시노물구스 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 올리고뉴클레오타이드에 대해 관찰되었다(도 5 참조).

[0409]

동물

[0410]

모든 실험을 시노물구스 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 부프레놀핀 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  $\mu$ L).

[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  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 망막 샘플을 700  $\mu$ L MagNa 퓨어 96 LC RNA 단리 조직 완충제에 용해시키고 프리셀라이즈 에볼루션 균질기(precellys evolution homogenizer)를 사용하여 2 ml 튜브 당 하나의 스테인리스강 비드를 첨가하여(2 x 1.5 min) 균질화시킨 후에, 실온에서 30분 동안 향온처리하였다. 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. 비오틴화된 LNA-포착 프로브 및 다이옥시제닌-접합된 LNA-검출 프로브(둘 다 5xSSCT에서 35 nM, 각각 검출할 LNA 올리고뉴클레오타이드 중 하나의 말단에 상보성임)를 희석된 균질물 또는 관련 있는 기준물질과 혼합하고 30 분 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 바이오테크(Biotek) 판독기 상에서 615 nm에서의 흡광도로써 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(바이오테크)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 바이오사이언시즈)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 %로써 나타냈다.
- [0421] 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  $\mu$ m 두께)을 RNAscope 2.5 VS 프로브-Mmu-HTRA1, REF 486979(어드밴스드 셀 다이아그노스틱 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.
- [0424] 플레이트-기반 면역침강 질량 분석(IP-MS) 접근법을 사용한 HTRA1 단백질 정량화
- [0425] 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 단백질검정).
- [0427] 샘플 준비, 유리체
- [0428] 유리액(300  $\mu$ l)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 단백질검정).
- [0429] 플레이트-기반 HTRA1 면역침강 및 트립신에 의한 소화
- [0430] 96 웰 플레이트(Nunc MaxiSorp)를 항-HTRA1 마우스 단클론성 항체(R&D MAB2916, 50  $\mu$ l PBS 중에 500 ng/웰)로 코팅하고 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 플레이트를 2회 PBS(200  $\mu$ l)로 세척하고 PBS 중의 3%(w/v) BSA로 30 분 동안 20°C에서 차단시킨 후에, 2회 PBS 세척이 뒤따랐다. 샘플(50  $\mu$ l PBS 중의 75  $\mu$ g 망막, 100  $\mu$ g 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  $\mu$ l)를 각각의 웰에 첨가한 후에, 1시간 동안 20°C에서 항온처리하여 시스테인 설프히드릴을 환원시켰다. 이어서, 50



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

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

[0432] 질량 분석을 TSQ 쿼티바(Quantiva) 삼중 사극 질량 분석기에 커플링된 얼티메이트(Ultimate) RSLCnano LC(써모 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, 써모 사이언티픽) 상에 적재하였다. 이어서, 펩티드를 250 nL/분의 유속에서 하기 구배를 사용하여 40℃로 가열된 통합된 전자분무 이미터(emitter)를 갖춘 PepMap Easy-SPRAY 분석용 컬럼(75  $\mu$ m x 15 cm, 3  $\mu$ m, 100 A, 써모 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 쿼티바를 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 튜브 온도 300℃. SRM 전이를 HTRA1 펩티드 "LHRPPVIVLQR" 및 내부 표준으로서 사용된 동위원소-표지된 L-[U-13C, U-15N]R 합성 버전 에 대해 획득하였다.

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

[0434] 웨스턴 블롯

[0435] 0.5 프리셀라이즈 튜브(CK14\_0.5ml, 버틴 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 튜브(CK14\_0.5ml, 버틴 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)(켈른 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] 블롯을 오디세(Odyssey) CLX(Li-Cor) 상에서 이미지화시키고 분석하였다.

[0440] 실시예 10: 시노물구스 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 유리체 샘플에 따라 제조하였다. 시노물구스 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 검량선을 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 나타난 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 시각화를 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 플롯팅된 개별적 동물의 안방수의 계산된 HTRA1 수준을 제공한다.

[0449]

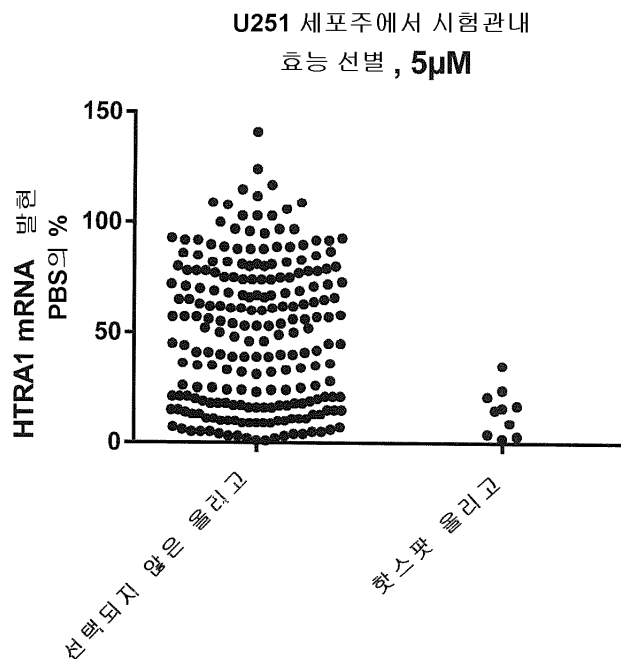
도 13은 안방수의 HTRA1 단백질 수준과 망막의 HTRA1 mRNA 수준 사이의 직접적 상관관계를 보여준다. 따라서, 안방수 HTRA1 단백질 수준은 HTRA1 망막 mRNA 수준 또는 HTRA1 망막 mRNA 억제에 대한 바이오마커로서 사용될 수 있다.

[0450]

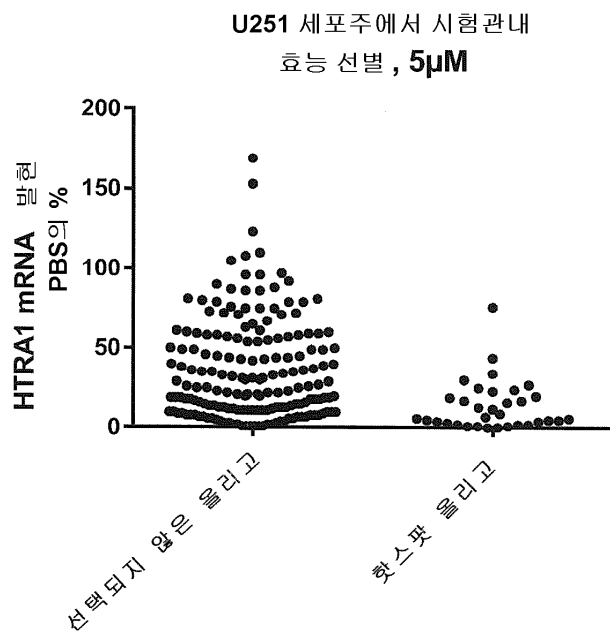
또한, 도 14는 망막의 HTRA1 단백질 수준과 안방수의 HTRA1 단백질 수준 사이의 상관관계가 존재함을 보여주되, 본 실험에서 상기 상관관계는 망막에서 HTRA1 mRNA 억제와 안방수의 HTRA1 단백질 수준 사이의 상관관계만큼 강하지 않고, 이는 안방수 HTRA1 단백질 수준이 HTRA1 mRNA 길항제에 대한 바이오마커로서 특히 적합함을 시사한다.

## 도면

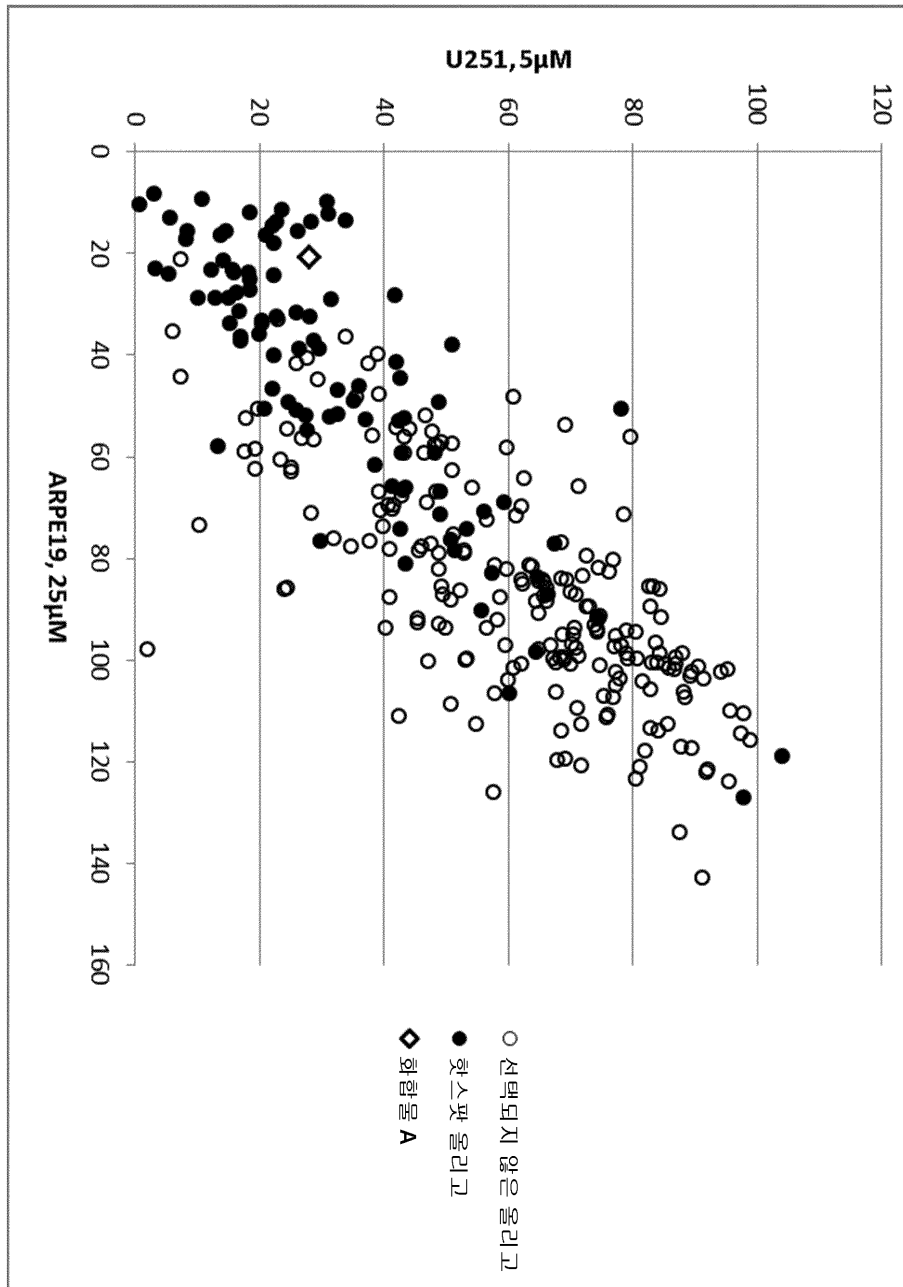
### 도면1



도면2

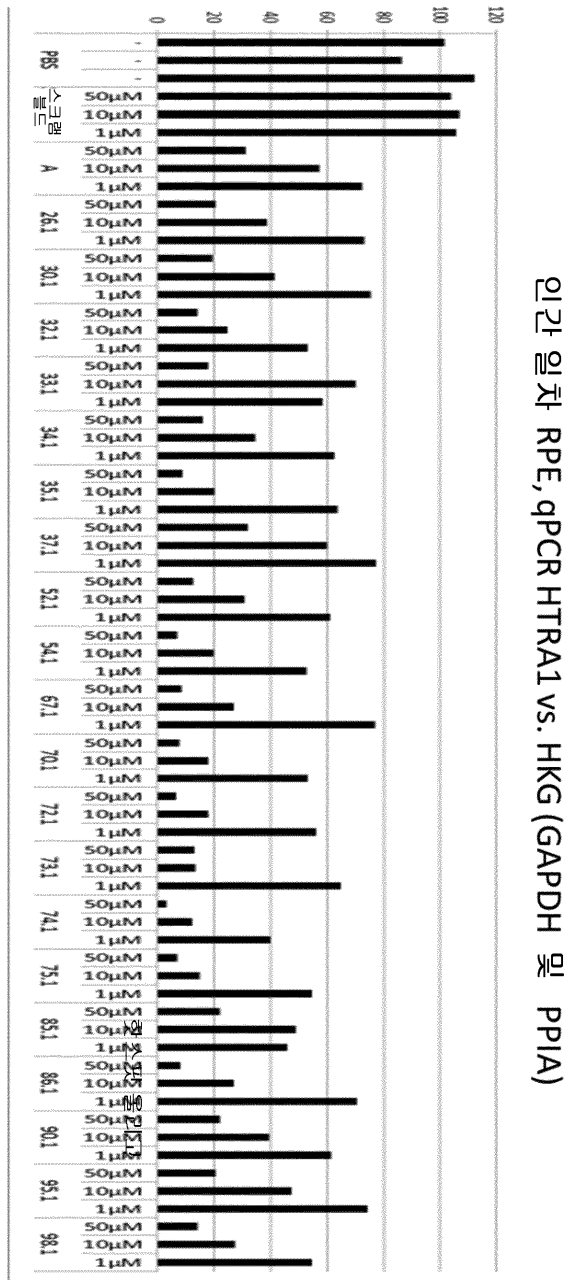


도면3

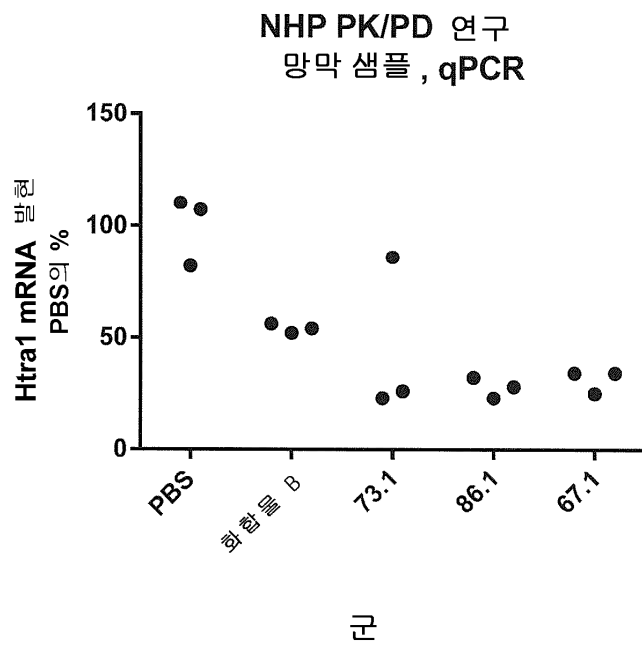


도면4

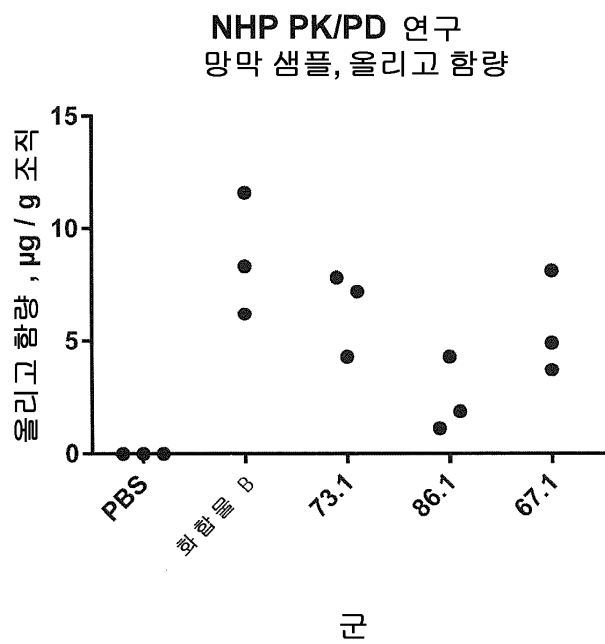
HTRA1 mRNA 발현 수준, PBS의 %



도면5a

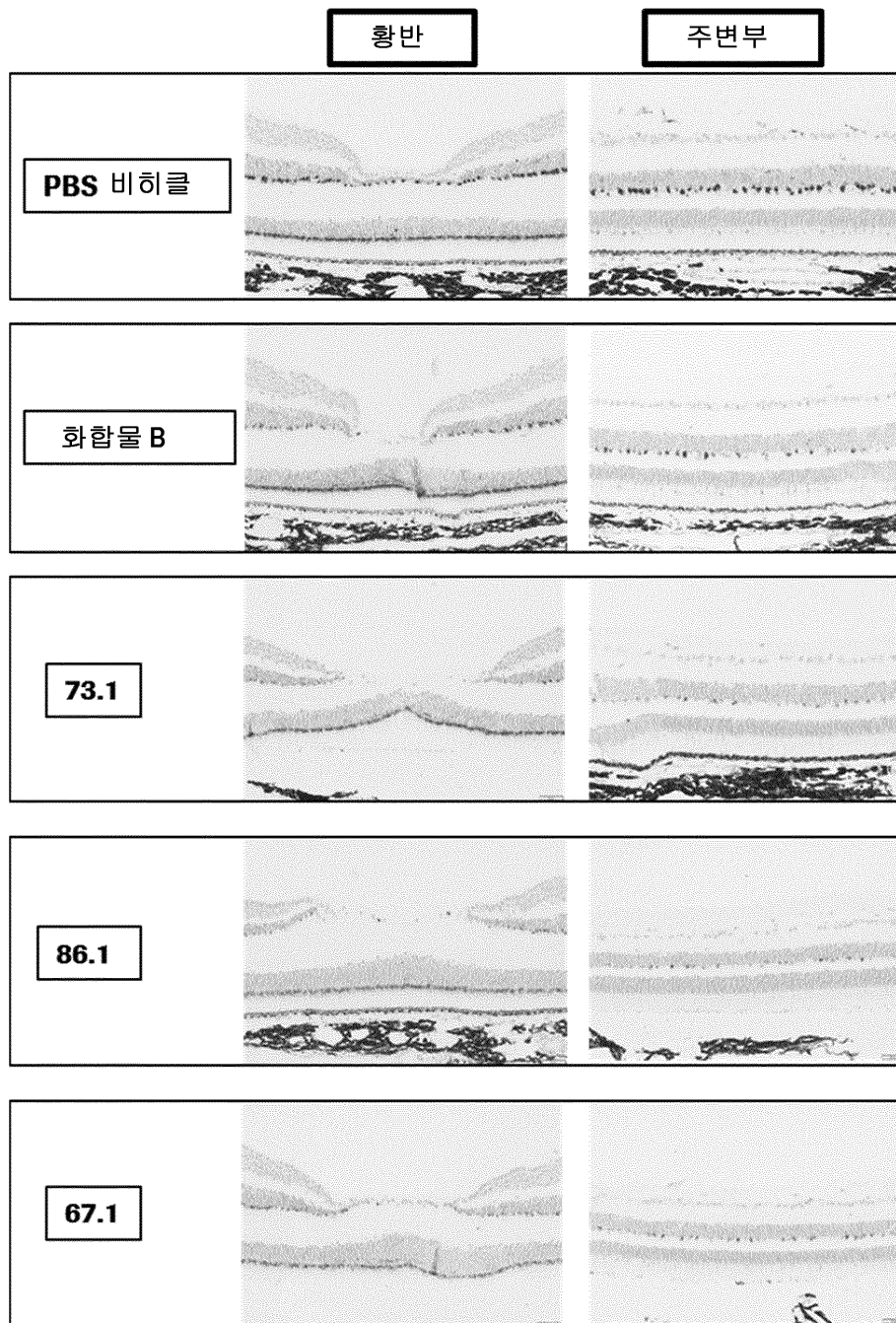


도면5b

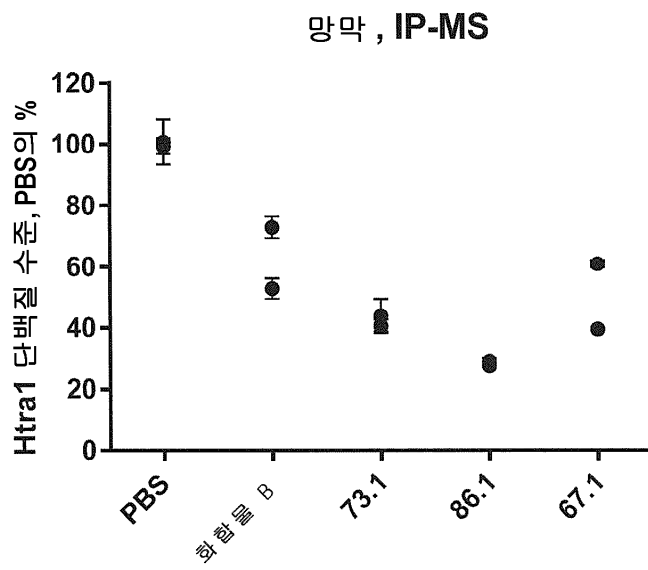




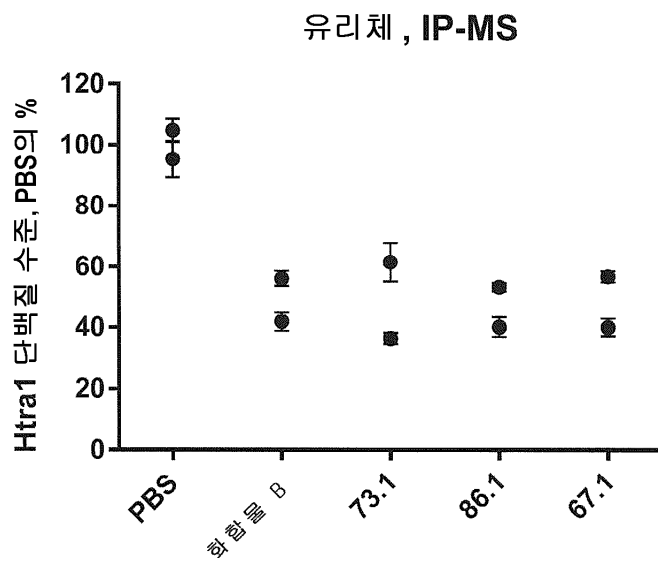
도면5c



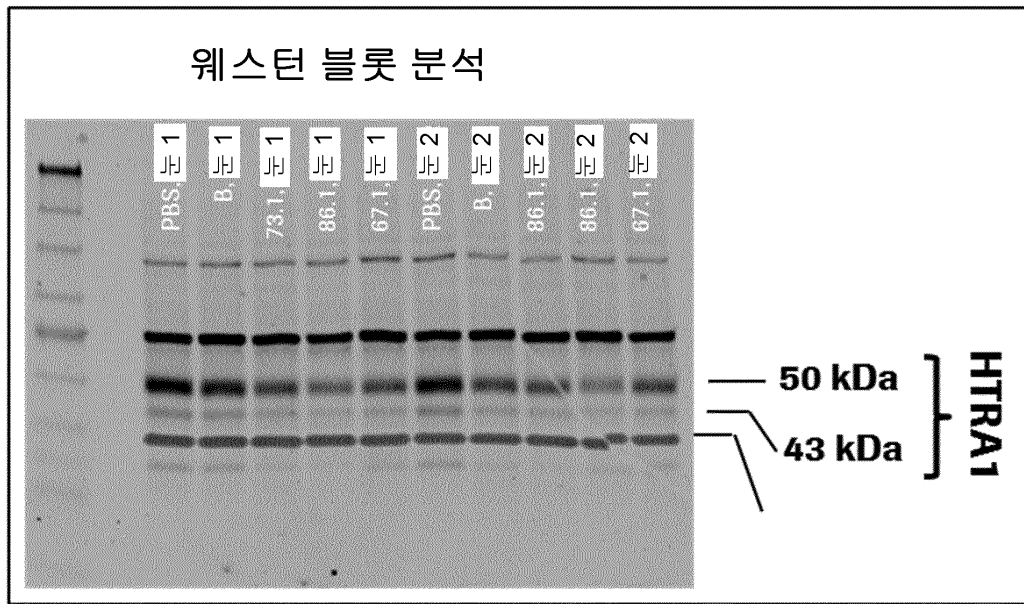
도면5d



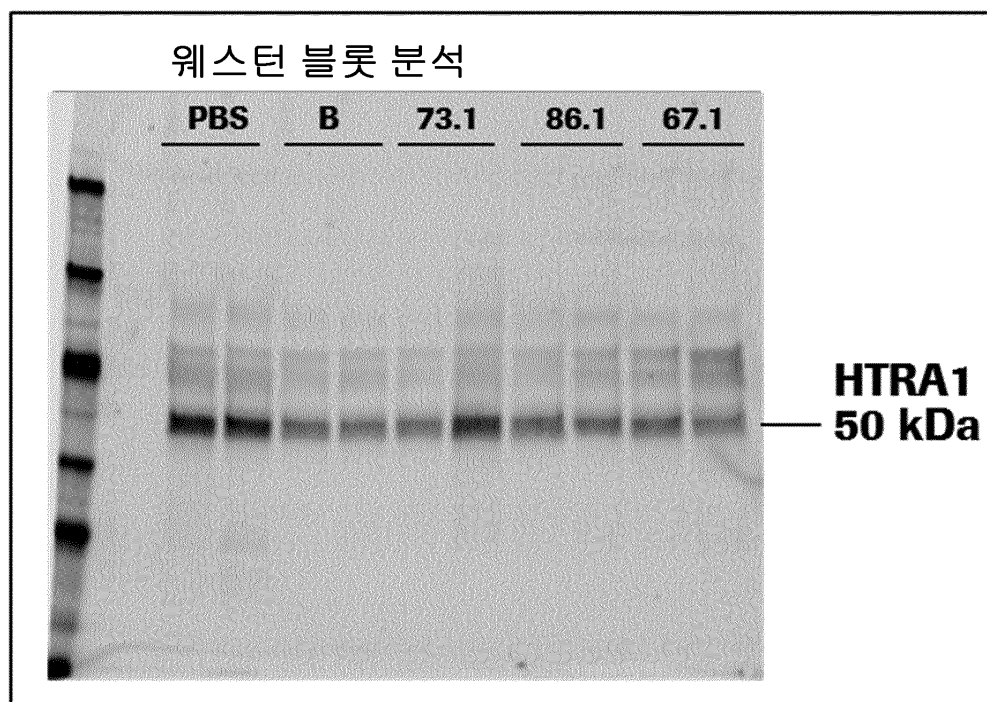
도면5e



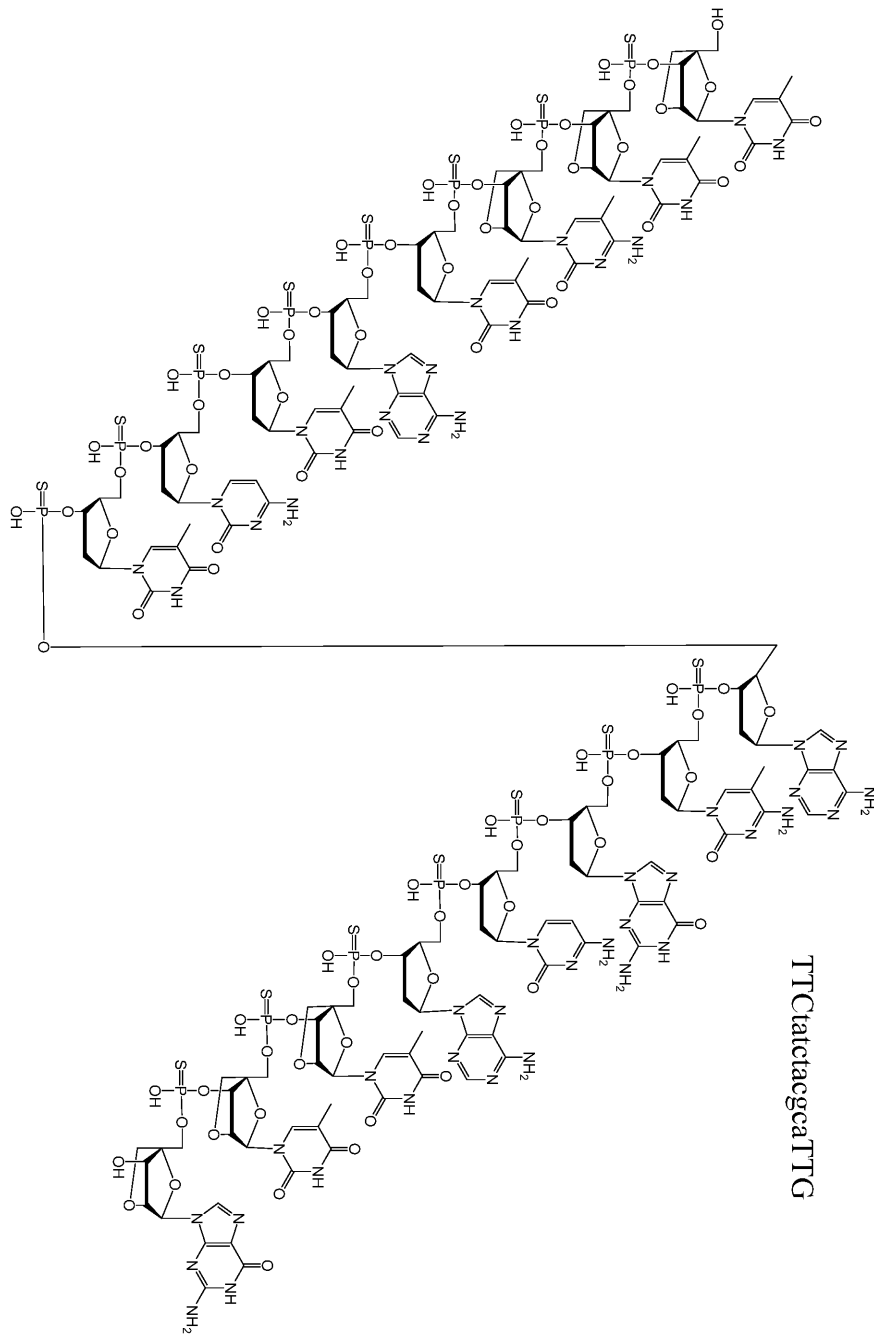
도면5f



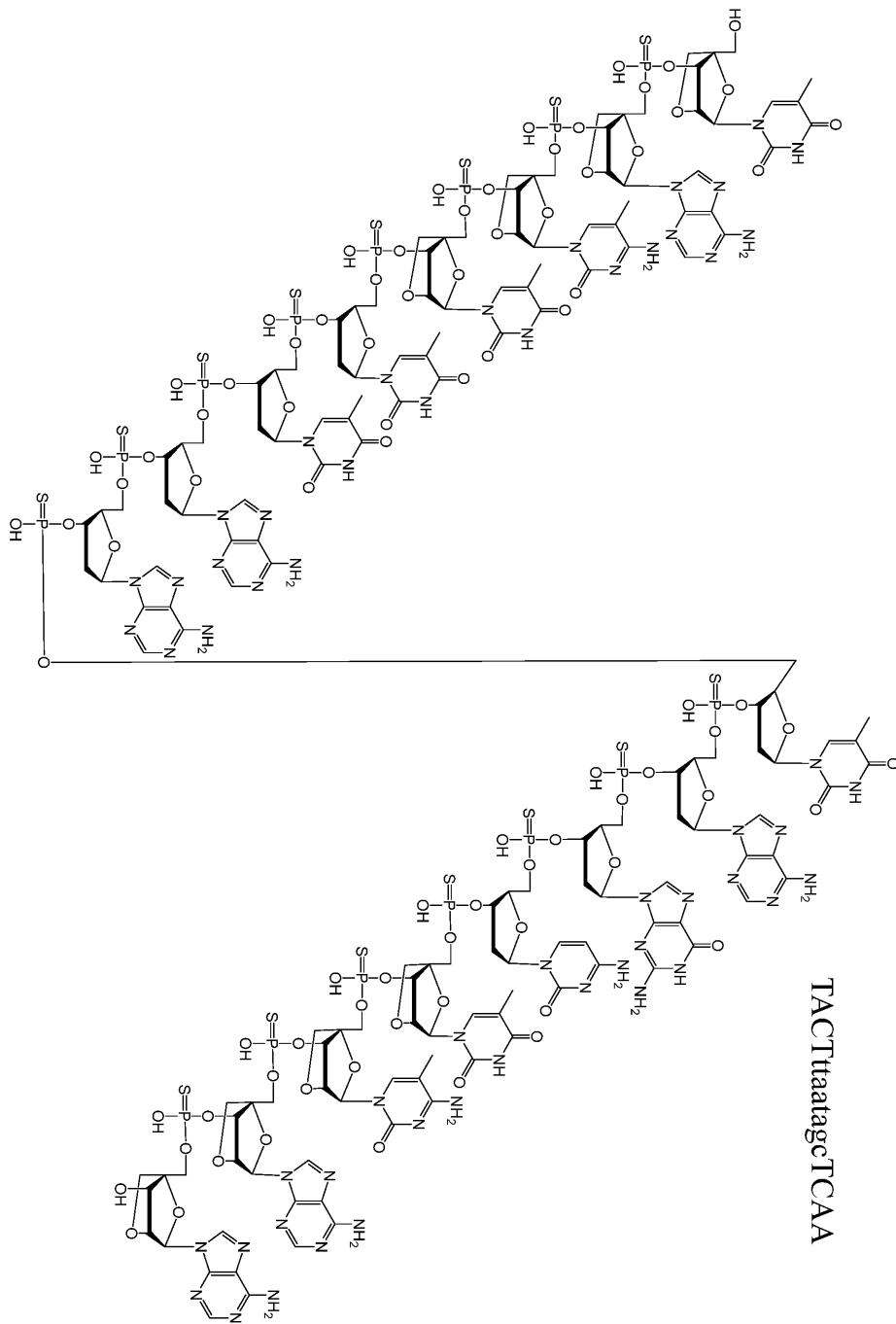
도면5g



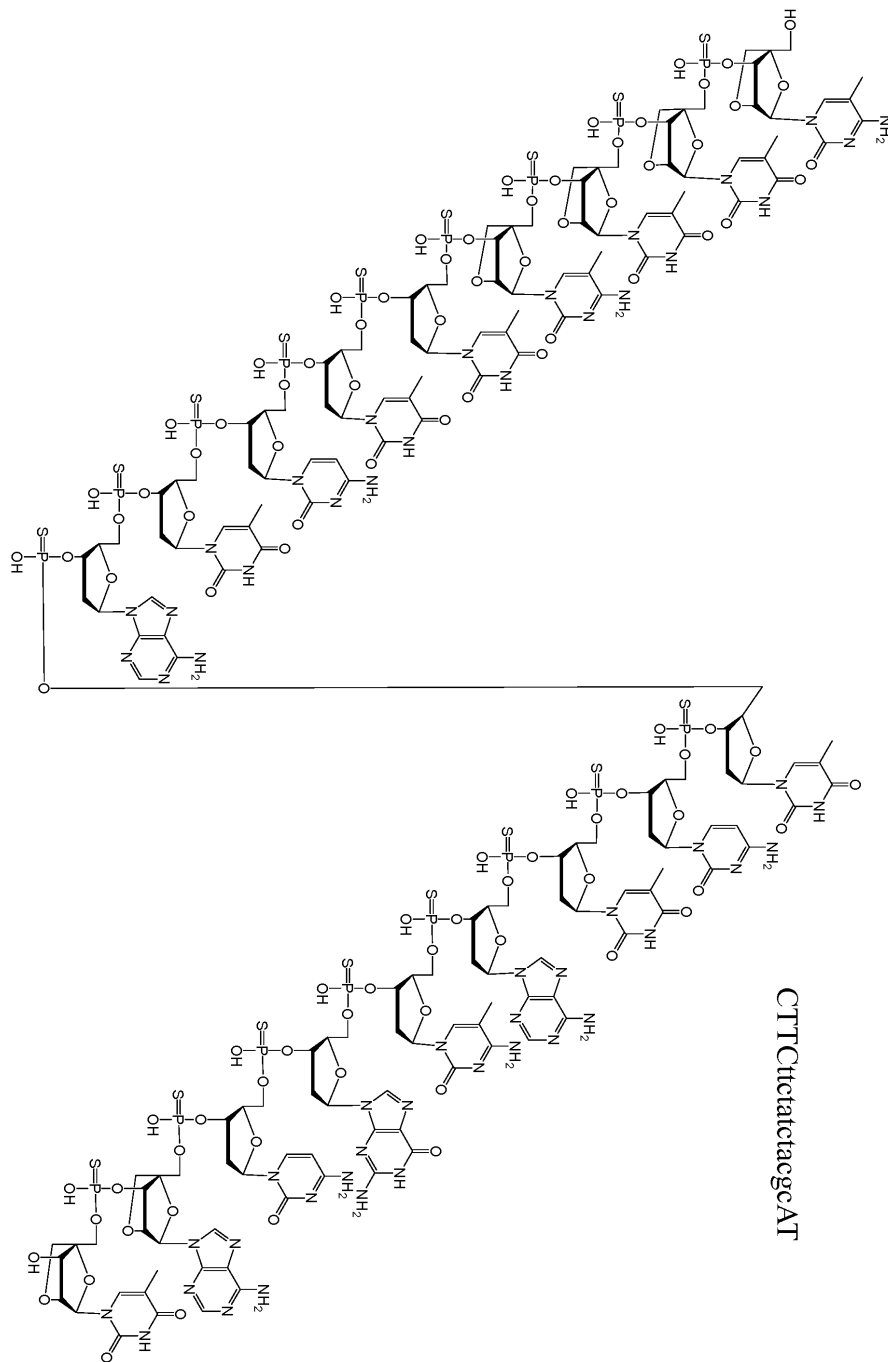
도면6



도면7

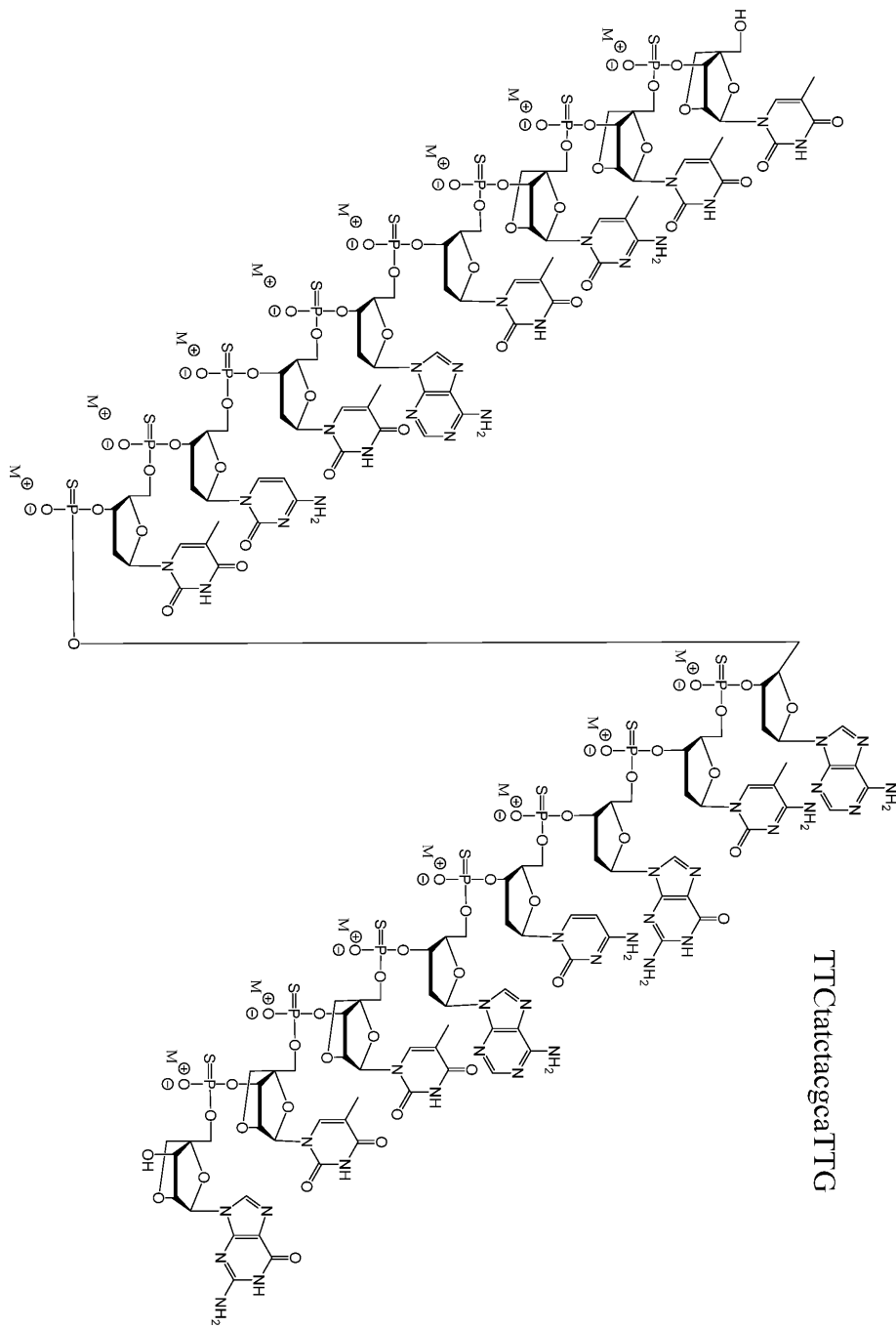


도면8

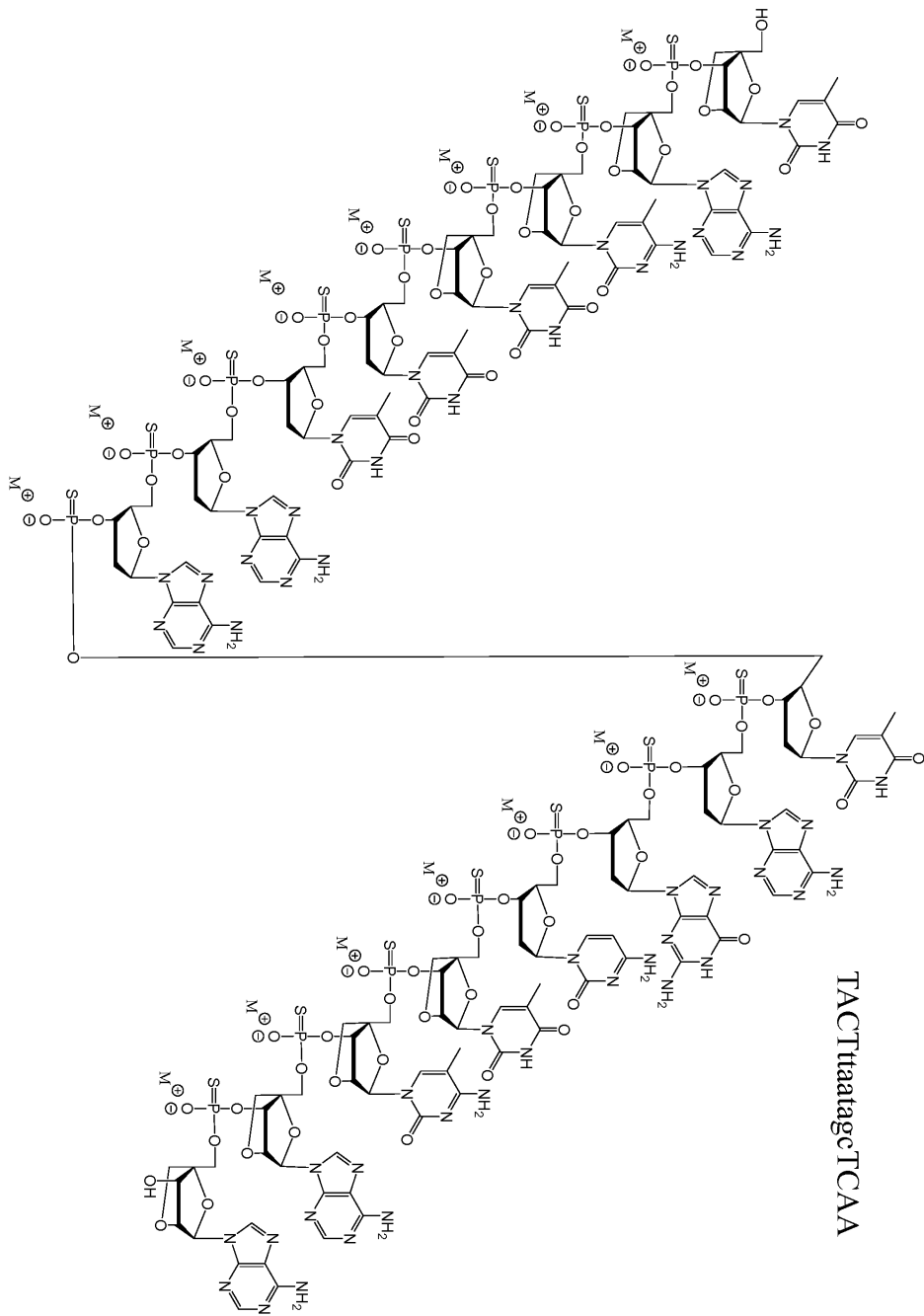




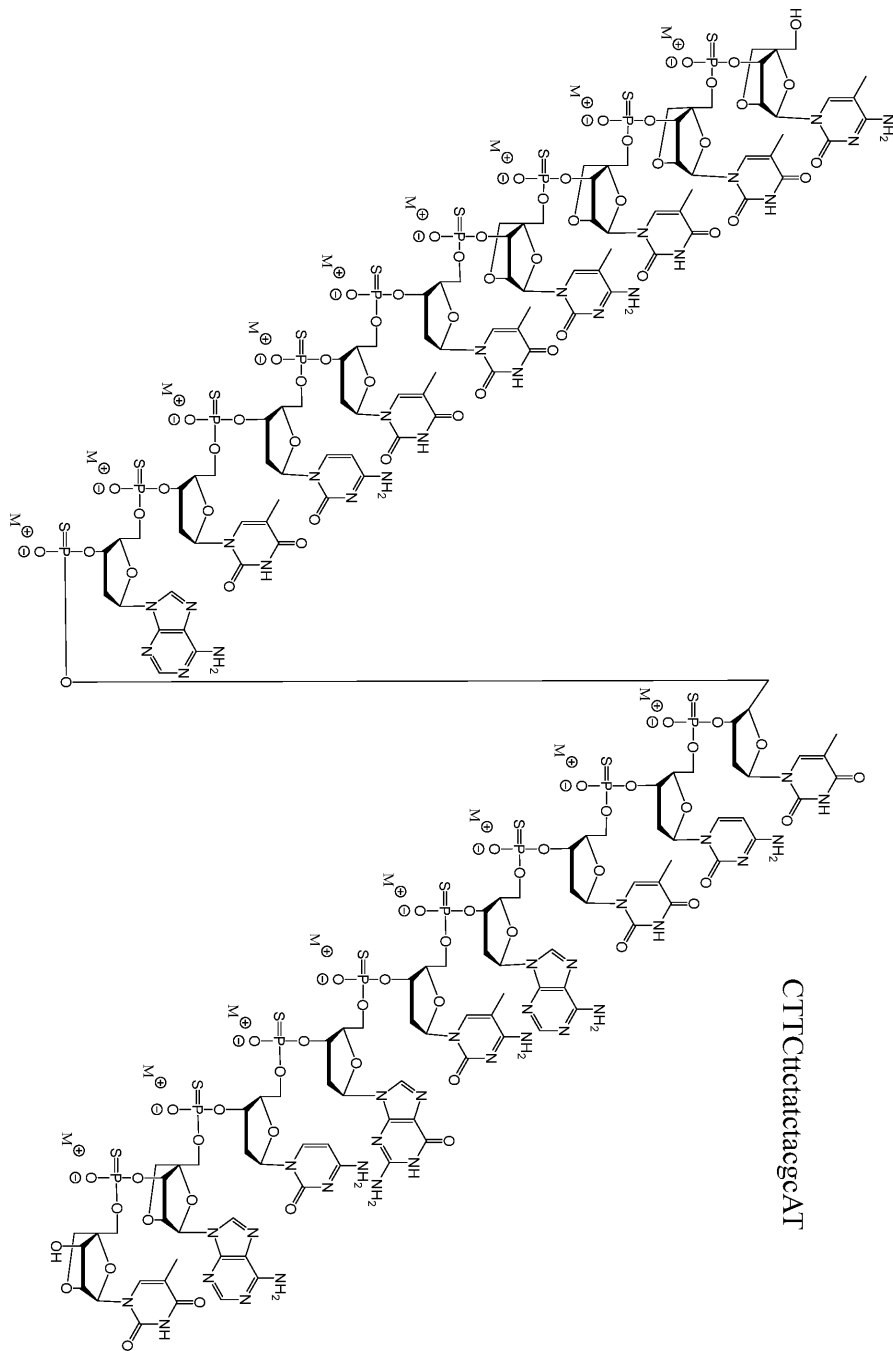
도면9



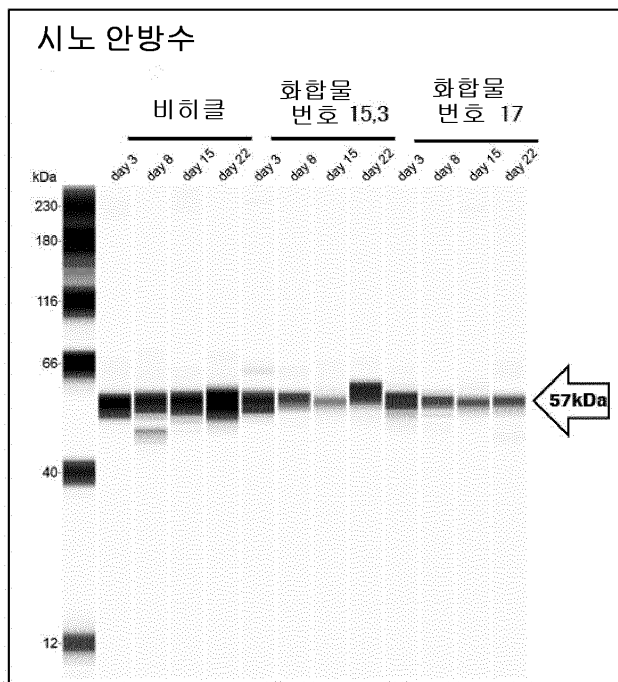
도면10



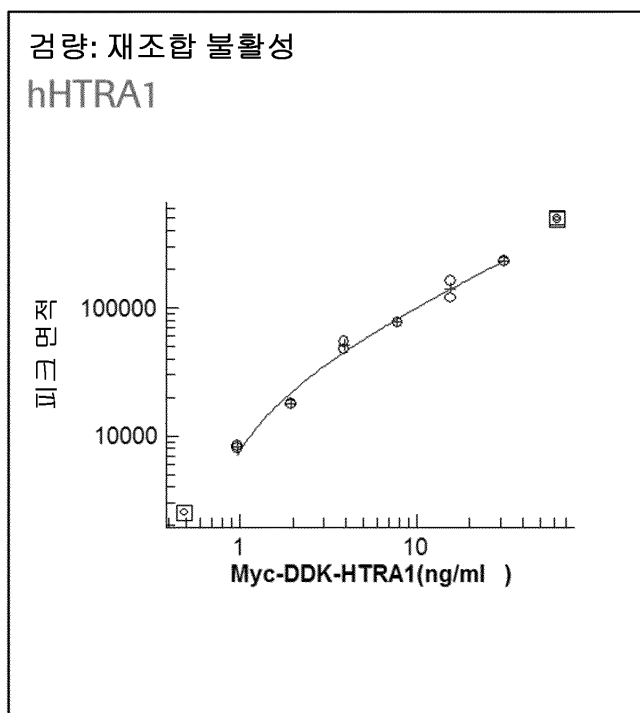
도면11



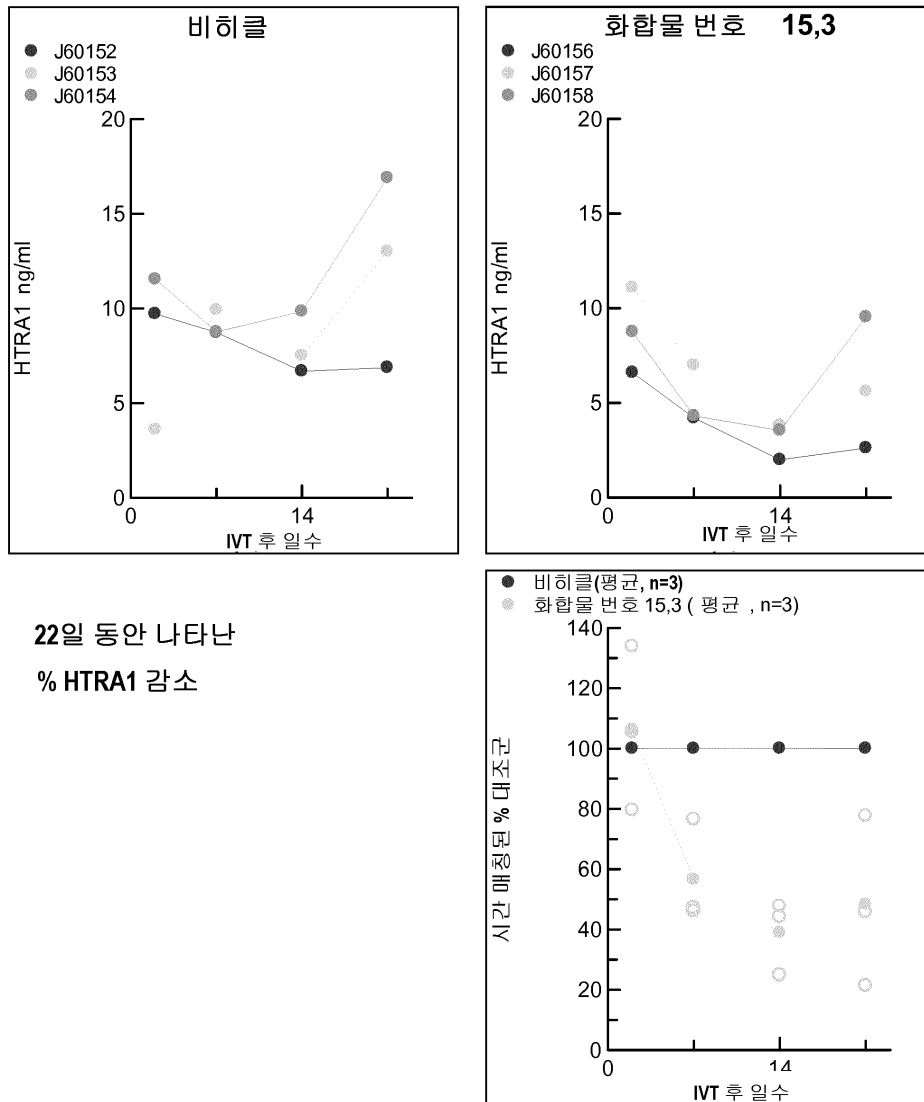
도면12a



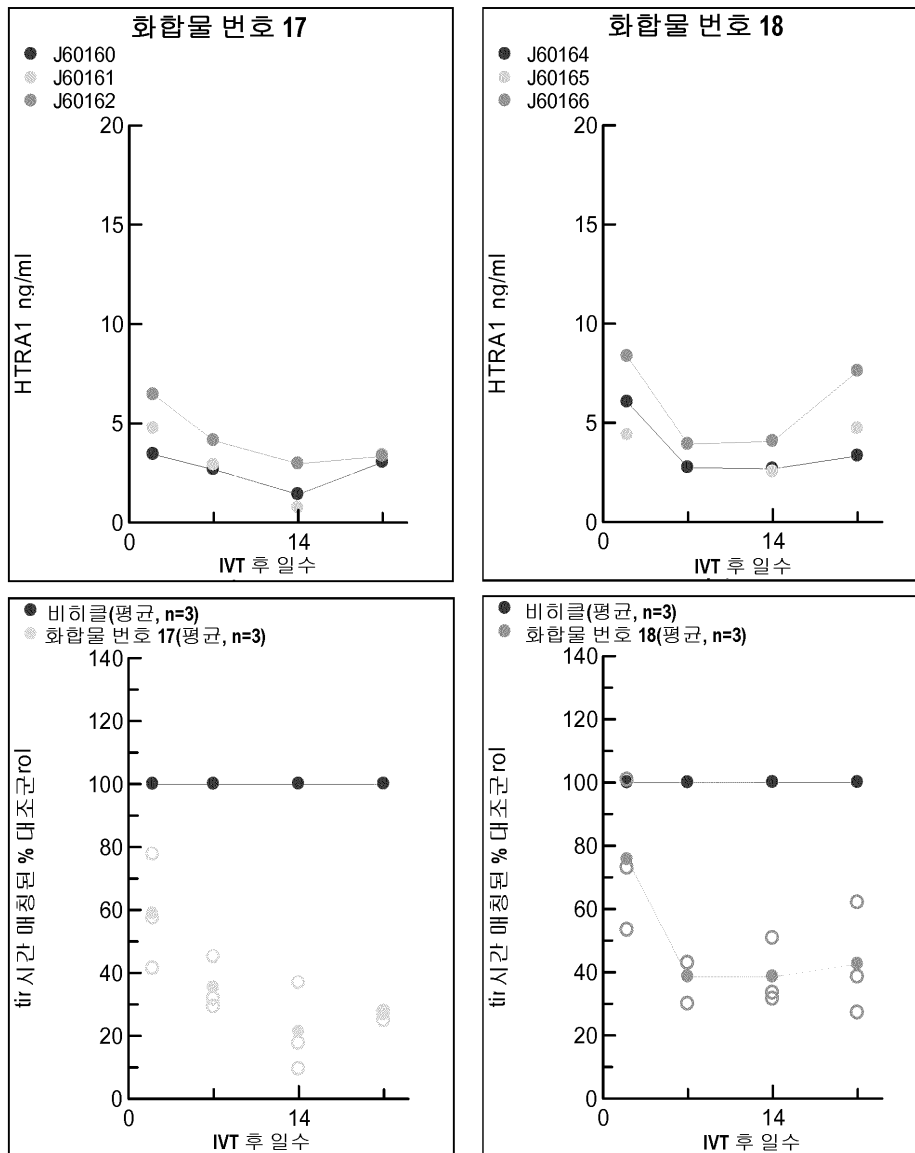
도면12b



도면12c



도면12d

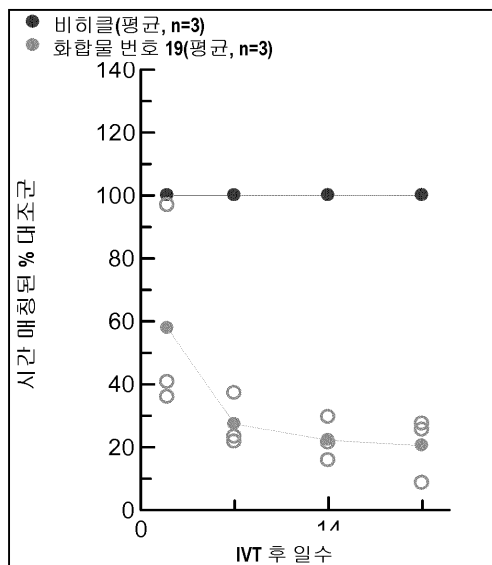
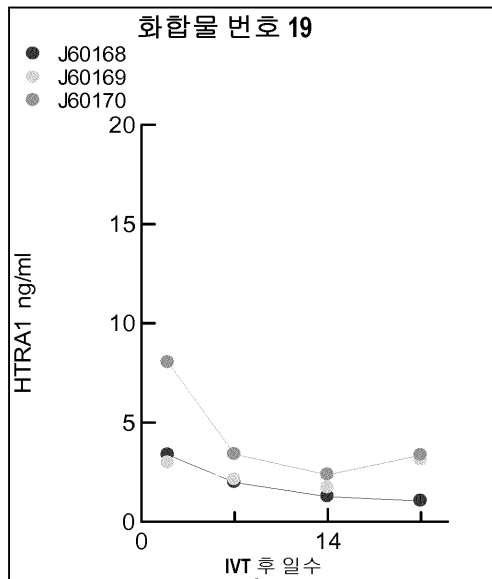


22일 동안 나타난

% HTRA1 감소



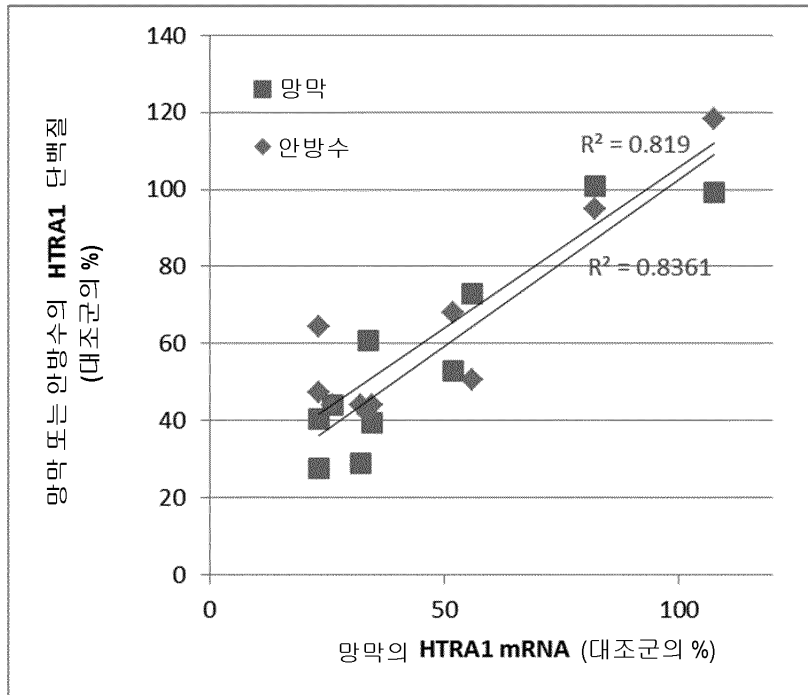
도면12e



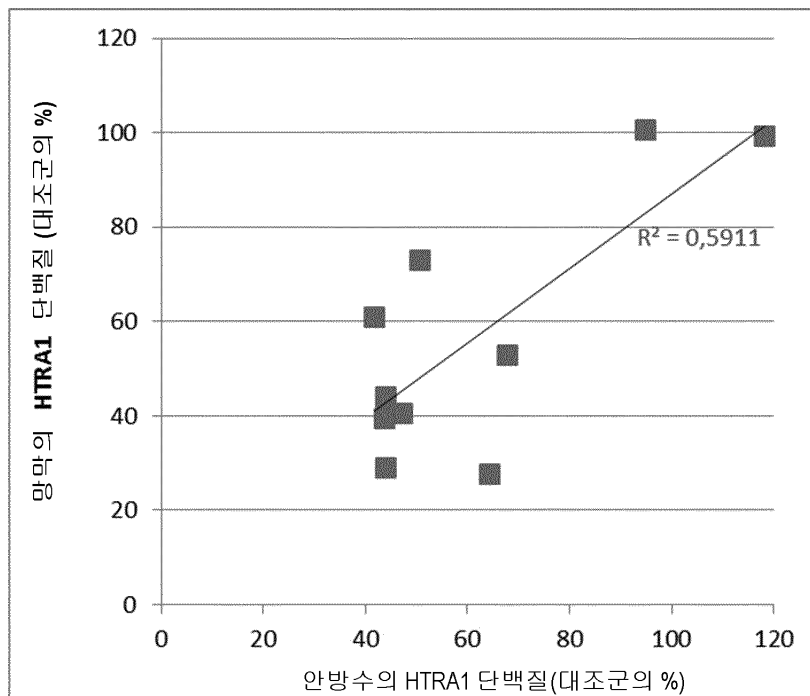
22일 동안 나타난

% HTRA1 감소

도면13



도면14



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

<120> ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES FOR MODULATING HTRA1 EXPRESSION

<130> P34287-W0

<140> PCT/EP2018/064221

<141> 2018-05-30

<150> EP17173964.2

<151> 2017-06-01

<150> EP17209407.0

<151> 2017-12-21

<150> EP17209535.8

<151> 2017-12-21

<160> 231

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2138

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 1

caatgggctg ggccgcgcgg ccgcgcgcac tcgcacccgc tgcccccag gccctcctgc 60

actctcccc gcgccgtctt ccggccctcg cctgtccgc cgccaccgcc gccgccgcca 120

gagtcccat gcagatcccg cgcgccgtc ttctcccgct gctgtgtctg ctgctggcgg 180

cgcccgctc ggccgagctg tcccgggccg gccgtcggc gcctttggcc gccgggtgcc 240

cagaccgtg cgagccggcg cgctgcccc gcgcagccga gcactgcgag gccggccggg 300

cccgggacgc gtgcggctgc tgcgaggtgt gcggcgcgcc cgaggcgcc gcgtgcggcc 360

tgcaggagg cccgtgcggc gaggggctgc agtgcgtggt gcccttcggg gtgccagcct 420

cggccacggt gcggcgcgcc gcgcaggccg gcctctgtgt gtgcgccagc agcgagccgg 480

tgtgcggcag cgacgccaac acctacgcca acctgtgcca gctgcgcgcc gccagccgcc 540

gctccgagag gctgcaccgg ccgccggtca tcgtcctgca gcgcggagcc tgcggccaag 600

ggcaggaaga tccaacagt ttgcgccata aatataactt tatcgcgac gtggtggaga 660

agatcgcccc tgccgtggtt catatcgaat tgtttcgaa gcttccgttt tctaaacgag 720

agggtccggt ggctagtggg tctgggttta ttgtgtcgga agatggactg atcgtgacaa 780

atgccacgt ggtgaccaac aagcaccggg tcaaagtga gctgaagaac ggtgccactt 840

acgaagccaa aatcaaggat gtggatgaga aagcagacat cgactcatc aaaattgacc 900

accagggcaa gctgcctgtc ctgctgcttg gccgtcctc agagctgcgg ccgggagagt 960

tcgtggtcgc catcggaagc ccgttttccc ttcaaaacac agtcaccacc gggatcgtga 1020  
gcaccaccca gcgaggcggc aaagagctgg ggctccgcaa ctacagacatg gactacatcc 1080  
agaccgacgc catcatcaac tatggaaact cgggaggccc gttagtaaac ctggacgggtg 1140  
aagtgattgg aattaacact ttgaaagtga cagctggaat ctcttttgca atcccatctg 1200  
ataagattaa aaagttcttc acggagtcctc atgaccgaca ggccaaagga aaagccatca 1260  
ccaagaagaa gtatatttgt atccgaatga tgtcactcac gtccagcaaa gccaaagagc 1320

tgaaggaccg gcaccgggac ttcccagacg tgatctcagg agcgtatata attgaagtaa 1380  
ttctgatac ccagcagaa gctgggtggtc tcaaggaaaa cgacgtcata atcagcatca 1440  
atggacagtc cgtgggtctc gccaatgatg tcagcgacgt cattaaaagg gaaagcaccc 1500  
tgaacatggt ggtccgcagg ggtaatgaag atatcatgat cacagtgatt ccgaagaaa 1560  
ttgaccata ggagaggca tgagctggac ttcatgtttc cctcaaagac tctccgtgg 1620  
atgacggatg aggactctgg gctgctggaa taggacactc aagacttttg actgccattt 1680  
tgtttgttca gtggagactc cctggccaac agaatccttc ttgatagttt gcaggcaaaa 1740

caaatgtaat gttgcagatc cgcaggcaga agctctgccc ttctgtatcc tatgtatgca 1800  
gtgtgctttt tcttgccagc ttgggccatt ctgtcttaga cagtcagcat ttgtctctc 1860  
ctttaactga gtcacatct tagtccaact aatgcagtcg atacaatgcg tagatagaag 1920  
aagccccacg ggagccagga tgggactggt cgtgtttgtg cttttctcca agtcagcacc 1980  
caaaggtcaa tgcacagaga ccccggtggt gtgagcgctg gcttctcaa cggccgaagt 2040  
tgctctttt aggaatctct ttggaattgg gagcacgatg actctgagtt tgagctatta 2100  
aagtacttct tacacattgc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2138

<210> 2

<211> 53384

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 2

caatgggctg ggccgcgcgg ccgcgcgcac tgcacccgc tgccccgag gcctcctgc 60  
actctcccc gcgcgctct ccggccctcg cctgtccgc cgccaccgc gccgcgcca 120  
gagtcgcat gcagatcccg cgccgcgctc ttctccgct gctgtgctg ctgctggcg 180  
cgccgcctc ggcgagctg tcccgggcg gccgctcggc gcctttggc gccgggtgcc 240  
cagaccgctg cgagccggcg cgctgcccgc cgcagccgga gcactgcgag ggccggccgg 300  
cccgggacgc gtgcggctgc tgcgaggtgt gcggcgccgc cgaggcgcc gcgtgcggcc 360

tgcaggaggg cccgtgcggc gaggggctgc agtgcgtggt gcccttcggg gtgccagcct	420
cggccacggt gggcgggcgc gcgcaggccg gcctctgtgt gtgcgccagc agcgagccgg	480
tgtgcggcag cgacgccaac acctacgcca acctgtgcca gctgcgcgcc gccagccgcc	540
gtcccgagag gctgcaccgg ccgccggtca tcgtcctgca gcgcggagcc tgcggccaag	600
gtactccgcc gcgtctctgg gcagctcccc actctctcca tcccagctcg gacctgttc	660
tgcgggactg gtgggcaggt tgaggggcag cgaagcgttg tgggtggcc agggcaactc	720
tcggggacag gcaggtgggc ccgggggtgg cggatttccg cgggctgcct cggaaccgag	780
cttcgcgcc agcccggggc cggttctgcg ccagacgat gccagtacgc ccggcctgca	840
ctctggggct cgagacgccc ggcgaccggc catggagtgc cctgagggca accacacagc	900
gcggggaccc caggacaaat aagaggaatg ggggcataaa ggaaggagag aagttcagga	960
ctgggaattg gcgcctcgca gagcggttc aggaccacaa gaagtcattt cggttgcttt	1020
ttcttctatt tacgtctcc gtccccctta aaattcactg cttgatcac gggaccgctc	1080
agtgaact gtatgtaact cttttgaaa ggaacagtgt ttgccggccc gccccggagt	1140
ttctccaaa agtctacccc gagcaggga cggtttggca ccgtctcgt ttcggcgcg	1200
ttgctgcctg tcttgcttc ctcgtttga gccagcccta caaaaatgaa agtggctcct	1260
tttgaataag ctgaatcggg ctttgatca cgaatctgc agaggcgag aagggaccgg	1320
gttagtgatg aggaagaagt ctaccctct gtctctacag ccgcacacag gacctgtct	1380
ggcaggggag acggtggtga tggggaagg agtggaatgg agcaatgtct aactctctcg	1440
cgggaccttc cgagagatg ctctcatct tcaggcagag gccatgtgga aaaataatat	1500
cgagttcagc agcgccagc ccgcgttgt aggaaccaga cagcgggct tggcagtgcg	1560
cttgggcgca gccgtgccg tctgccgga cccagtgt gcctctcaa cacgggcagt	1620
gccaggagag gggcatagg gagcacagt gagaggact ggtctagagt ttactttata	1680
ggaatatggt tcggtgtgac caactaggc ttagcatagt ttggcttacg tggacgggaa	1740
gatgccagag ccgaactggg tgaaattcga gattgcgtat ttcaccaaca caggagcaca	1800
gccctcggga aactcagct agtcaggcag tagagattg tcccgagag aagtgtcct	1860
gcagactcga gaaggggcat gatgatagca cacgtctgt gagcaccag tctgtgtgcc	1920
gggtgtgtta cctctgtgac ctcatctgt caaacagga ggcagttgt cctctctctc	1980
tcttttttt tcttaagaga cagggtctcc ctctgtgcc catgtggag ttagtggtg	2040
tgatcatggc tactgcagc ctccgacccc tgggtcaat gattctctg cttcagcctc	2100
ccaagtggct gggactacg gcggatgcca ccacaccag cttctcatc ccgttttaca	2160
gatagcggag ctaaggtga aaaacttgcc caaggtcatt cagctggaat ttaaacccag	2220

acagcctcat tcagaggagt cagcccagca cttactcca aggggtgtggg agaggggtca 2280  
 ggtgtctgtaa atttcctggt gggctggacg tgcattcccc tcagagctgg gaacagcata 2340  
 cacaagcct aagacttgtt tggaggtgaa tagatcagtg tggctgggga acgttttggg 2400  
 agggcagcag gagttagcca ggctgggtggc ccagagtccc agggctgaag aggctggctg 2460

tgccccgtgc cctgtgcgca gatgttcttg aactggagca actcaaagcc tagttagtg 2520  
 tagggctgac ctacagctgg agtgcggaat gcatccaggg tggagagttt agactactgc 2580  
 aataatctgg gtgtgaggcg acaacattga aaaagcatgt ttttgtcaa aacaagccag 2640  
 ctgttactgg tctcgtgtt tgtgtgtctca tcgcacgggg tctgagtgt ctggcaccat 2700  
 gcgagccgcc taatttatgt ctatgaggc aagtgtctta acaagttttg gatttggctg 2760  
 agtccctgtg tggaggaaaa caggctcccc attggccatc gggctcacag cgggcccccg 2820  
 gtgtaccagt gaggggacag ccacagaggg ataagcatgg tggctttgaa aggagggaga 2880

gacagagtgg gtacaatgct tttcttatcc ctccctcctt cttttgcaa tatttatga 2940  
 gctctgtagg gtgtctgaca ccgtttgcat gttgtctgt ctggcacatc ggaggtactt 3000  
 ggtacagagt gattagtga tgaataaatg aatgaatga gacaaacggg aggtgcttgc 3060  
 gatacacgc cattctgttt ttccttagtg gaaggcactg ctttctgtcg cccctctct 3120  
 ggatctcaca ctccaccctt gacttttcgg aggtgtttcc gaggacaggc gcctgggagc 3180  
 cagcagactt cattcagtc aagccaggct ccaggactca acagctgggtg cccacgggca 3240  
 ggtcacttga cgtcactgtt aatgaggtg aattggctgc ctgctctggc tgggaagattg 3300

gcgggagagt cactttagct gccatggaca tgagcctttt ctagggtgtc cacttgacta 3360  
 gaggcctgga gttaggagca gtcatacacg gatctggaga cagagctctc gaggcaggag 3420  
 cgggtgtctg gatttcaat attataaggt ggctttgtct ggggcagagc atgccagggg 3480  
 atgagaggta gaaatgtcat cagatcaggg gtccccaggg aggtgactag cactttgggt 3540  
 cacagtagat ctttgtagat aggaacatgt caccattcaa aggaaagcac tttcatctgt 3600  
 aagctgttta ttgaatagac ctacagaaac atctctgtc accgctctgg aatgaaggc 3660  
 aatcatcta tttcagaagt caatgcactg gcagggtttg gatgggaaag tatacaattc 3720

agctagagaa caaagatctg tcatctccag ctgtactggt cagatgatta caaaaaagaa 3780  
 aggaattgaa atactaatg ggtactaata atgagggcta acatatatgt tgtgttatt 3840  
 ctatgccggg tgcatactaa ttcatttgat cctccggaca gtcctatgag tgagtgtgt 3900  
 agtcttccct gggttacagc tgggcagcta agtcacagag aagtaccttg ctcaggactg 3960  
 gtgttccac acaactggat ggagagcctc gttcataacc accatgtgt gctgttgaca 4020  
 gagcaacaga gattttaaac caaccccagc taagccccag ctaatagctg aaataaacag 4080



ggctccagat ggctgtggct tagagatgga acaggacaga tcacagcctt cactctgcag 4140

gctcaggagc ctgaagacaa ggttgccctc agttgccgtc agtgcagccc tactaaaga 4200

aaagcaaaaa gagccgaggg actgtaggaa ggtgttttcc aagccagaga tccagacaaa 4260

ctgctcttga agagagaaa ccttccaga ttcccccattg tccaaaaga ccagccggga 4320

ttccggacct ctgctaaaac atggacaaga agccaggaac gagacctgaa acagacttcc 4380

caaacagcag aagcctcatc cttttctct gctagtacat cctccaggaa agcccacct 4440

actccatgca gcagcccaga caagcttgga ggtctgcaag ctgcaggggt gccagaaac 4500

tccaccctg gaggttttta ggatcgctg ctctgtgtct caccacagag cctctaaagg 4560

cagaggctgt atgtacatac ctgggaaga accaagggt tagatggtg ctttacttct 4620

tggagccctg gaatgtttgt aaaatttact ttttttttg agacagtgtc tcgttctgtc 4680

gcctacgtg gagtgcagt ggcgcatctc ggctcactgc aagctccacc tccgggttc 4740

atgccattct cctgccctag cctccagat agctgggact acaggcacc gccaccacgc 4800

ccagctaatt ttttgtatt ttttggtaga gacggggtt caccgtgtta gccaggatgg 4860

tctccatctc ctgacctgt gatecgcccg ctttgccctc ccaaagtgt gggattacag 4920

gagttagcca ctgcaccct gccaaaatgt actttattta ggtgactct tcgtgggaac 4980

ctcaacaag caatcattgc tagctgagt ctgacctgt actgagctct ggggagacag 5040

ggttgaataa aacaaagtca ctgccacag gtaacttata ttcaataca tgggggaaaa 5100

tacaatcact gttccctgg ggttgtatt ttccattgt aaagtggga gtttctcga 5160

gagtcatttt cactattggc aattcaaata cacttttgt cagttaaaaa acaagtgtgc 5220

caggacctg agcttcatct tagggcaggg tgggtgaaa catttgtgag tctccagctt 5280

ttagtcacct gaaacttga aacttgagg tcttttgagc agtttatgag tctctgctg 5340

ctctggtcgg ctgccttctt ttattgctct gttggtttg ctaaagagt aaaatattaa 5400

ggcttcataa aattaggaag ttaacaagct caaaaacaa gtgtttgagt tacttcattc 5460

cactgagaga gctgtaaat ggttgcatg gaacttaaaa taactgcatt gagtaagtga 5520

tgggtggcggg caccatgagc taactgtgtt cagaagcctg atggcctccg ctttggggt 5580

ggattctccg tttggagctg tgtgatcctg gatgagtct atgccttgga ttcagaaatc 5640

agactttcca tgagcttata tttcaagtga ataaatagct ctggtcaggc ttaatttgaa 5700

gaagaagtaa gcttgccagt gggtaggggt tccttggaag gccaaactgg gcggaggggc 5760

tgagggcaag cgctctggc ctttctggg gtgttacctg accaggtaac agctccctcg 5820

acctctcgga gcctcggcag tgaggggatt gggccagtgt atctctgagg ctctttttaa 5880

ctagaatggt ctgggatttt tctaagaaaa caagtctttg aggaggttgt ggtcacctca 5940

ttcctaattt aaagcctggg gaggccttct tatgagctac ttctttttcc taaattattg 6000

atggttaaag ccaaggctgg catcgaatag atgtgatcca tcttgagcct ggttgctttg 6060

tgtttcagct ttgtactggc tgctgaagtc cccgggagac cacaggggtg acatgttcat 6120

ctccaagaga tgagcttcca cgagactcat accccttgct ccttccctgg ggctccaagg 6180

cctttgggtc atctgaagtg agataccctt gtgtcatttc atcttttctt tctccacctt 6240

ctctgccgtt aaaaaaaaaa gaagaaagag aaaaatccta ttaatagaga aaccgagaag 6300

tgtagccatt ctgaatgtgt ttccaaaagg ctctggaag tggcatggaa gttacagtga 6360

ttcagcacta ctgggtgacg tgtgcctaga accacagggg gacattagcc aggacaacac 6420

gcctcaggac agaagtaagt ggctgcgaag aggcatgtcc atcactgccg gaaagatgca 6480

gagttcagtt ttiggagica gtgctgagag ttccatttct aaattcattc agagcattta 6540

tttaacacct actgtgtgct cagaagtgtc tcaggtatgg ggactcagag gtaagggtg 6600

gtggccctg atctcaaggt actcgtggta gatagtatga tgctcagctt aagggtggg 6660

cttctgaagt cggattgccca tttctggat gtgtgggtgt tcttgggtga cttcatctct 6720

aagtctcagt ttcccatca gtaagataag agaagtaata gcagatacat acgtagctct 6780

tagggcattg cagaatggaa ggacctctt atatgaaacg caaagcactg tgcctgatgc 6840

attgctagaa ctcaggcaat attagcgtgt gtctattgtc atcatcatca tcatcatcat 6900

catcatcatc atcatcatct tcaaggcact gacaaaggag tcagctgtgt gggaggagtg 6960

ctgggacact cttgtctccc tggggatgag gtgggtgggt gggttaggaa atcttcacag 7020

agaaggaggg tgatgtgaga cttctgtccg ggagctgact cggaatttgc catctaatat 7080

gttggaag gttctctggg cagaggtatc caaagtcact ttgcctgtca ccctttgagg 7140

tcccagttgt tgcttatatc atgtgaccag tgtgtggctt ctcttgaatt aagagctgca 7200

tgtctggact gcctgggatt ttacagatgt catctcttga actctccctg gagcttgtga 7260

caccaggag atggcagttt atagaagccc tggcaccttc ttgaatgatg cttggtttgg 7320

tttctatgca ctgggaattc ctcaagga aagatttgc acatcttaag gaaggaaaaa 7380

aaggcaaatt tgggagtcca tggataacct attatttttag attccaggac aaattgtcga 7440

ataagcacgt ttcataaaaa caatcctccg cagcatcccg tgacagcagc tggctccctg 7500

ccacaggata attatgtctc cttgtgcaca caaaagtctc cgagggcata ttgttgtggc 7560

tggagtttct gataatttcc aaattgaaca acctcagtcc taatgagtca gaggttgtg 7620

caatatcttc aaacctcagg aacatctttt tcattagtgt tgcaataaag atggtaggcc 7680

tatctctgtg atgagctgtt tttttttctc aaagtttgat gagattcgcc gtagaattcc	7740
ttctcacata gtcttgggca agattttacc cgatcttcca acacatgagt catctcatat	7800
cctgtgacta agaagagctg tctcttttgt gccagttttc taagtgcagt caccacttga	7860
tggagacgga tggacacagt tgggattgcc caggcagatg ggcaatcttg ccagctagac	7920
ataggggagg gaagcctcaa tgttcagcgg tcacatctgc tttctgttg cacagagtga	7980
gctatacagg aatattgtat tctccaggac agttagggca gtgggaaatg tcatcaaaca	8040
gaacagtgac ccaaagagcc actgccactg ggtgctctgt gggagctggg cactgtgctc	8100
attgtgttat gggccttgct ttgtttctac ctgttagcca cccagagagg cagggcatta	8160
tccttgcttc ctactgagg ccacagaaga ggctcctaga ggtagctgt aacttgtcca	8220
agggcagcca gtgcaaggag gcagagccag gatttgagcc catgtctgtt tcactccaa	8280
actattcttc agatttcttt aagtcaagtg ttatttagaa atgttttgtt tattcatcaa	8340
atatttggtg ggtgtttcca gctatctttc tgttattaat ttctagtta attctattgt	8400
gggctgagaa tatattttgt atgatttcta ttctattacg tttgttaggg tgtattttct	8460
ggtctagaat gtggtctgtc ttgggtgagt ttccctgtgt gcttgagagg aatgtgtgtt	8520
ctgtcattgt tgaatggagt gttctataaa tgcacttag gtctagtga ttgatagtgc	8580
ggttcaggtc aactgtatcc ttctgattt tctgcctact gatctatcaa ttctgaaag	8640
agaagtgttg acgtctctg agtctattct gaaacactga attgcggtct ccatgatgaa	8700
ccactagagt tagaaaacct gggctcctagc cccatttggg cctttgggat gactcccttc	8760
tgcctcagtt tctcatcta caacaggggg acaatgatgc tgcctaggag acatcagcag	8820
gatactgtga aagtccagtg gcataagggg tatggaggag cttcgtcaac tcctaaagct	8880
tcagtctag gaatcctaaa gcattgaaat ccaaagatat aaggaatatg aaggagtttt	8940
gtcaattcct aatgcttcag tgctaggaat cctaaagcat taaagtcaa tgatataagg	9000
aatatgaagg agctttgtca actcctaaag ctccaatgct aggaatccta aagcattgaa	9060
gtccagtgat ataaggaata tgaaggagt ttatcaactc ccaatgcttc agtgctagga	9120
atcctaaagc actgaagtcc aatgatacaa ggaatatgaa ggagctttgt caactcctaa	9180
agcttcagtg ctttaggagt cctaaagcat tgaagctgta agagattagg acctctagtt	9240
ggcaattcca gactcttcca ggactcctga tagagccaac accaagaata gtgaagccag	9300
aaggatggaa atagtaaaat gcctcctggg tgctcaaagca tgggtctcct ctgggcatgt	9360
tctcttgcc tactgagaca tgatagctct tggccaaagt gactgaactt gaccctctgt	9420
ttcaggaagg ccaaatgcag ggttcactac catcatgtcc aagggcagat gcgttggtec	9480
agaacatcag catcccaatc attatacca gcaaacagcc gtctctgcct gcaccgtgga	9540

gagcacacgc tcctcctggg gtggcctgca tcctgtgttc ttctcaggcc gactttctgt	9600
ttaatgtttg ctggtcagga aatggcctga gctgaggttc ttcagatccc agtctgacct	9660
ttctccacca gcattttgtg ctctgaaaaa tatagcccag tgtggttttag ccccaactgga	9720
tgaaaccag taggaaaagt ctgataatag cagaagacgc acaggaggaa gagtgaggat	9780
ttgagagcat ctgggaagga ccatgtgcct ggatatcgtt ctgtctgtgg gattctgtga	9840
cacttgtcat ttacagtctg tccccatgga attctcatca ttggccaaac atatagtctt	9900
tctgtcctct gaaaaatctc attctgtctc gacctttcac acccatctct gaccacatca	9960
actccctgtt tgcatgcctc ttgtggatga aggacaccac tttaacctgta aagacactgg	10020
tggtttccca aagccaccaa ctgacttgta gagaagacag aatcccagag tatgaaacct	10080
gaggggtgaag ggtcctggca ggtcctagag ctcaaccctt cacttcacag gtggggaaac	10140
tgaggagacc aatgggaaca tgactctcac aagctgcaca gctcatctgt aggggccagt	10200
gtggagtctg ttgttcctga gaccagggtc tgagcctttg agccctccgc atctcagccg	10260
catcctctctg ttggagcagt taggtgtttg ggagaggcca cgggccatgc tcatgtttt	10320
cctgtaaggc tggagaaaca ggccttgctc ccttagctctc tctaataaaa atgaggttgc	10380
agaaaacctt tctccctact tctccctaaa ataatttctt tgggttagaa gatgactaaa	10440
agactattca tccgatgact gatgtctccc ttcaagagtt ataagcacat ataaatgcct	10500
ttgaatggta attataataa ttttgctgaa gggaaaatat cagtataaat atcatggtgg	10560
acacatggaa tgaggactga gatgctttca tgtcttttca gctgtggtta gattttcttt	10620
aagcagaata tacaagtttt tcctctccta gcataaggac tctttttttt tgtatctttt	10680
ctctctactt ttiagacatg atggaaaatg catttataca tttgatgaca tattgtacta	10740
tctcagttgt ttaaaattat aaatgtaatt taatcatatg aaaaattaag aaaagaagat	10800
tcatatttca ccatcatctc cccagaaata tcatttcttt attactatta ttattattat	10860
tattattatt attattatta ttattatttt gagacagggt cttgctccat caccaggct	10920
ggagtaaggg gcacgatctt gactccctgc aacctccacc tcccagggtc aagcagttct	10980
catgcctcag cctcctcagt agctgggatt acaggcctgc accaccacac ccagctacct	11040
tttatatttt taagtagaga cagtttcgcc atgttgcca gactggtctc gaactcctgg	11100
cctcaagtga ttggcctgct tcagcctccc aaagtgtggg gattacaggc atgagctacc	11160
atgcctggcc taattccatc atttctgtcc caagtgtgc caccgtttgg ttaactgttc	11220
ccctgttcac atccatttgg gccaaaggtg caatgttaaa caatcctgag atggacattt	11280

tcatgtttat ggctatttct gtatctaggg tcattctctt aggagaggta ctaaggagta	11340
caaaaactgg gaagaaggat atggaatttt tatggatctg gtataaattg ccaaattatt	11400
ttccagaagg gttgtagcca tatttgttgc catcagctct agaatttcaa cctcgtaagt	11460
cactgaaaga aattctccca aaatcaatcc ttcaggaata atggaagaag atggtgccaa	11520
acccagcca ttctgctcac tgttagattc cttttttggt cttacaggtt acttttattc	11580
tcaggttgat ggctcttaga gttgagcaat gtttgggta gaataacgag cactttttaa	11640
acttggttct acctggggag ggggtgagtt gtgatcacag acagtcctac ctgggagggg	11700
cttgggtgtt tgtcggcttg tcttctaac actcgtgtct caggcgagca gcctgggacc	11760
agtgaggtag cctgaaggct ggaggtcaca agctaaggag cgacagagaa cccaggtctc	11820
aggaagccca gccagagct cgctgcactg agcctctcgg atgccagctc tgtccaggat	11880
gcgggaggag gccagactga tttggtctgt tttgaaaagt gatgaaaata tttattcaaa	11940
tgttttgtag tcataggcag aagtataaca ggagctgcat atacaaaatt attttctagt	12000
agtcacatta aaaaagtaaa aagaagaac acgattattt tcttttttaa aacagcttta	12060
ttgagagata atttacatc tataaaattt acccctttaa agtgtacaat ttgctgttct	12120
tatatattca caatcatgca cgtatcacta ccagctccag gacatttca tcaccgtaaa	12180
aagaaacccc gtatccatta gtagccacc catactctc ctctgccag ccctaggaaa	12240
ccaccggttc attttctatt tctatgaatt tgcatttct ggacatttca tataaatgga	12300
atcaaagaat acgtaacggg cttctgtctc ttagcataat gttttcaagg ttgtccacat	12360
tgtagcatgg atcattattt cattccattt tatgattaaa aatatgcctt ttaagggata	12420
caggagagacc agacgtctat tttatctccc ctccctgatg gggaatecta atttcagcct	12480
ggaaagtcac tgcgaaagtc taaactgcag aggtgatact gtttccactg gaagaaactg	12540
tagcacctga ctcaggaagc cagcattaaa accaagaata ttctatatgg atggggatta	12600
cgcactgaaa ggaaaacatg aggaaatgca ctttccagat ttattagatc atagaacttt	12660
tttgagctg gaaaggatgt cggaaccgt ctagcctacc cctcatctt accactgagg	12720
taactgagge ccaggaaggg gaagtggctt gttttgggtc cgggaccact cttcatttct	12780
tatttgagcc aaagcttct tctggcgtct gtctctgttt cacaagtcc cctcgcatgg	12840
gggctgggta ctgcttgga gaactggctt ctctcttgat acaggggctc gttcaccatc	12900
acctccctcc ctacgtctc ttctgcctct ctgcagctc aggcctctct cctgcaccag	12960
gggggcagac tcaaccggg tgggcactgc ctcccagtcc gtggccagag gctggagggc	13020
tagggagact gaacagcccc ggcagctcca gacataacaa cctatgttga ggagtcaggg	13080
caggaagcga acccagctga gaaatctgcg aaggtcagga ccagagccag acgttatca	13140

agagcaaagt taatggtttt tgtgaaccga gcagtcagct gtttccccga agataataat	13200
agacacatca tgttgggcat tcaggaggca tctgaaaaaa aaaatgtgca gtggaattga	13260
ttggaagctt ttcctaatag cataaaatag gccagaaaag actatcaaat gtaacagcac	13320
cgatcaaacc caatagatca agcaaggact gaaaaacaca attttttttt tctttgccag	13380
tgagtctgaa aagtgtttt caatgacagg cgccttttaa catagacaac ataaacaaca	13440
acatagtgtt tctggaagag gcatcttttc ccagtaaagc caaagatgca gatctaggct	13500
gtgcttgtga ctgacagcac agtgaggggt tcacagccag ctggccaggt gcccccgaa	13560
agcacatttc gaatctactc tatttgagag agactgcctt agccttgttt gggttaagtct	13620
tcctccttca cttcacctgc cacagacttt tccaggcacc atctgctgca gtcttgccc	13680
agccctgca acagttactg ctcaaggcac ccgggacatg caggacgggg gagcagcctg	13740
aggtctggcg tccggcgagc ttttccact tggagccgtc tgggagactg tcccggaaag	13800
agaggggctg ccaacacttg gaagtgccaa tgtgtgctgc aagtcgaggc caggctcccc	13860
gtcccccg ctttctctc ttgattcatt aaaaggaaag aaagaggcca cacgaaactc	13920
tcctgaattt catttcttg tttctatgca aaagacagag cgtggtcatt catcattcaa	13980
attttagcct ttttaacaa ataataattc ctgcttgtga attcagtga ttttaacaag	14040
agtaggtctg agggccgttg gccgtgtctt tccttagatt tgcagacagc ggccctgatg	14100
gtgcataggg tttcaggttt cctttagacc tcagctggct gcctgggcca ccacttagca	14160
atgccattgt cttcctgtg cattttcttt gcagaattcg aggaaatcca gtcgcacagg	14220
ccccctgtg cccatgtccc cggcgccctg gaatgtgcag taccagcagc agcgattaga	14280
atgggggtct ggtttcccg aatgtgcaag gtctggcttc tgtttctgct gcctccatgc	14340
cccagaccag tgcctggcgg ggctctgggc tggagccgtg gctgacaagt ttccttgga	14400
tttaattggag cgggccagac agcatgcagc cactcaaact gaaaacctgg gaaagaaatg	14460
agtgttgtgg ggcagctttg ctgcattcac tgggtcatat atgcttcttt tcttttctt	14520
caggcaatcc ctttgcaga caggaggccc cctccctttt cgttctatgc ctcaactggc	14580
attaggaacc ttttaaaact gatttctctc ctgacctca gagagaacat agtccaagtt	14640
ccctggagga ggaggaagcg ctctgtgttt ctctgcagtt cacggctcag ttaaatgcag	14700
cctacgtgct gtctttcccc actcctctgc ctgctccgt tgtgtctctc atgatcttc	14760
tcaaattcag cgagaaacct cacaaggga gcttttctta gggaagagtc atccttggcc	14820
tcccgaatgt ggaccagccc ctctccccag ctgcacagca tcaggttagt taaccacctg	14880
cctccatctg ggtcctgtct ggacaggcct actcacacct gctgcaggca tccaacttgc	14940
cctcaggtgc ctgtggctcg tccagagggg tggagccac attccagtcc tgacaggtaa	15000



agttcagtg cggggaccct gcatttagtg taaagatcaa tattccaggt cctctcttcc	15060
tgccaccag cgactggccg ttgagaggca ctccgtccca gttgtcctgg gcctgcagcc	15120
cttgcatctt ctctgcttgg tctctgctat tgcacccctg ccccatcaga aatgcaggtg	15180
ggggggcctt ccgctgggac agtgagagac tgggtagtaa ggggagcgct agagggatgg	15240
ttgcgcttgc atccagccct gactgcattc gctctccccc gcctctctgt gaaggtgctg	15300
agctgtgagt ggaaccaagt ggatgagagt ggccttgggc acctgccgat aaatttcccg	15360
gtgtgtcttc tctcctggg agtcccatct ggatttgggt ctggatttat ttattcagca	15420
agtagcctct ttatagttac tttttttttt tttttttttt tgagatggag tttcactttg	15480
tcaccagggc tggagtgcac tggcgcaatc ttggctcact gcaagctccg ccttccaggt	15540
tcacgccatt ctctgcctc agcctcccgga gtagctggga ccacaggtgc ctgccacat	15600
gcctggctaa ttttttgtat ttttagtaga gactgggttt cactgtgtta gccaggacgg	15660
tctcgatctc ctgacctcat gatctgccca ccttggcctc ccaaagcgct gggattacag	15720
gtgtgagcca ccatgcccg cctgtagtta cttttaattt agccatgctc ggggctgaag	15780
gggatgccaa agaaatataa gatgagcccc tcagacggct aaagatgaag atgagcctc	15840
cagtatgtac ctccacata caccacagga aattctgggt gtcactggat tctggacctc	15900
ccaaaagctg ctggcacctg gaggatgggg ccccgaggct ggacctcact cctgctgggt	15960
tgctggactg ggaaagtact gatggcagct gaggagtgtg tcccagactt cactgagcca	16020
ttcccaaaga ttattccaag ttctctgac actgcactgg aggcctgctg tgctggcctt	16080
ctttatttac agtttctgac tgggtgtctag cagccctgcc agagagagcg gcagtgtgtc	16140
tgcaggcgac caggagaaat gtctcaggct ttagagcagg actttgagca catagctgtg	16200
ggggcccgag aggtgtctc ctgcacggtt acttctcctt gtcctttcat ggtcgagagg	16260
ttgtgcctg gcccttcaag tgaggatggg acatgctatc cattggcctt aatttccaac	16320
ctctgcatga tgcattttat gctcctgcct ttgaaagaac ttttattttc ttgtcattta	16380
tgcccagacc ccacatggca gaaggaaggg aggttgggac aggggagggc gataagctgc	16440
cgctgacaga cctgcccagt ttcttagctc atcccggcct ccatcctggt gagcagacac	16500
tggccaatc cagccatatt ttggtctgag ttctgtctt cacatctcat ccttaaccct	16560
gaatcctggc catagtgtgt actgggttgt attcttattt gtaatcttta aagtaggaat	16620
acctttgctg gtattttaag tggaagaaat caggatgaaga atcacaagtg atttgcaaac	16680
tggaagagac attagaatgt aaatgtgagg aagcgtcagc atgaggggct tgcctgggct	16740

gcacagcttg ccttggctgg agtatgcact gttctggcat tgcagagagg atgggtacct	16800
tgccctcctg caggtggggg actgtatcag ccccccaga ctgctcctgg gctcctgagt	16860
ttgacagatt ttttttttt ttttttgaga cggactctca ctctgttgcc caggctggag	16920
tgcagtgggt cgaatctcgc tcactgcaag ctccacctcc tgggttcacg ccattctcct	16980
gcctcagcct cccgagtagc tgggactaca ggcgcctgcc accacgcctg gctaattttt	17040
tgtattttta gtagagacag ggtttcaccg tgttagccag gatggtctcg atttctgac	17100
ctcatgatct gcctgccttg gcctcccaa gtgctgggat tacaggcttg agccactcgc	17160
ccggctgagt ttgaccagat taaggcagca tctccagtgg cactgagca gctcctgaga	17220
tgcttttctg tgctaaatct ggatttgggg tattaaatca aatgaatttg aaatgcaggc	17280
acagctggcc ccatgggcat ggacctgtgc agtcacacct tgccccgtgt tcagaagggt	17340
gctgtgcctg ttttaatgct ctgctgttgc tctcttgaga ttcttaataa tttttgaaca	17400
aaggggccca catactcatt ttgtactggg tactgcatat tatgtagcta gtcttgaatc	17460
taggacagtg cattaaaatg ccattgattg gatcaatctg ctcttgcaac tgatttgaat	17520
tttgggaaca tgctgtttcc tgtgaataaa ggaggattca tttcttttcc ctggaataca	17580
ctgcgttctg ttttccaat tagctctacg tatcaactca gctgagaaat tggaagcggg	17640
gattgttctg gctggaaggg aaggttagat tgttaatcct gcatcctggc cctgatctca	17700
ccgagtgtga agcatgttcc cacaatgggt tgggctgcgg ggggctggag gctggctgag	17760
aaggtgggga ccaaggaggg aggctagcct gggagccaga cagatggggt taggctcttg	17820
cttttgccac tgcagctc tgaggcttag ggcaacatga ttttaattctc tgatccttgt	17880
tttttcatc tttctgtaga ctgggatga gatgcacct gcaggcttgc aggcttgacg	17940
gagtaattaa agttaatatt tgtgcctatt attgggcttg acatatagta gatgctctac	18000
aataaataga tctattatt cttattgata atattatatt attgctaaca ttgaagggtg	18060
ggtgggattt gactagctgg aggcgaggag aatgagatca tccaggccgg aaggaaaaga	18120
gacatgaatg cagggggatg ggggtggagca ctttggaggt gtggggagag gtctgcaggg	18180
tgggagtgtt gcattaagga gtcgtgggga gattggagga atcagtgcc catggtgaat	18240
gagaggggat cgtgggcccg aggagatggc gatggctgcg gggatcctgc aggaagtta	18300
tgtgccccaa agtggcatta tcagttaggg ggagacactg aagacagagg tgaggcctgc	18360
ctgaattagc gtagagtggg attcttggaa gcttcagaag cttgagaaga gccacttgga	18420
ggtgttgaaa tgcacctggg agggacgtgg ggaccagct ctgggctgag agctgggaga	18480
cggaaacgca ggtgaccttg gccttgaaga tggggcatga tatttagtgc tttatgtgca	18540
atctcaccta ggactccaa gccctttgga gtaggtgata ttagctccgt gttacagaaa	18600

gggagactga ggctgaagca gggacattca tgatctgaag tcacacagct gtacggggca	18660
gaagtgggca tggaggcatt aacttagagc cgaaagggtgt gacctttctt agtgtggctg	18720
gccccacggg gaacgtgtgt gggttggagt acaacttggg gttcctaccc atcccagatg	18780
ctctgcgttt gtgaaccca gttgccacat cagggcgggc gagggcagga agctctgcag	18840
ggagaaggga caaggacag agccaagaac aggggcagtg cccagggtc ctgcaggggc	18900
aatgaagggg gttggcacac ctgggttagt tgctggccag tgtggggaga gagctggcct	18960
gggagtctaa tgggaatgcc agggaaagct gccttgggtcc cctaaagtga agccccatg	19020
ctggccatgg agtgttgggtg attgagggtc cctgctagtt gtctggccga ggcagcatgt	19080
cctataggca tagctctggt gtcctgctgg cgtggcgtga gtgccctca tgctgggagc	19140
cagccctgtg ctctggaggg aggtgggtggg aggacaaggg acagtgggac ctgccacctg	19200
agcaggaatt ggcaccttct cccactggca ggtccaggtt ttatggaatc tgaaacttgt	19260
acaattcagt ataccctctt caagaaaaac acccctcaaa attatgaata taacattagg	19320
tatgaaacta ttattgatat agattgaaaa aagaaaatgc ccaaaatgac aaacttcaga	19380
aaatagacaa atactgcaaa catcacaaaa tcagaaaaat aagattaaaa aaagctaact	19440
gctgaacact ccgtcatctt gaaaatgccc ctctctctc ctctatttt ttggtgtgaa	19500
ctctttgctc accttttcat gtgacaatgc ttttgaata tttcctacag agaaaataga	19560
ataatttatt attactttta ttgtttttgg attattatta tgatcaattc aatatttttc	19620
tgctaccac acactcactg tcttctgtcc aacctctggc ctgcaccagg ggaaccagca	19680
gtttccctg ccatagggtg tccctggaga ccacacatat agcaggatag atatagcaat	19740
ttaactagac acagaaggga cttcaaagcc acaaatatat ctcatTTAAC ctgaacaaaa	19800
tgattatcca gttttacttt tcccttagcc tcttccccca aatgctggca gccaccctga	19860
tgggatagat gtgtgacaga gggcaagaga ccgtggcccc aaccagctgc agcttcactc	19920
tttcatTTCT gtatactctc tacaagctgt gatgatagca ctttgctagg gcccctcaca	19980
gggcagatgg agggctccac gctgaagctt tgtggatgtt tgctgtctat ccacctctgc	20040
tccttgtgcc tatgcaggga ttcaggccca accactgcag agagcccaag agcatcaggc	20100
agaggttccc aaactgtcat gattgggtggc accttagta gttgatacgg tttggttgtg	20160
tcctcaccca aatctcatct tgaattccca catgttgtgg gagggaccg gttggtggta	20220
attgaatcat gggggcagat ctttcccgca ctgttctcat gatagtgaat aagtctccca	20280
agatctgttg gctttataaa ggggagtTTC cctgcacaag ctctctctct gactgctgcc	20340
atccatgtaa gacatgacat gctctctctt gcctccacc atgattgtga ggcttcccca	20400
gccacgtgga actggaagtc caataaaacc tccttctttt gtaaatcacc cagtctcagg	20460

tatgtcttta tcagcagtggt gaaaatggac taatacagta gtgcagtcac tttttcatgg	20520
tccccagtaa ggccaaaaaa tacccaacag ttccatttat caattagtgg aggccaaaca	20580
atttgataag tatttgtgtc cctataacac agtggtcatt aaaaaagac attttaattt	20640
cattattcaa taagcatgat tacttatgaa tgggatatgt gcacctgttg ggtgtcacat	20700
gacctttcaa atcttggagt cagattggac accaccatgc ccatttccag ttcaactctg	20760
atTTTTgtgt ggtacatgct ttttatcaca gtgactgcca gaaatccaac ttcatatgga	20820
atcatgaaaa gggatgtagt gtgatctgat ttcaaaacta tgatcaatct agagctagtt	20880
tacaagtggt ctaacagtga tcaagtatca ctgtatttcc ctagaaaacc tgaaatatcg	20940
atgaattttc tgtggcactc tgggttcct tggggcacac tatgggaacc atgggattag	21000
gaccataagg atatgatttt ggcttcttcc tgcctcagat ctaatcttta cctggcattt	21060
ttgccttaaa gatgaaagaa gcatacattt tgatgtattt aaagcacata ttcggccagg	21120
tgcggtggct cacacctgta gtcccagcac tttgggtggc tgaggcaggc agatcacaag	21180
gttggaaagt tgagaccagc ctgaccaaca tggtgaaacc ccatctctac taaaaatata	21240
aaaaatagct ggggtgtgtg gcatgtgcct gtaatcccag ctactcagga ggctgaggca	21300
ggagaatcac ttgaaccag gaggcagagg ttgcagtga ccaagattgc accactgcac	21360
tccagcctgg gctacagagc aagactctgt ctcaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaagca	21420
catattcatt ttgtgcttat tcttttgaga gaaacacaga taaaagccta tcctttaatt	21480
catactcccc atactgtgat tttcattttt actgcaacaa attttgttca gtgtgataat	21540
gaatgtcaaa cacttaatgc cttgtctttt tcagtaacat gacatattgg agaataatga	21600
ctgaagctta tctacactgc ctacgtctgt tttcttccac cttgaaagaa gttgttgaaa	21660
gtaattaaga agtattatgt gtaaaactcc agggatgatg tgcttcaagg aagcaacatt	21720
tatgaagtgg tgtgcttgac tagtagttta taaagaggaa agacgaatca tttattgtct	21780
tgggattgaa tcttggcaat ttttaacta taaagttaca ggaaatgttg gctgctctta	21840
atgggccatt tgttgtgtta aaaatcagta atgagaaata ttactaggt aagtggaaag	21900
atccatctct ataaattgtt gtaacttacc attttcaaaa tcttagttac tcagtttttc	21960
tgcttaaaaa tgaatcatg tagcactgta taagtcattc agttttttat tttggagaat	22020
tactctggat tgtctaggct ctgtgctctc cacatatatt tttgaaatag tttgtgaatt	22080
tctacaaaaa ctctgctca gaattttcac tgagagtatg cttaatctat gggtttaattt	22140
gtgagaaatt gatagcttaa caatagtga tcttctgac tacaagtggt gtatttctct	22200

ccatttattt aggtcttctt tattttgata gcgttttgta gctttcaatg tacagatctt	22260
gcaaatatct tgtaaataat ttccctaatt acttgatatt tatttttgat gctgttatag	22320
ttatatatta aaaaatttga ttccaattgt tgctaataca tagaaatgaa attatttatt	22380
gacctcttat ccigtgacat tgataaacgc agtcatatat tcgtagattt ctagaatttt	22440
tctatataga ctatcatata tatcatctgc aaataaagac ggttttcat tttcctttcc	22500
aatctctatg ccttttgatt ctttctcatg cctcattgtg tggccatta ctgaacggca	22560
gccagttcca gctttctgtt caattaaagga gcaggtaaaa tggccaggcc ttgacctttc	22620
agggggcttc ccgtctcat tgccttctgc tgcctcagtt ctggcttaac agaacagtgt	22680
ggggaggagg catggctctt acctactagg gcgttacttg gccttcttca ggttggttgc	22740
ttcgtcaggt ttaagagctc acctgggctg cagttcaggc taggttatct gctgacctgg	22800
ccctgtctcc cttctgtagt gtctgtgggg tacccttgta agctaggag aagagacaca	22860
cgtagaggcc agaaaaaaca gcctgccaca cagcttcctt ggatcatacc ttgcagtgga	22920
catgacgacg tcgttaggag gcgccgaggt ggctgagtgg gtctccagac acctcccttt	22980
acctctctgc tgtgccactg atgtgtgact tgcctacacc tatgcagagc tgccactgag	23040
cagcactgtg gccagtcctt tggattttct tctttctaaa ttgtatgccg tggcttgatc	23100
aagcatttca tatacagtag atcatgaaat cagcatagaa aacacattga ggtaggtggt	23160
gttaccacat tttatggatg agaggctaac acttggagga gtcaggtaac atgtccaagg	23220
ccacacagct agttagtacc ctgctgaggg tcacactctg gtccatctga ggccagagcc	23280
tgtgccagcc ttctctcat gctgatagac gaggaacag aaagaaggag cagtggacgc	23340
ccccaccctc tgtccctga accccttgga gtagtagcag tggcagagcc agcctgggcc	23400
catctatggg aattctccat cgggattgac tcctctggaa ggaagacagt tgaccacag	23460
ttgagatcac agcagatggg ccagccaggg tgtctgtaga ccatcaggca gtggccactc	23520
catgtagttt aatggacaag cctttttaat ggaacaggaa tctaactctg aaccaagctg	23580
cttttagaca cacttttatt cctcactctg aaatggcggt tggacaagcc aaatatttct	23640
tcttctttca gttgacattt tgtccatctt tgaactgtta gttgatgctt cttctgttta	23700
gttattctctg ttctattttc ctgttgccac tagtccacc agggatggta agaaggaag	23760
tcaatggttg ctttttcate tgagatgcac cacgaaggct tgtcagtcag ccttgtcata	23820
tggctctgtc tccactgct ctttctttct gtttctcat ctgcagaatt tggagagtcc	23880
tggacctgat ctcaaatttc acatgttatt tatcttctctg cagcacgctg gggagaggaa	23940
gagacaggga catagaaggt tggagctgga acagacttca catctcatc cagaggcatt	24000
tggctcatct tacagatgag gaaatggagg ctgctcagtg gactgaggct ggaactgggc	24060

cttcagtggt ccaggccaga tctccttga tctcccttgt tgccttctg gtgggaagac	24120
cctggaacca ctttatgtga ctgtgtgaga aggggaactgc ctctcatttt acccagcaaa	24180
atccaccttc aatccatctt cttttttgcc cctgggtgtg gcaaattctc ccatacctaa	24240
ttcaggaagc cagaaagagg aagtgagtta atgatcctta gtgggaaggc gctggtaatg	24300
gtccttcttg tgagagtttc tgaacacca cgtgtctct gtgttctggc ctggctggag	24360
ttaaacctct tcttggcctt tccccaggaa gctggctctga ggaagcccag atgcgtttgt	24420
ttacagctgt ctggtgacat tgcagggt ctgttttcag aaggaaacatt tccattccct	24480
tatttacacc tccattgga gtgctcgggg ggacacacca attatttgca actacctgga	24540
aacctaggag ggtagcagat ctgtaggagg ccagtgttga agtgagaagc ttagatctg	24600
gtgacactgt gggcttggga gggcttggcc agatctgtta cttatactct ctattaagaa	24660
acttcagtgt ccatggagaa gttattttaa gtctgcgagc ctgagtttcc ccatatataa	24720
tatgggaagg atacctgatt ttcctattcc acatgaaggt agaaaaaatt aaattaaggc	24780
agccaatgaa agggttttga aagcaaaaat aataatatga tactgttctg aatttgtaa	24840
attattcttc caagtagttg cagatctttt tctgtacctt agaaaaaac catgctatgt	24900
aaaaggagat gattccaatc tttaaataaa gcaactcaga ggtcaggggc taggacagaa	24960
aacggccctt tgttcacaga agcgtctca cttccaagaa agcaagcgtg ggagaggcag	25020
gtggtctcc cgatgtccct gtgccccatg gtgtcaagct gggttactat ggcccttctg	25080
gaccagtgct agcagggatg tgggaaccag tgggtgtgaa gctgtgacgg gtcacaagag	25140
ggctgggacg tctcacagct tttacttata gcctagagcc tggggaaggg ttgccactct	25200
agtgatgaga gaggcgtgtg tgtgtgtgtg tgtatgcgtc tgtatgtatg tgtgcatttg	25260
catgtatata tgtgtgactg tatgtatgtg cacatctgtg agtatatgaa tgtgtgtgga	25320
agtgtgtata ggtgtttatg tgacagtttg tgtgtaaatg tgggtgtatg tgtgggtgtg	25380
tttatgcatg tacatctgtg ggtgtgtatg catagtgtgt atgtgtgagt ttgtgtgtgt	25440
gtgtgcattt gcatctctgt gtatatatgc atgtgtgtta ggggcaggca cacaggcctg	25500
ttggtaatg agacacaaaa tacctacaaa atacaaaatg tgagacagga aatacaagcc	25560
ccagttactc atttttcagt gcaacagaca taagattacc atgtgaaatt gctatgaaag	25620
tttccgaaag cttcctgtca attcgtagtg agcagctagc agaggagtgc gggctccctg	25680
agcctgcttg tgcaacgctg agctagtcca agggggaaga atggggtgca tggctctcag	25740
ctgcagacca gcctggaacc tctccagcct gcttttagcag agacttgta agaggtagca	25800
gcagggtgga agattaggag cgggagtagt aggctaaggc tgcacttcca gggacacact	25860
gcctctgcca ccaccgtgc cagaaaaatg ggagcccagg accctgaatc tctagcagtc	25920

cgtttctgaa tcagttacct tgggtatgtg cctctggttg atggaaacta actttagacc	25980
ctgctgggtg agagcctcac atcgggacat gtgacagctt tgttgaaagt agctttggaa	26040
acgcccacca cgtggggcca ctactgtaa tataaacggt catgcatcac tgagcaacag	26100
ggatacgttc tgagaaatgc gtcgttaggc gatttcatca ctgtgggaat gttacagagt	26160
gtgcctacgc aaacctagat ggcagagccc actccacacc taggccagat ggcagagcct	26220
gttgtttcta ggatgcacgc ccgtacagta ggttactgta ctgaatactg taggcagttg	26280
taacaatggt gagtatttgt gtattcaaac atagaaaagg tatagtataa acaatggtgt	26340
tatggtccgc ggctggctga aacgttatgt ggtgcatgac tgtaggtata aagcattaca	26400
gttgtttgat ttttctcttt ttctcaccca cagtcttaag gcacctctta tgccttttgt	26460
ctgggatgtc ccgggcaggg ttggaacgtg tggtaaggc atggcggaat ctgctttggg	26520
gacagacgat ggctcagct tgccttgggg tgcagtgagg aaagatagga gctgcccctt	26580
tgccttcgtg tttcttcgta ataactcag atgtaccgt ctggtgggcc tctcctagaa	26640
aaagccccgg tgctctttgc tctgcggtg ttctcagga gggttgttgc tttttgtaa	26700
tgggtggggac tcagggaagg gacgcaggca gagggtgatg ccacatcaaa aagggaccct	26760
tggctgggtg tgggtggcta cgcctgtaat cctagcactt tgggaggccg aggcaggtgg	26820
atcacctgag gtcaggagtt cgagaccagc ctggccaacg tggtgaaacc cggtccttag	26880
taaaaataca aaaatacaaa ggtggtgggt gcctgtaatc ccagttactc agtaggctga	26940
ggcagaagaa tcgcttgaac cggagaggtg gaggttgtga tgagccaaga ttgcgccatt	27000
gcactccagc ctgggtgaca gagtgcgact ccatctaaaa ataaactgaa aaaaaacaaa	27060
aaacaaactt gggccatcag cttcttggaa aggctggtgt gaggttgaag catttgcctg	27120
tgcctctgct caacgttttt gtggtgaacc tgagcaaaga gggtatcatt agtggatttt	27180
actgccttac ctgggtgggc actcccttgg gaggtggatg gacatttga gctgagccca	27240
ggtgggggaa ttgcgctcac tccgccttca gaattccaaa ggctgggcat gcactttggc	27300
ttctctaac ccatgtcttt ctctaggtgg ccacagcaga gtgtcattaa gtatctattc	27360
tttgcttttg ttctcagggc aggaagatcc caacagtttg cgccataaat ataactttat	27420
cgcgacgtg gtggagaaga tcgcccctgc cgtggttcat atcgaattgt ttgcgaagta	27480
aagagagcct tctttttcc tataacctcc gaagcttca ccgccactag caaaacatga	27540
gagctatttt tgagatacat taaagtgtca aagtgtcact gaatatcttc ctacttaaga	27600
taagtgtgtc tcccttagaa cattttccct attcgactat ataaatctac attcttgacc	27660



cttctgaatg tttaaagaac ctccggctct gaagagattc tctaagaata ttttgtaagt	27720
ggaagttttt gatgcatgca aaaaattggc aggatgttta gtgtttaaat gctaagcccc	27780
atataataag gagcgaatgg taggtgtgtg tggctgttgc acaaccatt aatcaatgcg	27840
ttgaagcgtt cattttaagg tgctacaggc ttaagtgtgt actcctttgg attttaggct	27900
tccgttttct aaacgagagg tgccgggtgc tagtgggtct gggtttattg tgcggaaga	27960
tggactgac gtgacaaatg cccacgtggt gaccaacaag caccgggtca aagttgagct	28020
gaagaacggt gccacttacg aagccaaaat caaggatgtg gatgagaaag cagacatcgc	28080
actcatcaaa attgaccacc aggttaagggt gttctcgct gcagaggatga gttctcagat	28140
gccccgaac acccttggca aaggcaccag agctctctga ttgcagctga ttctcggggg	28200
gcactgaagc cagtctgagc cagtcacagg agggccttga ggagatgctg agtatggcct	28260
gggggtgtgg gagaggaagg ggctcaggaa aacttctgta aggagccaga taaaagtttt	28320
taaaataatg ttttaaatgt ttgtcaaaga aagcaataga tttgtaaaga aattagtagg	28380
taagtagtga aaattgattc tccttcccat tccaatcct gtggcaactc ttgttacaga	28440
ttttatttat cctccacaga tacatcatgc gttcacaatg aacatagaat ttactgggtt	28500
ttagactgag ccatccttaa ctgtcaaca gttactttga aaacaaacca gctctccaa	28560
attggggttt tgcggggtta tgagatgtgt ttcaaaagaa tgtttctac tttaaacatc	28620
ttggaaaact tgaattaaaa cagagctaatt ggatttcttc tttccagacc ttctcagagc	28680
ttttagtatg ctagtgtgca cgtggcttgc ctacaaaagg gtgttgactg aactatttgc	28740
ccaaattata atcatttgag tatacagctt tttgtggggg caggcagaac tgagacatac	28800
caaaatcagt ttgggaaatg ctgtatttga aaatgcttc tatttaataa ttctctttgc	28860
aatcattttt gctctgttga tttgcttagc aaagtcttca tgtctgggac aatatccatt	28920
tcttactgac tcatcaaaaa cccccactcg acacgtcgat gagagagggt ttgtttgctg	28980
tgtggcatgt tcagtgaag cgtggtttcc agtttcttca catccttata attttctaga	29040
cttcagatgg agggaacaat cagaggaggc tggaatcctg cctctgacca aggaaaagac	29100
cagaggctga gccagggtgg gtctcttgtc cagccctctg cttgcctcgc ttacctggg	29160
tgtgggctga gtaattccag acaagcgtgg aattaatctg gctgtttgtg ctgttcagt	29220
gcacgtggt tacacctct tctggaaaca actctgcgtg tgctgtttgg gtggtaggat	29280
tccgggtctc ctctccgtc tttttataac atcaagtgc tgcccagctc aggctccttt	29340
acggccagtc ttcagaaaac caccagctaa cacatttact accctccttc cccgatgttc	29400
ctgtagcttc tctatggctg ggtggccagg catggccgaa gaggtcttgg gtagatatag	29460
gctctgtgcc cgtgtgtgt aactggcctt gactgaggct gcagtgtgt gttatttcta	29520

ttaggtcact gtggaatttc tagcgacaac taatctttca aagtgtgttt attggtcaca	29580
ggattattgg gccagcctct gccttcattc tttttcacct aatctgcata atagctgtgt	29640
tatccccatt ttagagaaga agaaacaggg gctcagagaa gtctagtaac ctgtgtgagg	29700
ccacacagca aacacctcat gacctgccc tcctaaggca gcccatggct actgctggag	29760
ggatagaggc cggccccgtg gtttgatggg acagcttgac cttaaacagc ccatgggaag	29820
gcgggtgcat ctggtttagg aacaggctgc tagaaaggta tccaggatgt ggtagtctca	29880
ccggaaggag ccagtcagaa tagcacagcc tgtggccacg cgtgggacct gttcagcctc	29940
atggagcttt gggaggcagc cagcagcagg gcatgggctg tgtgcaggcg aggcgctggc	30000
ctggacgccg cccccactgc gtaacttcgt gtttggaatg cgtgggcaca taccgtgcgg	30060
ctgcttctgg ccgggggata ttcttttcca attttgagcc aaggtggaga ctgtctctc	30120
gtgccatccc tggcatgtcc tggcaagacg tgaacgatct caatagacga gctttgcaga	30180
gtgtgtctga cctgactcct gctgtcttgg gagtttagct cttcagccag cagcatgctg	30240
tttgacatgt gtttcaagcc cccaagaaa ggggtgcttga aatttaaaat tgaactgatg	30300
tggcttttca aaatggaatt ggaaatgaaa ggatattaaa ttgcagacac ccacacaaaa	30360
gactggtttc cactgactaa actgcttttt tttgctgata gtagttgaaa gtagggagag	30420
taacagcatc tttccagct ttttctcttt tgttcccttg ttttgatgat gggttatttc	30480
gggggaagct ctggctggcc ttgctttgtg tcatcttagg gataacaaag aggatgaaag	30540
agatcaggaa aaccgagaag gcagaacaga accagcagaa actgtgcttg aggaatgaaa	30600
atcacctaca cggtccttg tcataagaga ctgtggccca gcctcctgca aagccattta	30660
agagtaaccc agtgaagctg gtgagactgc ctgccgctc cgtgggcca gtgactaact	30720
cgggtgctta tcatctgggc ccagctctc ccttggcatc ctgatttcac ttggaggggc	30780
ccccgttgc cttcataaac atgtttattt cattttattt ttatgtttg agacagagtt	30840
ttactgttgc ccaggctgga gtgcagtggc gccatctccg ctactgcaa cctccacctc	30900
caggactcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcttgagtgg ctgggactac aggcgtcac	30960
caccatgcct ggetactttt tgtattttta gtagagaccg ggttttgcca tgttgccag	31020
gctggtctca aactcctgac ctcaggatgat ccacctgcct cagcctcca aagtgtggg	31080
attacaggtg tgagccattg cgcgtggctg taaacgtgat attcttgaga ctttcagtga	31140
aataagaatt gccacggaca tctgtggtca ttgtccactt gccactcacc taccctttt	31200
tctggcagca acagccggca tttcacatgt ccatcatcgg acagcgtagg tgggaccatc	31260
agtcatggtg tctacctc tgtggccaag gactggacac aggaccagt tagggcaagc	31320
agaggctccc ctiggaatcg caaagtgaag ctggatgcca cccacagaga ctaacatggt	31380

gaagctgctg tagccctgc tgttgagccc ccagcactgc ctgagttctt gcactttgtg	31440
agtcagttt aatatctgct tttcttccca ttcttgagc tccctcaca tctccagtgg	31500
cttgaagttg ccagagatgt ttctgggctt gtgaccaaat gactcctttt ctgctttctca	31560
ctgctgagca gacacatgtg cgctcacttt gcctgctgag tcttgggacc cggaagagct	31620
tttgggagac aatcacggac cagccccctc ttgctgccc tgtgtctcc ctccaagcag	31680
gaggtgagaa ggtgtccacc tgcagccccg gccaggcatc cctttctgtg cttctgccc	31740
aatctgaaat tccctctcc ttgggaccca cgaactgggc cagcctgcct ggggagggaa	31800
tcccagctgc agaaagtcgg gacagtgtgc gtgtaaacat gttaatagaa agcagctttg	31860
agggcagact agttcagctt cagtiacaaa ctctttccaa atgcgtttaa catgagccac	31920
tggctgtgcg cagcataatgt caagctttca tccaatgggtg gcattttgtc cctgcggggt	31980
ttttttttcc tgagcagttt ggggcaggggg tggggacagg gagagagaaa agtaaaaaga	32040
gagcagtttg gtttcttcag gctggagtac aaggcagagg taatgggatg tattgaagaa	32100
ggtaggaggg aaagtactt tagctacagc tttttgtcca gctgtgctga ttaagaaact	32160
tggagaaaag catcttttga atcatgtcct tcccatctta tatacagcct ttgcagattt	32220
cctgtgttcc tgagagagat ctgaactcct taccaggacc ttgagggccc cacctgattg	32280
ggcaccctc actctctctg cccctctcc ccttccctc ctccctcct ttctccacc	32340
ccacctgtc tgctcagaca ccccttctt ggttgcttcc cacaggccag ggctgtcccc	32400
tggggccttg gctgttcccc tcccaggagc gccctctcc agctcctcat gcagccaacc	32460
ttctgtcct tcaggcctct gattaaattc tgccttagac atctctccc accccgtgt	32520
gtgagtagc gcccatgcc ccagtcctc caactccact gccacactt ggggacacat	32580
cacccaggg acaactgcat tccactcttg gtttttccct cctcgtctat ttatcacaat	32640
ttagagtgc ctactcatt tgtcaaatga agttcatctc tgcagctgga ctgcggggtt	32700
gggggcacat cggctgtcg gtctcaggt aggaggtgct tggcaacctt gttcagagta	32760
ggacgttac agctgtctgc cccggaggaa gcaagggcac ccgccacatg gatggaattg	32820
aggggaaggc acccggggt cctgcatcga gcttccctcc tatattcaat gaggaatga	32880
ccctgcagaa ggctggctgc agatgccct gcctccggc tttgcctgct tggagtttga	32940
tggacacgtg gtctgtcag ggctacagca ggtctatggt ctttggtaac ggaaagcgt	33000
ggtgaaacag tgagctttcc cgtgggtgct tttccctgac gccacaacc aggtaaatat	33060
ttggaacgg cttgttgag gcttgtgagg tggtttccct cctccctg taggcctgcg	33120

ccaccccccc aaccccacgg ccacctttgg gccagatggc acccacagac ctgtttgaag	33180
tggccacaga gggagccctc tggcgctgg ggcgctgtg tttgcagagg gtctcttac	33240
tgctgagctg gctggtgcag tgagaaggaa ggccgacacc cctgacctc atcaagtcca	33300
gacgggggtc actgcgggtg aggggcctgg ggccttttac atgtcccggg agctgctgag	33360
caggccactc ttctccagc caccagaact tggccctgcg catggtgaat cttccctgag	33420
tcagctgagt gagggggttc aggcagcccc ccgggacatg gcagtggcgg ggagtggact	33480
ggggtggtgc ttgccatgac tcacgccggt tctctcagg caaccgatg gtcagatgcg	33540
ctgactcagt ggcctgagct cgtccaaaag cgaatcagag aacacagggc ctgggctcac	33600
ccgctgccct ctctggagt catctgtcac tcctctcat gaaggaagcg cctgggagcc	33660
tggaatgcac atcgactgc ccagctccc ctctgtttc tgtgttttc cattttggat	33720
tctttcccc aacgcctct gtactgggca tttgtggtc tcttctttt ctccgagaac	33780
tctgagggt accattgcat ttgctaata tgccacagac ggtgttgacg ttatgaggct	33840
tctattactg tattgatttt taccattttt agggggacgg gaatcaatat ttcagaggg	33900
aatgtgaagc cagacagtga agtagaagct ggcttttatt ttgtgccagg ctttgtccag	33960
aggcgggtgg ggacgtggct cctaagctct tgattgcagc tccttctggc ttgggaaacg	34020
tttcagttcc ccaaactctc agaactggat cccctgtgtg ttctctggcc cggattcaag	34080
aacttagttg attgtcaagg aaattctttg gctatatatt tctcttaata tggtaatgcc	34140
tttttctact ctggcactct cttttcaggg aattggatta agactattat ttatgggtct	34200
gacaaagcag ttcccaagtt gttgggactg gatttgttta ggaatgtctc ctgtctctt	34260
cattgagggg ggaatacaaa ttgcttccat ttgacagttt atcaagtgtg tgacagagta	34320
tcagagtcca gggttggcca actacagcca gtagtccaaa gctggccctc tgttgttga	34380
aataaagttt tattgggaca tggatcatgt cacttattta ggtagagtgt atggctgcat	34440
tcagtctaca ccagcagagt taaatagttg tgatgaagac cacgtggccc gtgaagccaa	34500
aaatatattg ttcttgccc ttacaggaa aaaaattccc agccccagtg gcaggcaatt	34560
aacaccttgt cctcgaggag ctgaaagtgg ctggaggcag gaatgcttat aagaaccaag	34620
cgaggtgaag cactaggtgg ccgcgcgag caggaagaga agctgatttt gtttgcctt	34680
tcgtttgcca gagatttgg gttctttttt ttttttttt ttttttttt tttttgcaga	34740
gatgaagctt tgatcttgc acaatagcag agggaggcct tatttttgc tatttctctg	34800
tgacattggt agaaaggact ttgtcagaat tccaagctat ttggcaatta tccaattttg	34860
agatcctaag ggaactttcg aggtctagtt tgttattct tttagtatt cttgttaat	34920
tcctgattt tataaatgtg tgttgaacat ctgtcttggc caaatacttc ttaggtgctg	34980

aggatgcagc aatagtgggc aaagccatgg ggcttaagat ctagtgtggg aaatgggtga	35040
tgtaaagtaa atatggcgtg aagtacagtg cacgaagcaa acaagtgaag gggtagaagg	35100
tatcaggctg caaagacagc agatagtgtg ggcagggaat cttatctgag ggggtgacat	35160
ctaagctgag atggaaagga cagtgtgagc cagccaagga aacaagttgg gtgacaagag	35220
ttgcaggtgg agttgcttaa tttccactt ctgtcagcc tgcagatcct ggatcttgga	35280
ctaattgcaa actgtcattt cctcgtgagt ttattagaac cctccagaac aagtttctgg	35340
ttagctagtt tctctgtgtg ttgtctcatt tctgttggg tctggttctt tggggttctt	35400
actcatactc tggaaagctc cagtgtctta agtagtcagt ctccaagag tctgaaagca	35460
caaagattca caatgatagc atcacctctc aatcatagca gcattgatgc agttccgtag	35520
ctggtttctt aaagccatcc agatctcttt ctgtggcaag agagaaataa gaccttctgg	35580
tgaattgagg actaattatc ctaataaaca tgcgaattaa cagttccttt ggttaaacia	35640
agcaccagaa tctgataatg ggaacatgtg actcatggta tttccttctt tgctttatct	35700
accaggcagc tcacagaaac cactggcctt cctgtgttc ccattttatg tcataaatat	35760
atatttaatt aacttattat aaaaggccct ttgttcattg accatatcaa attattctta	35820
tatagaagag gttatacatg ttttaacat tttaaaataa atctgaaaag aatgctacat	35880
cctgggcaac ttcctgcat ttggggctca aagaagctct atgtggttat gggtaatgag	35940
gagccagagt gccttcaggg cagttcagca gatgctgaaa ggctgctgtg tgctgttcgc	36000
tgggcccacc aaatagagta ggactgagcc cctgtccacc atgacagccg ggagatacaa	36060
gctgttccct ttgcctccct gagecctgag ctttatagcc tatagacagc tgaagagcag	36120
gctgcatccg ttaccagtc agttaccag acccaaatgc caggccttgg ctaacccag	36180
ttattaccta attttaatat cccaatggat gttttaagac ctggctggtt cattctttca	36240
tttatttact tattcattga ttttgtaaat atttctggag catctgcat gccacatgc	36300
tgttgtagca gcatcagcca ctctgaagtt ggtggatgaa aggggatgca tcaaaggcgc	36360
tgatgtatgg aggagacgca agttagactt gaccaagaca atattattcc tcctctggat	36420
gccccgaata tatacagtc ttagctgtcg ggccccatg tggcactgtt gacattttgt	36480
ggtttaaaca ctgaagagta agggaaatatt ggaaatggca aacatctgat atagtgtaaa	36540
ggagactaaa tattttgatg gtgttcataa acaccgagga ggaaagtctt ttcatttttt	36600
tcatttgtgt gcctctctt tctctgtttt tgcacactgt cctctgttct ccttctcctt	36660
ctctttttcc tttttctcc cttcatctcc ccatttatct gatctctccc acctgaacce	36720
cttctacctt gctgcccctc tgtccattct acctctctta ctcccctccc tagacagtag	36780
taatcacatg tcagttggag aaacatgatg gcaacttggg cacaccgttc ttctcagtct	36840

gtatatgtcg gtgatctcag tgcccatctg gcagatcctt cctgccctgg ctcttctgct	36900
cactgcgacc acccttgact ttgtgatcac tgataacctt caccttctct aatctaaatc	36960
ccaagcttct cactcttggg ccaccacctc ccagccttgt ccgttctgaa ccctgaacgg	37020
aagctgaatg gaaccttgaa cggaagggtt ctgaagctgt tcagaaccct gaatggaagc	37080
tgaaatatca atgggccatt gcttttcaca gtcctctgtg aaagattact ggccaagcca	37140
gcatctggag aattcctggg ccaccacctc cctgtctgga gaagctggaa cagccagctg	37200
catgagcatg tgaccctgtg actcacaggc cctgtgcct gagctcgctg ttttaatfff	37260
atctttgaat ttgtatffff gtgaataaag ccctatgagc taatggagca tgctcaggga	37320
acttggggct ttagctcagg ctggattcct cctgtgcct cccagtcctc tggtcacctg	37380
agaactccag ccccatctga ctttcccttc cctgtctcta tgcaggggtc attgctacce	37440
tctatccctg gaaaggatgt aggcacaggg cagtcttagg ttccagcttg ggcaccgctt	37500
aacatcttgg tgggtgcagg atcaggtctga tgataccgtg gttgttctgt gggctactgg	37560
gcagggtcaa gccactccca cctgatcca ggtacctaat gcaccgaca cagaagcggc	37620
agtgtccttg gggctatcca ttatccatgt gttggaggag tgggacctc gggaagatgc	37680
ttggctcgac ttccccacc ctagccaggg cacaatcaga ggtccagggg ctggtgggca	37740
caatgccaa tctgaggcc tccagtgtct gcgtcactg tccataaat aaccacagta	37800
ataactagca aatcaaaaac atttgtatag gtcgagagag acagcatgtg gaagaaagga	37860
aaaagcttcc tatttttagt cttttaacag tgctttctgt atgctttatg aacaaggagc	37920
ctgcattttt attttgact gggctctgct aatttttag ctggtcctgc cccctagtag	37980
ctcaagttag caaatctttg gttcatctga gtccacagtc cgtgaccgc ccctttttca	38040
cagttcctcc cctgccatg tgctcacttc cctccttacc cagcttggcg cactccctca	38100
agcaagtctt tggatgtga catccccct aaacaacct tctgcggcct ggtttgattt	38160
tccttaggag acatgcaagt tctatagcac tgtttcttg tgggtatgga ggatgtgcta	38220
ttttgtccat tgcatatfff ttaaagaaaa tgaaagtta gcataactgt ttccagaagg	38280
cacattgaat cactcagttg agtcccagcc agttgctgca atgttagcct ttgaagcaaa	38340
cttgaaccaa cacaggacca gcctagaagt cccagcctcc agaaatgatg cagtggattc	38400
tgcagattca gcaacaacaa tatttttcta actcaagagc acttagtaat tttaaagga	38460
gagaaagaag taattgactt ggcttattag gttgaaaaag agttgccaac tttttctttg	38520
gttttgatgt tattggtttt tttttatfff tcttttctcc aagcttcagg gaatgagatt	38580

gaatgagcac tcaagtgcta ctaggcagaa ccttgaatgg aaggaagctg aaataccgat	38640
gggtcattgc ttttcacagt cctctatgaa agattactgg ccaagccagc atctggagaa	38700
ttctaggaac gccccctcct cttgcagcag tataagtttg cggggatcat ctgaccccat	38760
tggggagtgg taigaaaaag gggatttatt ggggaccctg ttgcctgttt ggatcttact	38820
tacatttaac tattgtctgc taatggattt ttggaaagc aaccaggttt tccgtaaaga	38880
atagctaatt gtcagagctg agatgacat tggagatcac tgggtcaac tccctaattt	38940
tagagggtgct aaaaccgcaa tccagagaag ctaatcaagt ggttcaaggt ttagactga	39000
gttcatatag gaccaagacc cagcccagat gtcctactgt ctgggacagt gttctctcag	39060
catactgtga gcctgagggg gtaatgtgtg tgcgtgtgtg tgcatgtatg catatacaca	39120
taggtgtttt gcctaagttt tcacttctgc cccacctgg ttgatcttgg agaattgagcc	39180
tgaggcgcg tgtaacctg ggggcctcat tcagcacagg cccaactttt ctgccctggg	39240
ggagtccag cagttaatgt tcatctgtgg ttcagttagt gaactcacac cacacatagt	39300
gccccaaaa ccgaggctgc gtgcacagac ctccccctcc tccccgtggg gggcccctgc	39360
ttgggttctt cctaaacttc cctttgccc tgcctgtgtg tataacctct ctggtcccc	39420
gtccctgtgg agtgatccgg ggcacaaggg cagctgtttc cccgtgacc tctgtgtgcc	39480
ctgagcatct gggagggtgg gagcaggctg gtgagaagaa cacttgaggt ggagggtggg	39540
gtcaggagg gtcccagtc cggtaccacc cccacctgct gtgggacctg cagtcacctc	39600
atcagcagaa cggtatgaa gccatcctgc ccatccacag ggtggtgggt cgtgaaggct	39660
gcatacctgg cagagcggga gaagctctgg gaagatgccg gacacgcgc gtgggagtga	39720
tttccctgcc ttgccagat tctgtccca tcacctgaac ctgcctgtca ccacctgga	39780
actgctgtga cattgtctt ccttttaagc agattagcag acatctcctg ctccaccctg	39840
ccaaacaaac aaacaaacaa gcaacaaac aaacaaaaat gtgcatgagg gagtatggac	39900
ttgtagatgc ttttctaacc attgttaggt gcttgattg ggatcctctc ttaaaatgaa	39960
ccatatctcc caggctttgg atgacactca tggttgcca cctccaact tccttcctg	40020
ctggcagagc cctgggtttg ttttagttcc aacctgacc ccaccgatt cctgactcag	40080
gcaaattcgc agggccaat gcagtcagg gagccacgtt cctcctcca acgagtgtg	40140
aggctcgtgc ttgattgat actgccgatg acctacgagg aggagggtgc caggcgctt	40200
ttgggacttt gcttttctgg agagatgctt ccacagcatg gtcattggaca cagtcacgtc	40260
ttgatgtgat gtctggaatg gtggggccg tcttgtggct gtgagaacag gctgaggttg	40320
attggatgga gggaaggaag gagccttgtt ctgatgctg tctgtgagcc tttgagttat	40380
cagcctggta ccaccagcc cttggacaga tatctactct acatactcca tttggagttt	40440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt gtcacttgca gttgaaaaca ccctaattga	40500
tacacacaaa ctattttttag tgctgggtctg tgtttggccc ttatggaaga ctctgggctg	40560
agctgcccac ggtgaggag gtaggactttg tgttttctta ctgctctgtg tcctgggtggc	40620
ttgtttgtgt ctctgcccac gagacaaaag ccgagagggc aagggcagat tttcttaatc	40680
atatgttccc tgcaccaagc tcataggaga cactcactga atggttgttg agagagtctt	40740
ctttcacgga ggcaatgttt tgtgaaacga tgctgcttgt tgttgtctgt tgggttgaat	40800
atgcatgaac actaagagcc atctttaatc atgctgtggg ccgcctcttc caagggttta	40860
gcattactcc cactacctgg tcagcatcct gcctatggct aggactttgc aatttacata	40920
gatatggtag ggagacctgg agcccatggc caggactctg acaccctcac tggatctgtt	40980
tctacatcta cctggatggc cgtctaggac attagaggat ttgtgtcttc ctaaagtccc	41040
tctgttgaga gacttctggc tctgttaaga ggacactatt tagcattgtg agtccttgca	41100
ggctgggggc cagtgggcgt ttttcttcta gatgcccct ctcttcttct ggcctcccag	41160
gcttcctgct cctgagattg tgagaactgg cctgtgctgg gctcactgca gaaagactgt	41220
cgtecccaaa ggttttgcac caaacttgag ctacaagatc ttttaggggg acctgagatc	41280
tccgcctggg ctctatgaga gcaggcatgg gttgtttttg ccccgctact gcagtcatgc	41340
ccacacttgc attttctttt cccccagca gtgtgaggat ctggcatgag gagtgggact	41400
cgcgtgccct ctttcttctc ctcttccctc tggccttttc atccgtcagt gggggacaga	41460
tgtttgccct gtttacttct aggcctactg tggggctcca gggagatggt gaagtggcca	41520
aggagaggag ctgccacctt caagacggcc tgtggccggt gccgctttaa agggagactc	41580
agagggtgctt tgctgtgggt ggcgcgggaa ccagcctggg gacagcagtg cagaggcctt	41640
ggactcagag tgcgtgggcc ccgcggggct tcacggcgcc tgtggctgtg cacttccagc	41700
catatctgtg ctgcactctt tccacattcc cccatggagc tgatgtctag acagctatgg	41760
aattaaatgc tcaattaccg agtaggaatt tggccagcag aggtatagct gctgagtaga	41820
cagactcgag gtgaggctca cggctgagaa caggcccat ctggctttgg aatgagctga	41880
ggtgcccgat gctcctgcag ccagtggctc ctgtggggag ctggggccgt gacccccaaa	41940
aggcagcttg acctcatgga ccaccataaa tctggcctgg tcaacatctc tgccagacat	42000
cattcccttg caaagatttc tgectgtgat tggaaattctg gatgaacatg tactgggcgt	42060
gtgggtctga cagctgggaa gcttgttctc ttgttttagcc aggcctgcca tcatctgtaa	42120
gcctcagtat ccacatcttt aaaatggggg gaaaatatag ctcaactcct aatggtgcca	42180
tgagaatact ttgtcacctg ccaggcaaaa gcttattcct ttcacagaaa tccagggttt	42240
acaatgtgag acccctcccc actccgccgc atgtgtctgc ttgctttttt ctgtcttagg	42300



gttgcccttc atgagctagg aaatgtctga gtggatgaaa acctaaacga gatgatcact	42360
ggtggtgccc attggtgcag cctttgccta aatggctact tacgtagcca catttcctcg	42420
tctgtgttca ggtgaggact ggttcctggg cagactgcct gggtttgcat cacgggtgtc	42480
catcttgtcg aagcccatgt ggtcacccaa gtgtgactga gccaggcttg cccacggggt	42540
gctctgggcc ccattttcgg cagcaggcag cgtccctgg aggctggcc ctccccggga	42600
gcatggggag tagcgctat gggcaagcag cctgcagcct ccatccctgc ctgggggctc	42660
ccccgccca gcctcacagc ttctccaaaa gtgtttgtct ccttgccgca tcctctaggc	42720
ctgagctcag acggtggaag agaagagctg gaaggagagt tgcctttcag tctctctgcc	42780
ttctgaggtc tcctgagaca tagagcctgg gcctgcctcc ctttctagga ggcgccaagg	42840
ggtggtaaga ataggggatg agtgagatgt gaattaggat cccacagca agccctgcct	42900
cgtaactttc tgatgggttt tcaatgtgtg gtgaagcaga cgctgtctgg gcccccttc	42960
tgagttgagt ttgacctct gcctcctgtc tatctccttg ggcagccagg ccaccccgct	43020
ccattaacct gtgccacccc atccctttac ctgtcgcaag cccagccctg aaggcctcaa	43080
aggcctggtc ttccagccag tccaggcct gaagggatgg cagtgtccct ggtggacctc	43140
ccctggtgtg gcctagtga catcccagcc ctgcctcctg ccccgctgc acgcatgag	43200
tgctgaagtc atgcctggca ggggtgtctg gccagggccc agagtaaaca cactgcgtg	43260
agctcgtctg tgctgtctg gatgtgatg agcttgagga gtgtgggaag tgagcatggg	43320
gctgagtaga gatgcggcag gcctgcacct ccccgagct gccctgcatg ctccagcctc	43380
aggcagccac acagggaaag ggtcacccac tgcagggca gacctttacc atggctgggt	43440
gacacgggct ggctgtggaa aggtgttttg tggttccgc tgttgattt gcacagggcc	43500
agatgtctac agcaaaacca acacctagat ggtgcttaca ggagccagcg ggtattcaaa	43560
gagctgttca gatcttaagt tgcttcattc tcacagtga ccattgaggt agctgtacgt	43620
tagtccatt ttccagatga gaaaactgag gacctgagtg gtcataagct caggccctca	43680
tctaaatcac gcagcctggc cccaggtgtg tgcctctgac catggacagt gctctcctgg	43740
tcctcttggt atctgtgac tgagggacct tcctcctcct cagtctcgta tagtcagttt	43800
taggtcttgg actctgtctt cataccctt tctcccttg tgagctttct caccagcac	43860
cttcttatt tgggtgtgtg tgggggatat ttgtggtgtg gcgtggcact gtgtagtgga	43920
tgagagagtc tgtttttccg atcccagtc caggtttcaa accctgctct gtctcgagtc	43980
accagaatc ttggaccctc agtttctca tctgttaaat gggcatggtg gtcacccac	44040

ctcatcagct agtgtctgct ccatccctgg tggaggagat gactcaagta acccctgggt	44100
tccacctgcc ccacccact ggtccctgg ctctttcttt gttgagatag acgaatgtga	44160
ggctctggag ttgcagtcc cagcagggct ggggtggctg tctgatttct gggcctggtc	44220
catgttgttc agggcagctg ctctttctaa gtgaataaag gctgaaggaa ctcgaggagt	44280
ctgctcggct ccgaggaagg cagagaggga aaggccccg atgccttccc tgatagagct	44340
agggaggccc ttctgtggtt cccccagct ccttggcctg ggtgaccctg gagctggctt	44400
ctgttccatt ttgttgtgca gagtgtttg agactcctgg ctttgcctgg cttttgtggg	44460
acgttggaga tcagggtctt tggagtggc caattagcct gccagacca ggaagcacag	44520
gtggctgaca gagggccgtt tcaggagagg agagacagcc tacctattcg gtcttctgt	44580
ccccatgctc catccctgcc cctgaccagt gtggccctgt actcagcata ggctgcacc	44640
tgagtcagta cagttccctg cccgcagagc accccaaata ttccaggcct caggacggat	44700
gtgcacatga tgagtcgggg caggtttcac tgcctgtagc ttgggatcct tccctggggc	44760
ttggttctct agggccatcc ccagcagtct caccctaaac cctaaattca tgttgtcttc	44820
ctctgtctct tggcctcaag gtttcagagt gagtctgtgc tgatagcttc aagatgtgat	44880
gagaccccga ctggcctcc agttacctcc ccacggtttc cttggtgtgt gtgtggcttc	44940
agtgttact ggctcccgca cggcttgcaa tgtgtggatt acgggtggga gggaaatcca	45000
gtcctgcccg cagcaaaggg atgttagttg tgagctcagt tccccaccgg gcctggtgtt	45060
tccaaatagc ccgtcactgt ccctgcttgg ttttccatga tatctgtgcc ttacctatt	45120
tggttaaatt aaaccaactc agcaacgcca gccattgtgg ttccagggca agctgcctgt	45180
cctgtctgtt ggccgctcct cagagctgcg gccgggagag ttctgtgtcg ccatcggaag	45240
cccgttttcc cttaaaaaca cagtcaccac cgggatcgtg agcaccaccc agcgaggcgg	45300
caaagagctg gggtccgca actcagacat ggactacatc cagaccgacg ccatcatcaa	45360
cgtgagcctc tgtccctctg cgggtgggga ttggggcaga gttttgccag ggggagagga	45420
gtcagcatag gtcttagccc ctgactttgt ttagtctgc gtgaagggat ggaactagac	45480
caagccatgt ggattctagt gccagcagca tggcaggggt cacatggcgg ggacggtgac	45540
accggagcag gtggacagcc agcctcctcc caggaggaag aagtgtatt ggggtgctta	45600
gggtgattgc agttggcttc tgggttcag agagaaaatc tccctgttta cggcacctct	45660
aaaactttct gaaaattgtt aaggtcattt ttttccggca aaatattagg ttaatgggaa	45720
tgaatctcag agaagaatcg tgccccccac tctaggcacc gtgctcagga aacgaccagg	45780
caggacata gattgaacca tgttatgaca cgatttgtaa ctttttatt tctgtttaat	45840
tgcagtatgg aaactcggga ggcccgtag taaacctggg aaggctttt aaacctatgt	45900

taggtcattt gttttatct atgtatacgc tgtttttgt ttgtttgtt gttgtttgtt	45960
tgtttttag gcagggggc ttttcaaca taaggttgcc aaagtgtatt ataaattcct	46020
ttaaaatggc tctgtaaag tactgcgtgc ttgcaaatga ccctacggat cttttctgga	46080
aagagtaagg caggccggag gtgagggttg gaaatgttat gccagagaac acacttgtgt	46140
ctcagagtta caggtaaaca ccgtgaaatt caggccaat gcaggagtaa ggtgaaggtc	46200
actaaaaatg ctggccagtc accgaaagca cctcctcaa attaatctc ctgggctgct	46260
gaaggagctg gctgggctca tacacatttt ctttggcca ggaatcctcc cttaaaggcct	46320
ggctggaatg aggaggagt acccaccac aaagatatca cttaaagtctt cccttaaata	46380
cttgagcaga aaaagtgaag ctttagaaca cagaccagca gagctagagg gcagctctgg	46440
ggccatttat agagggcagc tctggggcca ttatagagg gcagctctgg ggccatttat	46500
aggggctgtc tttagcaagg cccagtgtga tggcacctcc tagatggtgc ctggcatca	46560
ggtactgaca tctcagcact cctgggaagt gtgcacttg cagctttctc tcccagcag	46620
aggggcagct gtgctccag ctctgtctc tgcctccccg cgcagcactt ggggatggag	46680
tggagatggc ttgtctgta atgaagcatg acagccctaa gctctagggt tgtttcccc	46740
tgaatcagc agagtcatct taagatcatt agacatggga gaagcaggaa ggtgtgggca	46800
gccacctaaa ggagtttgag ctttggaaa cgtattcctt gtgaaacagg agcaaatcat	46860
atcgtgcatt ttgaaactat ctgtgcttac cgtgaggtga gcacccagt cgcacctgga	46920
glatgtgcga ttcttcaca gctgcgcgtg gctcgcgtg cctgggtgtc ctgatgcctc	46980
tctcctgct gccacggga tccctcctt gcatctccc attcgtatct ctgaaatagc	47040
tcagggactt cttcaggca tattctctct gggtgtgtac ctgccggtaa agcttcacga	47100
ttcagtaagc cgtgtcctt ttgttttca ggacgggtga gtgattgaa ttaacattt	47160
gaaagtgaca gctggaatct ctttgcaat cccatctgat aagattaaaa agttcctcac	47220
ggagtcccat gaccgacagg ccaaaggtag gcaaggcca cacagccctg gggactccgg	47280
agatggggcc tgaagctcag ctgccctttg ggacttgggg aagggaag cggcagcccc	47340
taggactagc caagcgtct ctgatccaga agtgaacggg aatgcacatt actaatccc	47400
tcgcagaagg tcacagacat ttcaccattt ttgtcctctg atcatggcaa tgcacttga	47460
gtcagtctaa tatgtaccag gcatgatcct aggtgacttg tgtacattat ttcatttct	47520
ttatgtatgt cacttaattc tttgccctta tcagtttaga attactagtc ccattttgct	47580
gatgagaaaa cgttcaggg agatcattct gcaaactgtt attgccccat ctgctctaag	47640
tcaagcaggg agcttggcag tggacagctc aactggggcc tggggctcaa caggggcctt	47700
tgccggtgtg acttttatgt tctgttgggg gatgggaagg ctgacagtaa ataataaac	47760

acataagata ctattagtgc tcccaagaaa acggatcagg gtggccgtca agggagcgac	47820
tggaggggca gctggtggag atggtgtggc caggaaatgc cttccaagct gaggtctgag	47880
tgaggaggaa ccagcgggca gggatgtggg gggaacactc cagaaggaaa gacagaggac	47940
tcagcatagt ttagtgagca caaggcccct gaagtggcct gagggccgga gcacagtgc	48000
agcatggagt tccccgggt ggaaagagc caaggccggg cgagcaggct cacagcaggc	48060
cgtggtgagg gacctgggtt gcatcctaac gacatttaag aacagggaag tttatgatct	48120
gattgatgtc actgaaagga cactctgatg gctgcgggga gtctgctgga ggggttgctg	48180
gaagtgggg accggttaag gggctctccc agccatctgg atgagacatg ctggggtctc	48240
agacaagggt ggiggcagtg gaggtgggac agaggggtca cattccagat atatatgggg	48300
ggtagagcaa gcttggggaa gggccagctg tcaggatgag gccatgagga attaagggtc	48360
atgccagggt acctgacct taattgaaac aatgggactt tcccaaggtc cccagaggg	48420
gaggggtcca gaccaggatt tgagcgcga cctcagtga cccttctgtg gcccttcctg	48480
caacctgggg gattggggcc cggcccttg gtgtccccag caccaccacc aactgggctg	48540
accttctgct gtccctttgt tgtctacca ggaaaagcca tcaccaagaa gaagtatatt	48600
ggtatccgaa tgatgtcact cacgtccagg tgggtaaca ggatgcgtgt ctgtgtctta	48660
aattttaata aacctgaact tcagaagggt ctcacgggca cccctgaaag agaaacctta	48720
tgctgcctta agacgtctca gtttctgctt ataatgaagt agcatcgga aagaggacag	48780
gtcattagcc ttggccctt tgtttggtt taacctgtgt ttttgattc tgagctggtt	48840
ttcttcactg gcagcaggcc ctccggtgta gaaggttctg ccctcctctt tgaaggcagg	48900
cctgaacagt gtgtgcgtgg tgggctgtt gattcactct ggctcacgtc ttccttacct	48960
cacattctgt tgaaccac attccaggag ggcccaagc ccctccgca gctctaggca	49020
ctctgcttcc gttgctctgc agctcgtggg ccgcggtcc aggaatgcca gggcaggtec	49080
agcgcaggga agtgaatgac tgatgtgctt gttttcccg agctggtgga attgcgcct	49140
gtggttgga ggctcatggc atcctggtgt tctaaactgg atgaaaaatt ctggtgtaat	49200
ctcatgagtc ctggtagtag actcacctgg catggctaaa actgtcagag gtaaagtagg	49260
taaagactag aatatagtaa cagatagatt aatgtgttca ttactatgat gaattaatga	49320
ttcactcact gtgaaagtat taatatatt tgatacatgt tatgaatggt ggtcccttc	49380
ttagcactcc agaagatgga gccatttgc aagggttaaag tgtccctca gttgtttgcc	49440
tttggaacta cgaggtgtag ggaaagatgg taagcccttg gtgccagct tcctgggttc	49500

ctgtccctgc tctgatatgt cctgccttgt gaccttggga acgatatgac ccctgagtgc	49560
ctcagtttcc tctctttcag gatagggatg acagcgcagg tgcttctgat gtgtggccag	49620
gctcagatca gggagtgggtg gcaggggtca ccagccacag tgatgccagc cactatgtat	49680
cacacgtact gggccagggtg ccttactggg atgatctcat ctgatcctca caactcatgt	49740
tgtagggtac tgttattatc cccattttgc aggtgaggaa atgaaggcac agagaagtta	49800
agcaactgtc cgaggtcaca cagctagcaa atggccgagc tagggctgca aaccaggcca	49860
accactgtac tttactgact ccttagtaat agctactatt aattaagaaa taataacaat	49920
gatgatggct gggtagcgtg gctcacatct gtaatcccag cactttggga ggccaaggcg	49980
ggcagatcac ttgaggccag gagttcgaga ccagcctggc caatttgtga aaccctgttt	50040
ctactaaaaa tataaaaaat tagccgggct tggtaggcagg cacctgtaat cccagctact	50100
cgggtggctg aggcaggaga attgcttgaa cccgggatat gtaggttgca gtgaactgag	50160
atcgtagcac tgcactccag cctgggcgac agagcaagac tctgtctcaa aaaaaaaaaa	50220
ataaataaaa aaaataaata aataataaag cactttcctt gctgttacca agtaaatctt	50280
tgactctggt agacaggcaa ttttaatttt aaaataggat cagaattcct ggaggaattt	50340
tacctagac ctaaggagaa gacgggaact ggtgagagct gagttttgcg tgaggaaggc	50400
ctggtgtttc ttcacactaa cacgggtgct ttttctctgg agcagcaaag ccaaagagct	50460
gaaggaccgg caccgggact tcccagacgt gatctcagga gcgtatataa ttgaagtaat	50520
tcctgatacc ccagcagaag cgtgagttgg agtcgttttc tcttttccca atattcttgt	50580
tgttcctgtg ggggtagcag gaagaggag cgtgttctt tttctactgg ctcagatgat	50640
tatgttgatc cttgacagac gtggtcggac gttgcttgtc attcctgctg gccaggcctt	50700
ccgacctggc tcggctcggg actcatccat aggagggtgc cttctgtctt caaaagtcct	50760
tgctccacga ggacctcca gatggacaga gcaatagcag actcgtaatg agtctctgag	50820
atggccccgc tggccagaga gaggttttca ggaacagtgt cccaagccc tcaattgggtg	50880
gtccttttct aggcttcagg acccttctct tcttgagtc ttccagaatg tctctgacaa	50940
ttaggccccat acctgtcaac acctccagaa aaataacca agtgatatca aagtaacatg	51000
acaagaagta gctcaacct ccatcagggt ttgttacctg tattggcgga atatccagag	51060
aaaagtgcga gaccaggac cagcaaatgt gccttggggg ctggatctgg cccactgcct	51120
gcttttatat ggagctgtgg gctaagaata gtttttgcac tttattttta tttttactta	51180
ttttttattt tcataggttt ttgggggaac aggtggtatt tggttacatg agtaagttct	51240
ttggtggtga tttgtgaggt tttggtgcac ccatcaccca agcagtgtac actgaacca	51300
atgttagtc tttatccct catccctgtc ccagccttc ccttagatc cccagagtc	51360

attgtatcat tcttatgcct ttgtgtccic gtagcttagt tcccacttat gagaacattt	51420
aatgggtga aaaaatcctg aaataagaat agtatattgt gacatgttaa atttgtatga	51480
aattcaaatt tcagtgtcca ctgtaatttg gtttatgaca tctatggtgg cttttgtgct	51540
ggaacagcag agttgagtag cttcaacaga gaccatatgt actgcaaagc ctaaaatatt	51600
tcctatggag ccctttacag aaaaagtttg cagacccttg tgctagccca tgaaggacca	51660
tgacagcgtt ttgacgtga gctatataag agctacagtt atagtggcaa ccacacaaag	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 ctcaaaagga gcccgatc ctggcacatg catgtaatcc	52020
cagctactca ggaggctgaa gcagaaggat cccttgagcc caggagtctg agactagctt	52080
gggcaacaat tgagacccca tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag agtggggaaa	52140
aaagaacatt attaaaaaaa aaacacctta aaagtaatcc aatctaccga tggtttattt	52200
tttattttat tttatttttt ttgagatgga atcccactct gtcaccagg ctggagtga	52260
gtggcacaat cttggctcac tgcaacctcc acctcctggg ttcaagtga tctcttgct	52320
cagccttga gtagctggga ttacaggtgc ccaccacaa acctggctct ttttttttt	52380
ttttttgtaa ttttagtaga gacggggctt caccatgttg gccaggctgg tcttgaactc	52440
ctgacctcag gtgateccac tgccctcagc tcccaaagtg ctgggattac aggcatgagc	52500
caccgtgcct gaccactga tggtttgaat tattctaatg tcgccaccgt ccaatcctgt	52560
ttgctctggg cttttaggtt ctaagctgtg cctctgtcca tgtaaagtca gaccaggagg	52620
aatggaaca cgaacattg ccattgtgtt tccctttgtg ttgcagtgtt ggtctcaagg	52680
aaaacgacgt cataatcagc atcaatggac agtccgtggt ctccgccaat gatgtcagcg	52740
acgtcattaa aagggaagc accctgaaca tgggtgtccg caggggtaat gaagatatca	52800
tgatcacagt gattcccgaa gaaattgacc cataggcaga ggcatgagct ggacttcag	52860
tttcctcaa agactctccc gtggatgacg gatgaggact ctgggctgct ggaataggac	52920
actcaagact tttgactgcc attttgtttg ttgagtgag actccctggc caacagaatc	52980
cttcttgata gtttgaggc aaaacaaatg taatgttgca gatccgagg cagaagctct	53040
gcccttctgt atcctatgta tgcagtgtgc ttttcttg cagcttgggc cattcttgct	53100
tagacagtca gcatgtgt cctcctttaa ctgagtcac atcttagtcc aactaatgca	53160
gtcgatacaa tgcgtagata gaagaagccc caggggagcc aggatgggac tggctgtgtt	53220

tgtgtctttc tccaagtcag caccctaaagg tcaatgcaca gagaccccggt gtgggtgagc 53280  
  
 gctggcttct caaacggcgc aagtgtcctc ttttaggaat ctctttggaa ttgggagcac 53340  
 gatgactctg agtttgagct attaaagtac ttcttacaca ttgc 53384  
 <210> 3  
 <211> 2123  
 <212> DNA  
 <213> *Macaca fascicularis*  
 <400> 3  
  
 atgggctggg ccgcgcggcc gcgcgcactc gcacccgctg ccccgaggc cctcccgcac 60  
 ttccccggc gccgctctcc ggccctcgcc ctgtcagccg ccacggccgc cgcgcgcgc 120  
 agagtgcga tgcagatccc gcgcgcgcgc ctgtctccac tgtgtctact gctgtgtgtg 180  
 gcggcgcccc cctcggcgca gctgtcccgg gccggccgct cggcgccctt ggccaccggg 240  
  
 tgccccgagc gctgcgagcc ggcgcgctgc ccgccgcagc cggagcactg cgaggcgggc 300  
 cgggccccgg acgctgtcgg ctgtgtcgag gtgtgcggcg cgcgggaggg cgcgcgtgc 360  
 ggccctgcagg agggcccggt gcggcgaggg ctgcagtgcg tgggtgccctt cgggggtgcca 420  
 gcctcgcca cgggtgcggc acgcgcgcag gctggcctct gtgtgtgcgc cagcaacgaa 480  
 ccggtgtgcg gcagcgagc caacacctac gccaacctgt gccagctgcg cgcgcgcagc 540  
 cgcgcgtccg agaggctgca ccggccgcgc gtcacgtctt tgcagcgcg gcctgtggc 600  
 caagggcagg aagatccaa tagtttgcgc cataaatata actttattgc ggacgtggtg 660  
  
 gagaagatcg cccctgccgt gggtcatatt gaattgtttc gcaagcttc gttttctaaa 720  
 cgagaggtgc cgggtgctag tgggtctggg ttattgtgt cggaagatgg actgatcgtg 780  
 acaaatgccc acgtggtgac caacaagcac cgggtcaaag ttgagctgaa gaatggtgcc 840  
 acctatgaag ccaaaatcaa ggatgtggat gagaaagcag acattgcact gatcaaaatt 900  
 gaccaccagg gtaagttgcc tgtctgtctg ctggccgct cctcagagct gcggccggga 960  
 gaggctgtgg tcgcatcgg aagcccgctt tcccttcaaa acacagtcac caccgggac 1020  
 gtgagacca cccagcgagg cggcaaagag ctggggctcc ggaactcaga catggactac 1080  
  
 atccagaccg acgcatcat caactatgga aactcgggag gcccgtagt aaacctggac 1140  
 ggtgaagtga ttggaattaa cactttgaaa gtgacagctg gaatctcctt tgcaatcca 1200  
 tctgataaga ttaaaaagtt tctcaccgag tcccatgacc gacaggcca aggaaaagcc 1260  
 atcaccaaga agaagtatat tggatatcca atgatgtcac tcacgtccag caaagccaaa 1320  
 gagctgaagg accggcaccg ggacttcca gacgtgatct caggagcgta tatcattgaa 1380

gtaattcctg ataccccagc agaagctggt ggctctcaagg aaaacgacgt cataatcagt 1440  
atcaatggac agtcggtggt ctccgccaat gacgtcagcg atgtcattaa aagggaagc 1500

accctgaaca tgggtggtccg taggggtaac gaagacatca tgatcacagt gattcccgaa 1560  
gaaattgacc cataggcaga ggcatgagct ggacttcatg tttccctcaa agactctccc 1620  
gtggatgacg gatgaggact ctgggctgct ggaataggac actcaagact tttgaccgcc 1680  
atittgtttg ttcagtggag actccctggc caacagaatc cttcttgata gtttgcaggc 1740  
aaaacaaatg taatgctgca gatccgcagg cagaagctct gcccttctgt atcctatgta 1800  
tgcagtgtgc tttttcttgc cagcttggtc cattcttgc tagacagcca gcatttgtct 1860  
ctctctttaa ctgagtcac atcttagacc aactaatgca gtcgatacaa tgcgtagata 1920

gaagaagccc cacgggagcc gggatgggac ggggcgcgtt tgtgcttttc tccaagtcag 1980  
cacccaaagg tcaatgcaca gagaccccg gtgggtgaac actggcttct gaaatggcca 2040  
gagttgactc ttttaggaat ctctttggaa ctgggagcac gatgactctg agtttgagct 2100  
attaaagtac ttcttacaca ttg 2123

<210> 4  
<211> 52575  
<212> DNA  
<213> Macaca fascicularis  
<400> 4

atgggctggg ccgcgcggcc gcgcgcactc gcacccgctg ccccgaggc cctcccgac 60  
tttcccggc gccgctctcc ggccctcgcc ctgtcagccg ccacggccgc cgccgcgcc 120

agagtgcga tgcagatccc gcgcgccgcg ctgctccac tgcgtctact gctgctgctg 180  
gcggcggccg cctcggcgca gctgtcccgg gcgcgcgct cggcgccttt ggccaccggg 240  
tgcccgagc gctgcgagcc ggcgcgctgc ccgccgagc cggagcactg cgaggcggc 300  
cgggccggg acgcgtgagg ctgctgcgag gtgtgcggcg cgccggaggg cgccgcgtgc 360  
ggcctgcagg agggcccgct cggcgagggg ctgcagtgcg tgggtccctt cggggtgcca 420  
gcctcggcca cggcgcggcg acgcgcgag gctggcctct gtgtgtgcgc cagcaacgaa 480  
ccggtgtgcg gcagcgacg caacacctac gccaacctgt gccagctgcg cgccgccagc 540

cgccgctccg agaggctgca ccggccgccg gtcacgtct tgcagcgcg cgcctgtggc 600  
caaggtactc tgccgcgctc ctgggcagca cccattctc tccatccag ctcggaactg 660  
cttctcgggg actggtgggc agaccgagg gcagcgaagc gttgcggggg ggccagggca 720  
actctcgggg acaggcaggt gggccccggg gtggcggtt tccgcgggct gcctcgga 780



cgagcttcgc gccagcccg ggccggttct gcgccagac gatgccgtg cgccgggcct	840
gcactctggg gctcagacg cctggcgacc tgcccgagg cgccctgagg gcagccacac	900
agcgccggga gccgaggaca aataagagga gtgggggcat aaaggaggga gagaagtcca	960
ggactaggaa ctggagcctt gcagagcggc ttcaggacca caagaagtca tttctgttgc	1020
tttttctatt tgcttctcc gtcccttta aatgcatta ctttgatcac gggaccgctc	1080
cgtgaaaact gtatgtaact cttttgaaa ggaagagtgt ttgccggccc ccgccggagt	1140
ttccccaaa agtctacccc gggcagggaa cggtttgca tcgactcgt ttcggcggcg	1200
ttgtgcctg tgttcttcc ctcttttga gccagcccta caaaaatgaa agtggctcct	1260
tttgaataag ctgaatcggg ctttgatca cgaatctgc agaggcgtag aagggaccgg	1320
gttagtaatg aggaaggagc ctaccctcc ctctgccgc acacaggacc tgttcggcag	1380
gggagatggt ggtgatggg gcaggagtgg agtggagcaa tgtctaactc tctcgcgga	1440
ccttcggag agatgcttc catcttcagg cagaggccat gtggaagaat aatatcgagt	1500
tcagcgcgcg ccagtcctgc ggtgtagaac cagccagcgg ggcttgccag tgcgcttagg	1560
cgcagccatg cgctgtgc cgcacccag cgtgcctcc tcaactcggg cagtgccagg	1620
agaggggcat aggagagcac agtgcagagg gactggtcta gatcttactt tataggaata	1680
tggttcagta tgaccaacta ggacttgca tagtttgct tacatggacc ggaagtgcc	1740
agagccgaat tgggtgaaat tcgagattgt gtatttcact aacgcaggag cacagccctc	1800
gggaaactca gcctagttag gcagtagaga gttgtcccg agacaagtga tcccgcagac	1860
tagagaatgg gcagatgat agcacagcc tatagcac tcagtctgtg tgccgggtgt	1920
gtacctctg tgacctcatt tggcttcacg aggagggagt ttctctctc tctctctctc	1980
tttttctt taagagacag ggtctccctc tgcgcccag gctggagtat agtgggtgta	2040
tcatggctca ctgcagctc ccacccctgg actcaatgat tctctgctt cagcctccca	2100
agtggctggg gctacaggcg gatgccacca caccagctt ctattcctg ttttacagat	2160
agcggaaact aggttgaaaa acttgcccaa ggtcactcag ctggagtta aaccagata	2220
gcctcattca gaggagtcag gccagcactt aactccaagg gtgtgggaga ggggtcaggt	2280
gctgtaaatt tccgggtggg ttggacgtgc atccccctca gagccgggaa cagcatacac	2340
aaagcctaag acttggttgg aggtgaatag atcagtgtg ctgggggatg tttggggagg	2400
gcagcaggag tgagccaggc tgctggccca gactcccagg gctgaagagg ctggctgtgc	2460
cccgggccct gtgtgcagat gttcttgaac tggggcaact caaagcctag ttagttag	2520
ggctgacctc gcagtgggtg gcggaatgca tccagggtgg agagtttaga ctactgcaat	2580

aatctgggtg tgaggcaaca acattgaaaa agcatgtttt tgtccaaaac aagccagctg	2640
ttactgggtct cgtgttttgt ggtctcattg cacggggtcc tgagtgtctg gcaccatgcg	2700
agtcgcctaa tttattgcta gtgaggcaag ttgcttaata agctttggag ttggctgagt	2760
ccctgtgtgg aggaaaacag gtcccccatt ggccatcagg ctacacggcg gccccggtgt	2820
accagtgagg ggacagccac agagggataa gcatggtggc ttgaaagga gggagagaca	2880
gagtgggtac aatgctgttt ttatccctcc ctcttcttt tgcaaatatt tgttgagctc	2940
cgtagggtgt ctgacaccgt ttgcatgttt gtctggcaca ccagaggcac ttggtacgag	3000
tggattagtg aatgaataaa tgaatgaatg aagacaaatg ggaggtgctt tcgatacaca	3060
gccattctgt ttttccttag tggaaggcac tgctttgctg cgccccctct ctggatctca	3120
ctctccacc ttgactttcc ggaggtgttt ccgaggacag gcgcctggga gccagcagac	3180
ttcattcagt ccaagccagg ctccaggact cagcagctgg tgctacggg caggtcactt	3240
gacgtcactg ttaaatgagg tgaattggct gcctgtctg gctcgaagat tggcgggaga	3300
gctactttag ctgcaatgga catgagcctt ttcattgggt gccacttgac tagaggcctg	3360
aagtgtgagc aaggcacaca cagatctgaa gacagagctc tcgaggcagg agcgggtgct	3420
gtgatttcaa atattacaag gaggtttgt ctggggcaga gcatgcgagg ggatgagagg	3480
tagaaatgtc atcagatcag gggctccag gcaggtgacc agtactttgg gtcattgtag	3540
atctttggat agaggaacgt gtcaccattc aaaggaaggt actttcattt gtaagctgtt	3600
taatgaatag acctcagaga acatctctgc tcaccgtctt ggaaatgaag gcaaatcatc	3660
tatttcagaa gtcaatgcac tggcagggtt tggatggcaa agtatacaat tcaactagag	3720
aacaaagatc tgicactctc agctctgctg gtcagatgat tacaaaaaag aaagggttg	3780
aaatactaata aggatacaaa taatgagggc taacatatat gttgtgctta ttctgtgctg	3840
ggtgcatact aactcatttg atcctcctga cagtccgtg agtgagtgt gtagtcttcc	3900
ctgggttaca gctgggcaac taagtcacag agcagtacct tgctcaggac tgctggtccc	3960
acacaactgg atccagagtc tcgttcataa ccagcatgcc gtgccgttga cagagcaaca	4020
gagattataa accaccccca gctaagcccc agctaatagc tgaaatcaac agagctccag	4080
atggctgtgg ccttgagatg aaacaggaca gatcacagcc ctcaactcagc aggtcaggt	4140
tgacagggtt gctccagtt gccatcagt cagccctcac taaagaaaag caaaaagaac	4200
cgagggactg taggaaagct gtttcacgc cagagatcca gacagcaaac tgctcttgaa	4260
gagagaaagc cttccggat tccccatgt cccaaaagac cagccacgat tccagacctc	4320

tgctaaaaca cggacaagaa gccaggatca aaacctgaaa cagacttccc aaacagcaga	4380
accctcatcc atttctcctc ctagtacatc ctccaggaaa ggccaccga ctctgacag	4440
gagcccagac aagcttggag gtctgcaagc tgcaggggtg cccagaaact ccgcctctgg	4500
tggtttttag tattgcctgc tcctggcttc accccagagc ctctgaaggc agaggctgta	4560
cgtacatacc tggatgaagaa ccaagggctt agacgggtgc tttacttctt ggaggcctgg	4620
atggtttgta aaatttatit atttattaat tttttttttt tgaaacagag tcttgctctg	4680
tcgcccaggc tggagtgcag tggcgcgatc tcggctcact gcaagctctg agacctcgcg	4740
agttcacgcc attctctgc ctacgcctcc caagtagctg ggactgcagg caccgccac	4800
catgcccggc taattttttt ttgtattttt tagtagatac gaggtttcac cgtgttagcc	4860
aggatggtct tgatctcctg acctcgtgat ccgcctgcct tggcctcca aagtgtggg	4920
attacaggtg tgagccactg gcgcggccca aaatgtactt tatttagtg attctttcat	4980
gggagcctca aacaagcaat cattgttagc tgagtgtga cctgtgctg agctctgggg	5040
agacagggtt gaataaaaca aagtcactgc ccacaggga cttacattca atacattcag	5100
tgcaatcact gcttcccag gttagcatttt tccattgtta gagtggcgcg ttgctagag	5160
agtcatttcc acgtttggca attcaatac acctttgtc acttaaaaa caggtgtgcc	5220
gggacctgag cttcatctta gggtaggatg ggtggaaaca gttgtgagtc tccagttttt	5280
agtcaccga aacttgaaa cttggaattc tttgagcag tttatgaggc tctgcctgct	5340
ctggtcagct gccttctttt attgctctgt tggttttgct aaagagttaa aatattaagg	5400
tttcgtgaaa ttaggacgtt aacaagctca aaaaccaagt gtctgagtta cttcattcca	5460
ctgagagagc tgtaaatggg ttgcattgga acttaaaata actgcattga gtaagcgatg	5520
gtggcgggca ccatgagcta actgttgtca gaagcctgac agcctctgct ttggggctgg	5580
attctccgtt tggagctgtg tgatcctgga cgagtttcat gccttggatt tagaaatcag	5640
actttccatg agcttatatt tcaagtgaat aaatagctct ggtcaggctt agtttgaaga	5700
agaagtgagc ttggcagtgg gtgaggggtc ctcggaaggc cagctggggg ggaggggctg	5760
aggacaagcg gctctggccc ttcccgggtt gttacctgat caggtaacgg ctccctcgac	5820
ctcttgacgc ctcggcagta aggggattgg gccagttgat ctctgaggct ctttttaact	5880
ggaatggtct gtgattcttg taagaaaaca agtctctgag gaggttgtgg tcgcctcatt	5940
cctaatttaa aggttgggaa ggcttcctta agagctactt ctttttcta aattattgac	6000
ggttaaagcc aaggctggca tcgaatggat gtgatccatc ttgagcctgg ttgctttgtg	6060
tttcagcttt gtactggctg ctgaaagtcc ccaggagacc acaggggtga catgttcac	6120
ccaagagat gagcttccaa gagcctcata cctcttgctc cttccctgga gcctccaggc	6180

ctttgggtag tcggaagtga gataacctttg tgcattttca tcttttccat ctccaccttc	6240
tctgccattg aaaaaaaaaa aaaaggaaag aaaaatccta ttaatagaga aaccgagaag	6300
tgtagccatt ctgaatgtgt ttccaaaagg ctcttgaag tggcatggaa gttaggagtga	6360
ttcagcacta cttagtgacg tgtgcctaga accatagggg gacattagcc aggacaacac	6420
gcctcaggac agaagtaagt ggctgtgaag aggcattgtcc gtcactgctg gaaaggcgca	6480
gagttcagct tttaggagta atgctgagag ttccacttct aaattcattc agagcattta	6540
tttaacacct actgtgtgct tcgaagtgtg ccagggtacgg ggactcagag gtaaggacta	6600
gtggccctg atctcaaggt actgtgtgta gatagtgtga tgcctcagctt aagggtctggg	6660
cttctgaagt cggattacca ctttctgaat gtgtggcttt tcttgagtga cttcatctct	6720
aagtctcagt ttcccatca gtaagataat agaagtaata gcagatacat acatagctct	6780
tagggcattg cagaatggaa ggacctctt atatgaaacg caaagcactg tgcctgatgc	6840
attgctagaa ctcaggcaat attagcatgt tgcattatc attatcatca tcatcatctt	6900
caagacactg acaaaggagt cagctgtatg ggaagagtgc tgagacgctc ttgtctccct	6960
gggatgagg tgggtgggtg gggttaggaaa ctttcacaga gaaggagggt gatgtgagac	7020
ttgtgtctgg gagctgactc ggaatttgcc atctactatg ttggaaaagg ttctctgggc	7080
agaggatatc aaagtgcct tgactatcac cctctgaggt ccagttgtt gcctatatca	7140
tgtgaccagt gtgtggcttc tcttgaatta agagctgcat gtctggactg cctgggattt	7200
tacagatgtc atctgtttaa ctcttcctgg agcttgtgac acccagaaga tggcagttta	7260
tagaagccct gggaccttct tgaatgatgc ttggtttggt ttccatgctc tgggaattcc	7320
tcacaaggaa agattttgca catcttaagg aaggaaaaa aggcaaattt gggagtcatt	7380
ggatacccta ttattttaga ttccaggaca aattgtcgaa taagcacatt tcataaaaac	7440
aatctccgc agcatccgt gacagcagct ggtccctcac cacaggataa ttatgtctcc	7500
ttgtgcacac aaaagtctcc gagggcataat tgttgtggct ggagtttctg ataatttcca	7560
aattgaacaa cctcagtcct aatgagtcag aagcttgtgc aatatattca aacctcagga	7620
acatcttttt cattagtgtt gcaataaaga tagtaggcct atctctgtga tgagctgttt	7680
tttttttttc tcaaagtttg atgagattcg ctgtagaatt ccttctcaca tagtcttggg	7740
caagatttta cccgacttcc caacacatga gtcataatcat atcctgtgac taagaagagc	7800
tgtctctttg gtgccagttt tgtaagcaca gtcaccactt ggtggagacg gatggacaca	7860
gttgggattg cccaggcaga tgggcagtct tgccaagcag acatagggga gggaaggctc	7920
aatgttcagc ggtcacatct gcttttctgt ggcagagtga gctatacagg aatattgtat	7980
tctccaggac agttagggca gtgggaaatg tcaccaacaa gaacagtgc ccaaagagct	8040

gctgccactg ggtgctctgt gggagctggg cactgtgctc tttgtgttat gggccttgct	8100
ttgttcttaa ctgttagcca cccagagagg tagggcatta gccttgcttc ctagctgaga	8160
ctacagaaga ggctcctaga ggtagctgt aatttgcca aggtcagcca gtgcaaggag	8220
gcagagccag gatttagcc catgtctgtc tctcctcaa actattcttc agatttcttt	8280
aagtcaagtg ttatttagaa atgtttgtt tttcgtcaa atatttggtg gatgtttcca	8340
gctatcttcc ggttattaat ttctagtta attccattgt gggctgagaa catatttgt	8400
atgatttcta ttctattaca ttgttaggg ggtatttctt ggtctagaat gtgatctgtc	8460
ttggtgagtg ttccctgtgt gcttgagaag aatgtgtgtt ctgtcgttgt tggatggagt	8520
attctataaa tgcacttag gtctagtga ttgatatgc cattcaggtc aactgtatcc	8580
ttctgattt tctgcctct gatctatcag ttctgaaag agaagtgtg acgtctcctg	8640
agtctattct gaaacactgg attgcggtct ccatgatga cactagagt tagaaaacct	8700
gagtcctagc cccatttggg cctttgggat gactcccttc cactcagtt tctcaacta	8760
caacaggagg acgatgatgc ttcccaggag acatcaacag gatactgtga cataagggat	8820
atgaaggagc ttgtcaact cctaaagttt caatgctagg aatcctaaag cattgaagtc	8880
caatgatata aggaatatga aggagctttg tcaactcta aagcttcagt actgggaatc	8940
ctaaagcact gaagtccaat gatataagga atatgaagga gctttgtcaa tgcctaaaac	9000
ttcagtgtt caggagtcct aaagcattga agctttaaga gattaggacc tctagtgtac	9060
aattccagac tctccagga ctctgatag agccaacacc aagaatagt aagccggaag	9120
gatgcaaata gtaatatgtc tctgggtgt caaagtgtg gtctcctctg ggcatttct	9180
cttgtctac tgagacatga tagctcttgg ccaaagtac tgaacttgac cctctgtttc	9240
aggaaggcca aatgcagggt taccactgt catgtccaag ggcagatgt ttggtccaga	9300
acatcagcat cccagtcatt ataccaagca agctgcaatc tctgcctgca cgtggagag	9360
cgacgctcc tcccagggtg gcctgcatcc tgtatcctgc atcctgtgtt cttctcaggc	9420
cgactttctg tttaatgtt gctggtcagg aaatggcctg agctgaggtt tctcagatcc	9480
cagcctgacc ttctccacc agcatTTTTT gctctgaaaa atatagccca gtgtggttta	9540
gccccactgg atgaaaccca ataggaaaag tctgataata gcagaggagg cgtaggagga	9600
agggtgagga tttagagca tctgggatgg accatgtgtg tggatattgt tctgtctgtg	9660
ggattgtgtg acatttctca ttacagtct gtcccttgg aagtcctatc attggccaaa	9720
catatagtcc ttctgtctc tgaaggtat cattctgtc ctaccttga caaccatctc	9780

tgaccacatc aactccctgt tttcatgcat cttgtggatg aggacaccac cttacctgta	9840
aggacactgg tggcttccca aagccaccaa ctgacttgta gagaagacag aatcccagag	9900
tatgaagcct gaggggtgaag ggtcctggca ggtcctagag cccaaccctt cacttcacag	9960
gtggggaaac tgaggagacc aatgggaaca tgactctcac aagccacaca gctcatctgt	10020
aggggccagt gtggagtctg tttatcttga gaccagggc tgagtctttg agccctcccc	10080
atctcagcca catcctcctg ttggagcagt taggtgtttg ggagaggcca tggtcatac	10140
tcatggtatt ccigttaaagc tggagaaaca ggccttgctc ccttagtctc tctaataaaa	10200
atgaggttgc agaaaaccct tctccctact tctccctaaa ataatttcct tgggttagaa	10260
gatgactaaa aagctattca tctgatgact gatgtctccc ttcaagagtt ataagcacat	10320
ataaatgcct ttgaatggta attataataa ttttgctgaa gggaaaatat cagtataaat	10380
atcatggtgg actcactgat gaataggac tgaatatgctt tcatgtcttt tcagctgtgg	10440
ttagattttc ttgagcaga gtatacaagt ttttctctc ctacgataaa gacttttttt	10500
ttgtatcttt tctctctact gtttagacat gacagaaaat gcatttatac atttgatgac	10560
atattgtact atctcagttc ttttaataa taaatgtaat ttaattctat gaaaaattaa	10620
gaaaagaaga ttcatatttc accattacca tctctccaga aatactatta ttattattat	10680
tattttgaga cagagtcttg ctctgttgcc caggctggag tcaggggcac gatcttggt	10740
cactgaaacc tctacctccc aggttcaagc agttctcatg cctcagctc ctcagtagct	10800
gggattacag gcccacacca ccacaccag ctacctttta tatttttaag tagagacagt	10860
tttgccatgt tggccaggct ggtctcgaac acctggcctc aagtatttg cctgcttcgg	10920
cctcccaaag tatgggaatt acaggcatga gctactatgc ctggcctaatt tccatcattt	10980
ctgtcccaag tgttgccacc atttggttaa ctgttcccct gtccacatcc atttaggcca	11040
aggttgcgat gttaaacaat cctgagatgg acattttcat gtttatggct atttctgtat	11100
ctagggtcat tctcttagga gagtactaa gaagtacaga aactggaaag aaggatatgg	11160
aatttttatg gtctctgtat aaattgccaa attattttcc agaaaggttg tagccatatt	11220
tgttgacatc agctctagaa ttccaacctc gtaagtcact gaaagaaatt atcccaaaag	11280
cagtccttca ggaataatgg aagaagatgg tgccgaacct agccattctg ctcactgtta	11340
gattactttt ttggtcttac aggttacttt cattctcagg ttgattgctc ttaacagttg	11400
agcaatgttt ggggtagaat aatgagcact tttccaattt ggttctacct ggttgagttg	11460
tgatcacagg cagtctcacc tgggaggggc ttgggtgggt gtcagcttgt ccttccaaca	11520
ctgcgtctc aggcgagcag cctgggacca gtgagcgac ctgagggctg gaggtcacia	11580
actaggaggt aacagagaac ccaggtctca ggaagcccag tccagggctc gctgcagtaa	11640

gcctctcgga tgccagctct gtccaggatg cgggaggagg ccagactgat ttggtctgtt	11700
ttgaaaagtg atgaaaatat ttattcaaat gttttgtaca cataggcaga agtataacag	11760
aagctgcata taaaaaatca ttttctagta gtcacattaa aaaagtaaaa agaaacaaag	11820
aacattatit ttctttttta aacagcttta tcgagagata atttacatac tataaaatit	11880
acccaagtg tacaatttgc tgttcttatg tattcacaat catgcaccta tcactaccaa	11940
ctccagaaca ctttcatcac ctaaaaaaga aaccccgtat ccattagtag ccaccacgta	12000
cttctcctct gtccagccct aggcaaccac cggttcattt tctgtttcta tgaactggct	12060
tattctggac atttcatata aatggaatca aacaatacgt aactggcttc tgtgtcttag	12120
cataatgttt tcaaggttgt ccacgttgta gcagggatca ttatttcatt ccattttatg	12180
attaaaaata ggtcttttta tggatacagg gagaccagac ttctatttta tctccctcc	12240
ctgatgggga atcctaattt cagcccgga ggtcactgtg aaagtctaaa cgcacaggtg	12300
atactgactg gticcattgg aagaaactgt agcacctgac tcaggaagcc agcattaaaa	12360
ccaagaatat tctatacgga tggggattac gcactgaaag gaaaacatga ggaaatgcac	12420
ttttcagatt tattagatca cagaacttct ttggagctgg aaaggatttc ggaaaccgtc	12480
tagcctaccc cctcgtctta ccactgaggt aactgaggcc caggaagggg aagtggcttg	12540
ttttgggtcc gggaccactt ttcattttct atttgagcca aagcttctt ctggtgtctg	12600
tctctgttcc acaagttccc gttgcatggg tctggtgat tgcctgaaag gactggcctc	12660
ttccttgata caggggctcg ttcactgtca cctccctccc tcactctct tgtgccctc	12720
tgcagccgca ggccctcctc ctgcaccagg ggggcacact caacccgggt gggcactgcc	12780
tcctagtctg cggccagagg ctgggaggct ggggagactg aacagccccg gcagctccag	12840
acataacaac ctatgttag ggtcgggtgc aggaagcgaa ccagctgag aaatctcgca	12900
aggtcaggac cggagccaga cgcttatcaa gaggaaagt aatggtgttt ttgtgaactg	12960
agcagtcagc tgtttccctg aagataataa tagacacatc atgttgggca ttcaggaggc	13020
atctaaaaaa aaattgtgca gtggaattga ttggaagctt ttcctaata cataaaatag	13080
gccagaaaag actatcaaat gtaacagcac cgatcaaacc caagcactca ccatagatec	13140
aagcaaggac taaaaaacac gaattttttt ttttttttt tccgccagt agtctgaaaa	13200
gtgattttca atgccaggcg cttttaaaca cagacaacat aaacaacaac atagtgttcc	13260
tggagaaggc atcttttccc ggtaaagcca aagatgcaga tctaggctgt gcttgtgact	13320
gacagcacag agaggggttc acagccagct ggccaagtgc ccccgaaag cgcatttcga	13380
atctgtctta tttgagagag actgtcttag cttgttttgg gaaagtcttc ctccttcaat	13440
tcacctgcca cagacttttc caggcacat ctgctgtagt cttggcccag tccctgcaac	13500

agttactgct gaaggcaccc gggacatgca agacggggga gcagcctgag gtctggcgtc	13560
cggcaagctt ttcccacttg gagccgtctg ggagactgtc ccggaacag aagggtgcc	13620
aacacttgga agtgccaatg tggactgaaa gttgaggaca ggctccgggc tccccacct	13680
cttcctctt gattcattaa aaggaaagaa agaagccaca cgaaactctc ctgaatttca	13740
tttatttcta taaaaagac agagcgtggt cattcatcat tcaaatttta accttttag	13800
acaaataata attcctgctt gtgaattcag tgtatttta caagaatagg tctgagggcc	13860
attggccatg ggagacaccg aaggctggct ttccttagat ttgcagacag tggccctgat	13920
ggtgcatagg gtttcaggtt tcttttagac ctgagctggc tgcctgtgcc accacttagc	13980
aatgccattg tctttcctgt gcattttctc tgcagagttc gaggaatcc agtcgcgcag	14040
gccccctctgc ccccatgtcc ccggcgccct ggaatgtgca gtaccagcag cagcgattag	14100
aatgggggtc tggtttcccg gaatgtgcaa ggtctcactt ctgtttctgc tgcctccatg	14160
ccccagacca gtgctgggcc gggctctggg ctgcagccat ggctgacaag tttccttgga	14220
atttaatgga gcggggcaga cagcatgcag ccaactcaaac tgaaaacttg ggaaagagat	14280
gtgtgttctg gggcagcttt gctgcattcg ctgggccgta catgttctt tttcctttcc	14340
ccaggcaacc cctcttgtag acaggaggcc ccatctcctt tcgcttcatg cctcattggc	14400
cattaggaac cttttaaaat tggtttctct cctgaccctc tgagagaaca tagtccaagt	14460
tccctggagg aagaggaagc gctctgtttc tctgcaattc acggctcatt taaatgcagc	14520
ccacgtgctg tctctcccca ctctctgccc tgctccctt gtgcttctca tgatcattct	14580
caaatttagt gagaaacctc acaaaggag tttttcttag ggaaaagtca tctttggcct	14640
cctgaacgtg gaccagcccc tctcccccagc tgcacagcat caggttagtt aaccacctgc	14700
ctccatctgg gtctgtctg gacaggccta ctcacacctg ctgcaggcgt ccgacttgcc	14760
ctcaggtgcc tgtggctggt tcagaggggt ggagcccaca ttccagtctt gacagctaaa	14820
gttcagcgag aggacctgc attcagtgt aagatcaata ttccaggtcc tctcttctg	14880
ccaccagag actggccgtt tgcaggcact cggtcccagt tgccttgggc ctgcagccct	14940
tgcattctct ctgctttgtc tctgtgttg caccctgcc ccatcacaga tgcaggttgg	15000
gggaccttcc gctgggaagt gagaggctgg gaagtaagag gagcactaga gggatggttg	15060
agctcgatc cagccttgac tgcattcgct ctccccacc tctctgtaaa ggtgctgagc	15120
tgtgagtgga accaagtgga tgagagtggc cccgggcacc tgccgataag tttccggtg	15180
tgtcattttc tctgggagt cccatctgga ttgtgttctg gatttattta ttcagcaagt	15240



agcctctttg tagttacttt taatctagcc atgctcgggg ctgaaggga tgccaaagaa	15300
atatacatg agccctcag acagcataaa ggtgaagatg aggctccag catgtacccc	15360
ccaacatata cccaggaata ttctgggtgt gactggattt tggacctacc aaaagctgct	15420
ggtgcctgga ggatggggcc ccgaggctgg acctactcc tgcctgggta ctgggctggg	15480
aaagtactga tggcagctga ggagtgtgtc ccagacttca ctgagccatt cccaaagatt	15540
atttcaagtt ctctgaccc cgcactggag gctgcgggtg ctggccttct ttatttacag	15600
tttctgactg gtgtctagca gccttgccag agagagtggc agtgtgtctg caggcgacca	15660
ggagaaatgt cccaggcttt agggcaggac tgagcatata gcggtggggg cccagcaggc	15720
agttctctgg acagttactt ctcttgttcc ttacatggtc gggaggttgc tgcctggctt	15780
ttcaagcgag gatggaacgt gctatccatg ggcttaatt tccaacttct gcatgatgca	15840
ttttgtgtc ttgccttga aaaaacgttt ttattttctt gtcactgatg cccaaaccca	15900
catggcagaa ggaaggagg ctgggacagg ggaggcgatg agctgccgt gacggacctg	15960
cccagtttct tagctcatcc cggcctccat cctggtgagc agacactggc ccaatccagc	16020
catatttttg gctgagtttc tgtcttcaca tctcatcctt tcctgggat cctggcaatt	16080
gttggtactg ggttgtattc ttatttgtaa tctttaaagt aggagtacct ttgctggtat	16140
ttaaagtgga ggaatcagg tgaagagtca caagtgttt gcaagctggg agagacatta	16200
gaatgtaaat gtgaggaagc gtcagcatga ggggcttgcc tgggctgcac agcttgcctt	16260
gcctggagca tgcactgttc tggcattgca gggaggatgg ctaccttgcc tcctgcagg	16320
tgggggactg tgtcagcccc tgcggactgc tcctgggctc ctgggtttga ccagattaag	16380
gcagcatctc cagtagcacc ggagcagctc ctgagacgt tttctgtgt aaatctggat	16440
tttgggtatt aaatcaaatg aatttgtaat gcagtcacac attgccctgt gttcagaagg	16500
gtgccgcacc tgttttaatg ctctgctatt gctcccttgg gactcttaat aatttttgaa	16560
caaagggcc cactactca ttctgcactg ggactgcat attatgtagc tagtcttgaa	16620
tctaggacag tgcattaaaa tgccattgat tggatcaatc tgcctttaca actgatttga	16680
attttgggaa catgctgttc cctgtgaata aaggaggatt catttcttt ccctcgaata	16740
cactgcgttc tgttttccaa attagctcta ctatcaact ctgctgagaa attggaaggc	16800
gggattgttc tggctggaag ggaaggtag attgttaate ctgcgtctg gccctgatct	16860
cacaaagtgt gaagcatgtt cccacaatga tgtgggctgc agggggctgg aggctggctg	16920
agaaggtggg gaccaaggag ggaggccagc ctgggagcca gacagatggg gtcaggctct	16980
cgcttttgcc actgcgcagc tctgaggctt tgggcaacat gatttaattc tctgacctt	17040
gtttttttca tctttctgta gactggtgat aagatgcacc ctgcaggctt gcaggaaaaa	17100

ttagagataa catttgtgcc tattattggg cttgacatat agtagatgct atacaataaa	17160
taggtcctgt tattcttatt gataatatta ttttattgtc aacattgaag gttgggtggg	17220
atttgactag ctgcggggga ggagaatgag atcatccagg ccggaaggaa aagaggcatg	17280
aatgcagggg gatgggtga aacactttgg aggtgtgggg agaggtctgc aggggtgggag	17340
tgtgcattaa ggagtcttgg ggagagtga ggcacatcagtg ccacatggca aatgagaggg	17400
aatcgtgggc ccgaggagat ggagatggct gtggggatcc ggcaggaagt ttatgtgccc	17460
caaagtggca ttgtcagtta gggggagaca ctgaagacag aggtgaggcc tgcctgaatt	17520
agcgcagagt ggcattcttg gaaacttcag aagcttgaga agagccactt ggaggtgttg	17580
aaatgtacct gggagggatg tggggacctg gctctggtct gagagctggg agacggtaac	17640
ccaggtggcc ttggccttga agatggggca tgatatttag tgctttatgt gcagtctcac	17700
ctaggactcc caagccctgt ggagtaggtg atattagctc cgtgttacag aaaggagac	17760
tgaggctcaa gcaggacag gcacggtctg aagtcacaca gctgtaaggg gcagaagtgg	17820
gcatggaggc attaaccttag agccgaaagg tgtgaccttc cttagggttg ctggccccac	17880
ggggaatgtg tgtgggttgg agtacaattt ggtgttccca cccatcccag atgctctgcg	17940
tttatgaacc caagtttcca catcaggga ggcgaggga ggaagctcta cagggagaag	18000
ggacaaggga cagagccaag aatgggggca gggccccagg gtcccgtgca gggacaatga	18060
aggagtttg cacacgtggg ttagctgctg gacagtgtgg ggagagagct ggcctgggag	18120
tctaattgga atgccaggga aagctgcctt ggtcccctaa agtgaagccc ccatgctggc	18180
cacggagtgt tggtagctga gggtccttgc tagctgtctg gccaggcag tgtgtcctat	18240
aggtgtagct ctggtgtcct gctggcatgg cgtgagtgcc cctcatgctg agagccagcc	18300
ctgtgctctg gagggaggtg gtgggaggag gagggacagt aggaaattgc cacctgagca	18360
ggaattggca ctttctccca ctggcaggtc caggttttat ggaatctgaa acttgtacaa	18420
ttcaggatac tcctttcaag aaaaaaaaaa aaaaccctta aattatgaat ataacattag	18480
ggatgaaact attatttata tagattgaaa agagaaaaatg cccaaaatga caaacttcag	18540
aaaatatacc aatactgcaa acatcacaaa atccagaaaa acaagattaa aaaaagctaa	18600
ctgtgaaca ctcttcac ttgaaaatgt cctgtctcc tcctctattt tttggctgtg	18660
aactctgctc accttttcac atgacaatgc ttttgaata tttcctaaag agaaaataga	18720
ataatttatt attactttta ttattttttg gattattgtt atgatcaagt caatattttt	18780
ctgtaccca cacactcact gtcttctgta caacctctgg cctgcaccag gggaaccagc	18840
agggtgagca gtagggtgtc cctggagacc acacatatag caggatagac acagcaattt	18900
aactagacac agaagggact tcaaagcaca caaatgtatc tcatttaacc caaacaaat	18960

gattatccag ttttactttt cccttagcct cttcccccaa atgccggcag ccaccctgat	19020
gggatagatg tgtgacagag ggcaggagac cgtggcctca accagctgca gcttcactct	19080
ttcaattcta catactctct acaagccgtg atgatatgac tttgctaggg cccctcacag	19140
ggcagatgga gggctccatg ctgaagcttt gtggatgttt gctgtctatc cacttctgct	19200
ccttgtgctt atgcagggat tcaggcccaa ccactgcaga gagcccaaga gcatcaggct	19260
cccaaactgt catggttggg ggcaccttta gtagttgata cggtttgggt gtgtcctcac	19320
ccaaatctca tcttgaattc ctacatgttg tgggaggagac ctggtagggag gtaattgaat	19380
catgggggca ggtcttttct gcactgttct catgatagtg aataagtctc ccaagatctg	19440
atggctttgt aaaggagagt ttccctgcac aagctctctc tgccttctgc catccatgta	19500
agatgtgact tgcctctctt tgccttctgt catgattgtg aggcctcccc agccacgtgg	19560
aactgtaagt ccaattaaac ctctttcttt tgtaaattgc ccagtctcag gtatgtcttt	19620
atcagcagtg tgaaaatgga cgaatacagt agtgcagtca tttcttcatg gtcctcagta	19680
aggccaaaaa ataccaaca gttccgttga tcaatcagtg aggtccaaac aatttgataa	19740
gtatttgtgt cctacaaca cagtggatcat taaaaaaga cattttaatt tcattattca	19800
ataagcatga ttacttatga atgggatgtg tgcacctgtt ggggtgcaca tgacctttca	19860
aatcttggaa tcagtttga caccaccatc cccatttcca gttcaacact gatttttgtg	19920
tggtagattc ttttgtcac agtgactgcc agaaatccaa cttcatatgg actcatgaaa	19980
agagatgtag cgtgatctga tttcaaaact atgattgatc tagagttagt ttacaagggtg	20040
tctaacagtg atcccgtatc actgtatttc cccagaaaac ctgaaatatc gatgaatttt	20100
ctgttggtatt ctggggctcc ttggggcaga ctatgggaac catggcatta gaaccataag	20160
gacacgattc tggtctcttc ctgcctcaga tccagtcttt acctggcatt tttgccttaa	20220
agatgaaagc agcatacatt ttgatgtatc taaagcacat attcggccag gcatggtggc	20280
tgacctgt agtcccagca ttttgggtga ggcgggcaga tcacaaggtc ggaagttcga	20340
gaccgcctg accaaccatg tgaaaccccg tctctactga aaatacagaa aatagctggg	20400
tgtgggtgtg ggtgtctgta atcccagctg ctgaggaggc tgaggcagga gaatcacttg	20460
aaccaggag gcagaggttg cagtgagccg agattgcacc actgcactcc agcctggggg	20520
acacagccag attctgcctc aaaaaaaaaa aagcacatat tccactttgt gcttattctt	20580
ttgagagaaa cacagataaa agtctatcct ttaattcata ctcccatatc tgtgattttc	20640
atttttactg caacaaattg tgttaagtgt gataatgaat gtcaaacact taatgccttg	20700

ctcttttcag taacatgaaa tattggagaa taatgactga agcttacctg cactgcgtat	20760
gtctcttttc ttcttccttg aaggaagttg ttgaaagttg ttaagaagta ttatgtgtaa	20820
aactctaggg atgatgtgct ttaaggaagc aacatttatg aagttgtgtg ctgactagt	20880
agtttataaa gaggggaagac gaatcattta ttatatggg attgaatcct ggcaattttt	20940
aaactataaa gttacaggaa atgttggcta ctcttaatgg gccatttatt gtgttaaata	21000
tcagcaatga taaatattta ctaggtaagt ggaaagatcc atctctataa gtgtgtgtaa	21060
cttaccattt tacgaatctt agttactcag tttttctgtt taaaaatgaa atcatgtagc	21120
actgtataag tcattcagtt ttttcttttg gagaattact ctggattgtc taggctctgt	21180
gttctccaca tatatttttag aaatagtttg tgaatttcta caaaaaatcc tgctcggaa	21240
tttactggg agtatgctta atctatgggt caatttgtga gaaattgata gcttaacaat	21300
agcgaatctt ctgatccaca agtgtggtat ttctctccat ttatttaggt ctcttttatt	21360
ttgatagcat ttgttagctt tcagtgtaca gatcttgcaa atatcttgtt aaatatttcc	21420
ctaattattc gatatttatt ttgatgctg ttatagttat attttaaaaa ttttgattcc	21480
aattattgct aatacataga aatgcaatta ttattgacc tgttatcctg tgacattgac	21540
aaacacagtc atatattcgt agatttctag aatttttcta catagactat catatatatc	21600
atctgcaaat aaagacagtt ttacattttc ctttccaatc tcgatgcctt ttctttcttt	21660
ctcatgcctc attgtgtggt ccattactga acggcagcca gttccagctt tctgttcaat	21720
aaaggagcag ttaaaagggc caggccttga ccttgctgga ggcttcccat cctcattgcc	21780
ttctgcttcc tcagtcttgg cttaacagaa cagtgtgggg aggaggcatg atccttacct	21840
actagggcgt tacaatggcc ttcttcaggt tggttgattc atcaggttta agcgctcacc	21900
tgggctgcag tcaggctaga ttatctgctg accttgcctt gtctccttc tgtagtgggg	21960
tacccttgta agctaggag aagagataca ggtgaaggcc ggaaaaacca gcctgccaca	22020
cagcttccct ggatcatacc ttgcagtgta tatgacgaca ctgttaggag gagcggaggt	22080
ggctgagtgg gtctccagac acctcccttt acctctctgc tgtgccactg atgtgtgacg	22140
tgcttgacc tatacagagc tgccactgag cagcacctg gccagtcctg tggattttct	22200
tctttctaaa ttglatgcca tggcttgatc aaacatttca tatacagtag atcatgaaat	22260
cagcatagaa aacacattga ggtagatggt gttaccacat ttatggatg aggggctaac	22320
acttgagaa gtgaggtaac acgtccaagg ccacacagct agtgagcacc atgctgaggg	22380
tcacactctg gtccatctga ggccagagac tgtgcacagc cttctctca tgctgagtgg	22440
cctggacacc cccacctct ttcccctgaa ccccttggag agtgggcagt ggcagaacca	22500
acctgggccc atctatgggg atttccatt gggattgacc cgtctggaag gaagacagtt	22560

gaccacagct taagatcaca gcagatgggc cagccagggt ttctgtagaa catcaggcag	22620
tggccactcc atctagtttc atggatgagc ctttttaata gaacaggaat ctaacactga	22680
accaagctgc ttttagacac acttttattc ctactctga aatggcattt ggacaagcca	22740
aatatttctt ctcttttcag ttgacatttt gtccatcttt gaacagttag ctgatgtttc	22800
ttctgttttag ttatttctgt tctattttcc tgttgccact ggtccacca gggatggtaa	22860
gaatggaagt caatggttgc tttttcatct gggatgcgtc acgaaggctc agtcaggctt	22920
gtcatatggt ctgtgtccc actgtctctt ctttctgttt cctcatctac agaatttga	22980
gagtcctgga cctgatctca aatttcacat gttctttatc ttctgtcagc acgtgggga	23040
gagggagaga cagggattcc atcacagaag gttggagctg gagcagactt cacagctcat	23100
tctagaggca ttigtccat cttcacagct cattctagag gcatttggtc catcttcaca	23160
gtcatttcta gaggcatttg gtccatcttc acagctcatt ctagaggcat ttggtccatc	23220
ttacagatga ggaaatggag gctgcccagg ggactgaggc tggaactggg ctttccagtg	23280
gccaggccag atcctccttg gtctcccttg ttgctttcct ggtgggcaga ccctggagcc	23340
actttctgtg actgtgtgag aaggcgactg ccagcaaaa tccatcttca atccatcttc	23400
atttttgcct ctggcgtggg cagattctcc cataccta atcggaagcc agaaagagga	23460
agtcagttaa tgatccttag tgggaagggt ctagtaatgg tccttctcgt gaggtttctga	23520
aacaccacgc cgtctctgtg ttgctggccc ggccggagtt aaacctcttc ttggcctttc	23580
cccaggaagc tggctctgagg aagcccagat gcgtttgttt acagctgtct ctggtgacgt	23640
tcgccaggct ctgtgttcag aaggaacatt tccattccct tatttacacc tcccactgga	23700
gtgtctgagg agacacacca attatttcca actacctaga aacctgggag ggtagcagat	23760
ctgtaggggg ccggtgttga agcgagaagc tgtaaatctg gtgacactgt gggcttggga	23820
gggcttgccc ggatctacct gttacttata ctctctatta agaaatttta gtgtccatgg	23880
agaagtattt taaagtctgc gagctcagc ttcccatat ataatatggg aaggatacct	23940
gattttcctg ttccacagga aggtagaaaa aattaaatta aggcaactga tgaaagggtt	24000
ttgaaagcaa aaataataat atgatactgt cctgaatttg ttaaattatt cctcctagta	24060
gttgcggatc tttttctgta ccttagaaaa ccatgctatg taaaaagaga tggttccagt	24120
ctttaataaa agcagctcag aggtcagggg ccaggacaga agggggccct ttgttcacag	24180
atgcgctttc acttctgaga aagcaagtgt gggagaggca ggtggtcctc cagatgtccc	24240
tgtgccccat ggtgtcaagt tgggttacta tggccccttg tgaccacagc tggtagggat	24300
gtgggagcca gtgggtatgg aactgtgatg ggtcacaaga gggtgggac gtctcacagc	24360
ttctacttac agcctagagc ctggggaagg gctgccacct tagtggtaag agaggcatgt	24420

atgtgagtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgcat ttgtatgtat atatgtgtga ctctgtgtgt	24480
atgtgcacat ctgtgagtat atgaattgtg tggaagtgtg tataaggtgtt tatgtgacag	24540
tctgtgtatg agtgtgggtg tatgtgtgtg ggtgtgttta tgtgtgtacg tgtgtgggtg	24600
tgtatgcata gtgtgtatgt gtgagtttgt gtgtgtgtgc ctgtgcatct ctgtgtgtat	24660
atgcattgtgt gttaggggca ggcacacagg cctgttggtg aatgagacac aaaataccta	24720
caaaatacaa aatatgagac aggaaataca agccacagtt attcatTTTT caacgaaca	24780
gacataagat taccatgtga aattgctctg aaagtttcca aaagcttcct gtcaattcgt	24840
agagagcagc taacaaagga gtgcgggtcc ctggagcctg cttgtgcagc attgagctat	24900
tccaaggggg aagaatgggg tgcattggctc ttagctgcag accagcctag aagccctcca	24960
gcctgcttga gcagacttgt taagaggtag cagcaggtgg cagagattag gagctggagt	25020
agtaggctaa ggtgtgactt ccaggacac actgcctctg ccaccaccg tgccacaaaa	25080
atgggagccc agaaccctga atctctagca gcctgtttct gaatcagtta cttgggtgt	25140
gcgcctctgg tcgacagaaa ctaactttta gccctcctgg gtgagagcct cacatcgga	25200
catgtgacag ctttgttga agtagctttg gaaacgcca ccacgtgggg cactcactg	25260
tagtataaac ggtcatgcac cactgagtga caggatagc ttctgagaaa tgcactgtta	25320
ggcgatttca tcaactgtgg aatgttacag agtgcgccta tcaaacctag atgcatagc	25380
ccactacaca cctaggccag atggtagagc ctgttgtttc taggtgcat gcctgtacag	25440
taggttactg tactgaatac ttagggcgtg tgaacaatg gtgagtattt gcgtatcaa	25500
acatagaaaa ggtacagtaa aaacaatggc gttatgttcc acggttggct gaaatgttat	25560
gtggtgcatg actgtaggtg taaagcattg tggctgtttg atttctctt ttttctcacc	25620
cacagtctta aggcacctct tatgcctttt gtctgggatg tcccgggcag ggttgaaca	25680
tgtggttaag gcatggtgga aactgctttg gggacggacg atggcctcag cttgccttgg	25740
ggtgtcagtg gaaagatag gagctgcccc ttgccttca tgtttcttcg taataatctc	25800
agatctaccc atctggtgag cctctcctag agaaaagccc cgtgtctcct tcgtcctgc	25860
ggtgtttctc aggagggttg cttctttgta atggtgggga ctgagggaag ggacgcaggc	25920
agagggtgat accacatcac aaagggaccc ttggctgggt gcggtggctc atgcctataa	25980
tcctagcact ttgagaggct gaggcaggtg gatcacctga ggtcaggagt tcgagaccag	26040
cctggccaac atggtgaaac tctgtctcta ctaaaaatac aaaaattagt caggcatggt	26100
ggtgggtgcc tgtaatccca gctactcagt aggctgaggc agaagaatcg cttgaaccgc	26160

ggagggtggag gttgcagtga gccaaagattg caccattgcg ctccagcctg ggcaacagag	26220
cgtgactcca tctcaaaaag aaaacaaaca aacaaaaaca caaacaacaa acaacaaaaa	26280
atacttgggc catcagcttc ttggaaaggc tgggtgtgagg tagaagcatt tgctggtgcc	26340
tctgctcgac accagagcag aggtgatttt ttgggtgactc tgttgagagc agagaacctg	26400
agcaaagagg ttatcatgag tggattttac tgccttactt gggtgggcat tcccttggga	26460
gttcgatgga catttgcagc tgagcccagg caggggaact gtgtcactc cgccttcaga	26520
attccaaagg ctgagcatgc attttggcct cctctaacce atgtctttct ctaggtgacc	26580
acagcagagt atcattaagt atctattctt tgcttttgtt ctgaggcgag gaagatccca	26640
atagtttgcg ccataaatat aactttattg cggacgtggt ggagaagatc gcccttgccg	26700
tggttcata tgaattgttt cgcaagtaaa gagagccttc cttttccta taacctctga	26760
agctttcacc gccactagca aaacatgaga gctctttttg agacacatta aagtgtcaaa	26820
gtgtcactga atatcttctt actttaagat aagtgtgtct ccttcaaac atttgccta	26880
ttcgactcta tgaatctaca gtcttaacct ttctaagt ttaaagaacc tcgggctctg	26940
aagagattcc ctaagaatat ttgttaagt aaattgtttg atgcatgcaa aaaattggca	27000
gattgtttag tttttaaatg ttaagcccaa tatataaaga agcgattgct aggtgtgtgt	27060
tgctgttgca gaaccattc attaatcaat gtgttgaagc gttcatttta aggtgttgca	27120
ggcttaagtg tgtacttctt tggattttag gcttccgttt tctaaacgag aggtgccggt	27180
ggctagtggg tctgggttta ttgtgtcgga agatggactg atcgtgacaa atgccacgt	27240
ggtgaccaac aagcaccggg tcaaagtga gctgaagaat ggtgccacct atgaagccaa	27300
aatcaaggat gtggatgaga aagcagacat tgcactgatc aaaattgacc accaggtgag	27360
tatgttttcg cctgcagagg tgagtctca gatgccctgg aacacccttg gcaaaggcac	27420
cagagctctc tgattgcagg tgattctcag ggggcactga agccagtcta aaccagtcac	27480
aggaggccct tgaggagatg ctgagtatgg cctgggcgtg tgggagaggc aggggctcag	27540
gagagcttct gtaaggagcc agataaaagt ttttaaaata atgttttaa tgtttatcaa	27600
agaaagcaat agatttgtaa agaaattagt agttaagttg tgaaaattga gtctccttc	27660
cattcccgat ccgtggcaa ccttgttac agattttatt tatcctccac agatacgtca	27720
tgcatcaca gtgaacatag aatttactgg ggttttagact gagccatcct taacttgtca	27780
acagttactc tgaaaacaaa ccagctctcc caaattgggg ttttgcaggg taatgaggtg	27840
tgtttcagaa caatattcca tactttatat atcttggaac ccttgagtta aaacagagct	27900
aatggatttc ttcttccag accttctcag agcttttagt atgctagtgt gcacgtggct	27960
tcctacaaa aggggtgtga ctgaactatt tgcccaaatt ataactattt gagtatacag	28020

cttttttttg gaggggggag gggcagaact gagccatacc aagatcaatc tggcaaatgc	28080
tgtatttgaa aatgctttct atttaaataat tctctttgca atcatttttg ctgttgaatt	28140
gcttagcaaa gtcttcatgt ctgggacaat atccatttct tactgactca tcaaaaaccc	28200
ccactcgaca ctttgatgag agaggtttta ttgctgtgt ggcatgttca gtgaaagcgt	28260
ggtttctagt ttcttcacat ctttgtaatt ttctggactt cagacggagg gaacaatcag	28320
aggaggttgg aatcctgcct ctggccaagg aaaagaccag agactgagcc agttggggtc	28380
tcttgtccag ccctctgctt gcctcccttt acctgggtgt gggctgagta attccagaca	28440
agcgtagaat taatcaggct atttgcgtg ttggatggca tgcctgggtac atctccttct	28500
ggaaacagct ctgcgtgtgc tgtttgggtg gtaggattct gggctcctc tgtcttttta	28560
tggcatcaag ttgctgccca gcccaggctc ctttacggcc agtcttcaga aaaccaccag	28620
ctaacacatt tacaaccctc cttccccgat gttcctataa cctctctatg gccgggtggc	28680
caggcacggc caaagaggct cagggtagat atagggtctg tgtccggtgt gtgtaactgg	28740
ccttgagtga ggctgcagtt gtgtgttatt tctattaggt cactgtggaa ttcttagcaa	28800
caactaatct ttcaaagtgt gtttatiggt cacaggatca ttgggccagc ctctgccttc	28860
gttctttttc acctaatctg cataatagct gtattatccc cattttagag aagaagaaac	28920
agggactcag agaagtctag taacctgtct gagaccacac agcaaacacg tcatgaccct	28980
gccctcctaa ggagccagg ctactgtctc caacgtgtcc aagcccatgg ctattgttgg	29040
agggatacag gctggcccca tggaatgatg ggacagcttg acctaaaca gcccatggaa	29100
aggtgggtgc atctggttta ggaacaggct gctagaaagg tatccaggat gtggtagtct	29160
caccggaagg agccagtcag aatagcacag cctgtggcca cgctggggc ctgttcagcc	29220
tcacagagcc tttgggaggc agccagcagc agggcatgag ctgtgtgcag gcaaggcgt	29280
ggcctggacg ccgccccac tgagtaactt cgtgtttgga atgcgtgggc acataccgtg	29340
cagctgtctc tggccggcgg atattctttt ccaattttga gccaaggtgg agactgtctc	29400
ctcgtgtcat ccttgcatg tcttggaag acacgaacga tctcaataga caagctttgc	29460
agagtgtgtc tgacctgact cctgtgttcc tgggagctga gctcttcagc cagcagcatg	29520
ctgtttgaca tgtgtttcaa gtccccaag aaagggtgct tgaaatttaa aattgaactg	29580
atgtggtttt tctaaatgga attggaatg aaaggatatt aaattgcaga caaccacaca	29640
aaagactggt ttccactgac taaactgctt ttttttctg atagtagttg gaagtaggga	29700
gagtaacagc atctcttcca gctctttctc ttttgttccc ttgttttgat gatgggttat	29760
ttcgggggag gctctggtg gccttgcttt gtgtcacctt agggataaca aagaggatga	29820
aagagatcag gaaaacagag aaggcagaac agaaccagca gaaactgtgc ttgaggaatg	29880



aaaatcacct acatggctcc ttgtcgtatg agactgtggc ccaacctccc ccaaagccac	29940
ttaagagtaa ccagtggaag ctggtgagac tgcctgccgc gtccatgggc ccagtgacta	30000
gcttggtggc ttatcatctg gaccagctc cccccctggc atcctgattt cacttggagg	30060
gtcctccatt gtcttcata aacgtgttta ctttatTTTT ttttatTTTT tgagacagag	30120
ttttactgtt gcctaggctg gagtgcagtg gtgcaatctc cgctcactgc aacatccacc	30180
tccagggtc aagtgatttt cctgcctcag cctcctgagt gactgggacc acaggcacgc	30240
accacatga ctggctgatt tttgtatttt tagtagagac agggTTTTgc catgttggcc	30300
aggctggtct caaactcctg acctcaggtg atccacctgc ctcagcttcc caaggtgctg	30360
ggattacagg tggagccac tgtgcgtggc tataaatgtg atattcttga gactttcagt	30420
gaaataaaaa ttacatgga cacctgtggt cattgtccac ttgccacca cctaccccc	30480
ttactggcag cagcagccag catttcacat ctccgtcctc ggacagcgta ggtgggcccc	30540
tcagtcatgg tgcctaccc tctggtgcc aaggagcggac acatgaccaa gttagggcaa	30600
gcagaggctc cccctggaac tgcaaagtga agccggatgt caccacaga gactaacatg	30660
gtgaagtgc ttagggccct gctcttgaga cccagcact gtctgagttc ttgcactttc	30720
tgagtcaggt ttcatatctg ctttctctcc cgttcttggg gctccctca catctccagt	30780
ggcttgaagt tgccagagat gtttctgggc ttgtgaccaa atgactcctt ttctgcttct	30840
cactgctgag cagacacatg tgcgtcact ttgcctgctg agtcttggga cccggaagag	30900
ctcttgggag acgtcacgg agcagcccc tcttgccggc cctgctgact cctccaagc	30960
aggaggggag aagccctggc tgggcctccc ttaatgtgct tctgccccaa tctgaaactc	31020
ctctttctc gggaccacg accgtggcca gcctgcctgg ggagggaatc ccagctgcag	31080
aaagtcgga cagtatcgct gtaaacatgt taatagaaag cagctttgag ggcaaactag	31140
ttcagcttta gttacaaact ctttccaaat gtgtttgaca tgagccactg ccagtgtgca	31200
gcataatgca agctttcctc caatggtggc attttgtccc aacgggtttt ttttttctt	31260
gagcagtttg gggcaggggt ggggagaggg agagagaaaa gtaaaaagag agcagtttgg	31320
tttcttcagg ctggagtaca aggtagagat aatgggatgt gttgaagaaa gtaggaggga	31380
aagtacttt agttacagct gtttgtccag ctgtgctgat taagaaactt ggagaaaagc	31440
atctctggaa tcatgtcctt cccatcttgt atatagcctt tgcagatctc ctgcggttct	31500
gagagagatc tgaactgctt accagggcct tgagggcccc atctgattgg gcacctccc	31560
tccctctgge cctcctctc ttcctctctt cccctcttt ctctgcccc acctgctctg	31620

ctcagacacc cctgtctcgg ttacttccca caggccaggg ctgtcccctg gggccttggc	31680
tgttcccctc ctaggagcac ccctctccag ctctcatgg agccaacctt cccatccttc	31740
aggcctctga ttaaattctg ccttagacat ctctcccccac cccactgtgg gaggtgacgc	31800
cccatgcccc agtctcctca atcccaccgc gtcactctgg ggacacatca ccccaggac	31860
aactgcattc cactcttggg ttttccctcc ttgtctattg atcacaattt agagtgcct	31920
cactcatttc tcagtcatit gtcaaatgaa gtccatttct gccgctagac tgcggggttg	31980
gggacacatc cggctgatcg gtcctcaggt aggaggtgct tggcaacttt gtcccagta	32040
ggacgttcac agctgtctgc cctggaggaa gcaagggcac ccaccacgtg gatggaattg	32100
aggggaaggc acccgcggtc cctgcatcga gcttccgtcc tatattcaat gaggaatga	32160
ccctgcagca ggctggctgc agatgccct gccatcccgc tttgcctgcc tggagttaga	32220
tggacatgtg gtctgtcag ggctgcagca ggtctgtggg ctttggtaat gcaaagcgt	32280
ggggaacag tgagctttcc tgtgggtgct tttctctgac gccaacaacc aggtaaatat	32340
ttggaacgg ccttgttag gcttgtgagg tggttttcct ccctcccctg taggcctgcg	32400
ccacccctcc aacccccgg ccaccttcag gccagatggc acccacagac ctgtttgaag	32460
tggctggaca gggagccctc tgggcgctgg ggccgctgtg tttgcagagg gtctcttac	32520
tgtgagctg gctggtgcag cggggaggcc aacaccctg atctcatca agttcagagg	32580
ggagtaccg cgggtgaggg gcctggggcc tttacatgt cctgggagct gctgggcagg	32640
ccgtctttct ccaggccacc agaacttggc cctgcatgtg gcgaatcttt cctgagtcag	32700
ctgagtgagg ggggttcagg cagcccccg ggacgtggca gtggttgggg atgggagtgg	32760
gtggtgctg gccatgactc acgccggttc tctcaggca agctgatggt cagacgtgct	32820
gactcagtgg cctgagctcg tccaaaagt aatcagagaa cgcagggcct gggctcacc	32880
actgccctct cctggagtca tctgtcactc atctcatga aggaagcgcc tgggagcctg	32940
gaatgcactt cgactgccc cagctcccct ctgtttctg tgtttttcca ttttgattc	33000
tttccccca ctcttctgt actgggcatt ttgtggtctc ttctttttct ccgagaactc	33060
tgagggtac cattgcattt gctaataatg ccacagacgg tgttgatgtt atgaggcttc	33120
tattactgta ttgattgta ccatttttag ggggacagga atcaatattt catgagggaa	33180
tgtgaagcca gacagtaaag tagaagctgg cttttatatt gtgccaggct ttgtccagag	33240
gcgggtgggg acgtggctcc tcagctcttg actgcagctc cttctggcat gggaaacgt	33300
tcagttcccc aaactctcag agctggagac cctgtgtgtt ctctggccc gattcaagaa	33360
cttagttgat tgtcaaggaa attctttggc tatatttttc tcttaatatg gtaatggctt	33420
ttttactctt ggcactctct tttcagggaa tcggattaag actattattt atggttctga	33480

aaaagcagtt cccaagttgg tgggactgga tttgtttagg aatgtctcct gtcctcttca	33540
ttgagggggg aatacaaat gggtccattt gacagtttat caagtgtgtg acagagtatt	33600
agagtccagg gttggccaac tacagccagt agtccaaagc tggccctcta tctgtgttg	33660
taaataaagt tttattggga cctggtcatt ttcacttatt taggtagagt ctatggctgc	33720
tttcattctg caccagcaga gttaaatagt tgggatgaag accacatggc ccatgaagtc	33780
aaaaatattt gtttcttggc cttttatagg aaaaaattgc cagccccagt gtaggcaat	33840
ttacaccttg tcttagagga gctgaaagt gctggaggca ggaatgctca taagaaccaa	33900
gcgaggtgaa gcactaggtg gctgcgggga gcggaagaga agctgattag ctgattttgt	33960
ttgccctttc tttccagag attgtgggtt ttttttttt tttgcagaga tgaagctttg	34020
gtcttgccac aatagcagag ggaggcctta tttttgtcca tttctctatg acattggtag	34080
aaaggagttt gtcagaattc caagctattt ggcaattatc caattttgag atcctaattg	34140
atctttcaag gtctagtttg ttcattcttt tagtgattcc ttattaattc cctgatttta	34200
tacatatgtg ttgaacatct gtcttggcca aatacttggt aagtgtgag gatgcagcca	34260
cagtgggcaa agccatgagg cttaagatct agtgtgggaa acgggtgaag taaagtaaat	34320
atggcaataa gtacagtga tgaagcaaac aggtgaaggg gtagaaggcc tcgggctgca	34380
aagatagtag atagtgaag cagggaatct tatctgaggg gtgacatcta ggctgagatg	34440
gaaaggacag tgagagccag ccaaggaaac aagctgggtg acaagagttg caggtggagt	34500
tgcttaattt cccatttctg ctcagcctgc agaacctaga tcttggacta attgcaaact	34560
gtcatttctt tgtgagttta ttagaacctt ccagaacaag tttctggta gctagtttct	34620
ctgtgtgttg ctatttctt gttggttctg gttctttggg gttcctactc atactccgga	34680
aagctccaat gtcttaagta gtcagtctcc caagagtctg aaagcacaaa gattcacaat	34740
gatacgatca cctctcagtc atagcagcat cgtatgagtt ccgtagctgg tttcctaag	34800
ccatccagac ctctttctgt ggcaagagag aaataagacc ttttggtgaa ctgaggacta	34860
attatcctaa taaacatgtg aattaacagt tcctttggtt aaacaaagca ccagaatctg	34920
ataatgggaa catgtgactc acggtatttc cctctttgct ttatctacca ggcagctcac	34980
gaaaccactg gccttcctg tgttccatt ttatgtcata aatatatgtt taattaactt	35040
attataaaag gccctttgtc atggaccata tcaaatattt cttatataga agaggttata	35100
catgttttaa acattttaaa ataaatctga aaagaatact acatcctggg caacttcccc	35160
gcataatggg ctcaaagaag ctctatgttg ttatgggtaa ggcggagtca gagtgccttc	35220
agtgtagttc agcagatgct gagaggctgc tgtgtgtggt actctgatcc cactaaatag	35280
agtagggctg agccccgcc caccatgaca gcctggagat acaagctgtt ccctttgcct	35340

ccctgagccc tgagctttat agcctataga cagctgaaaa gcaggctgca tcggttaccc	35400
cgtcagttac ccagacccaa atgccaggcc ttggctaacc ccagttatta cctaatttca	35460
agatcctaata gtatctttta agacctggct tgttcattct ttcattttatt tacttactca	35520
ttgattttgt aaatatttat ggagcatctg ccgtgctaca tgcgtttgta gcagcatcag	35580
ccacctgaa gttggtggat gaaaggggac agatcaaagg ggctgatgta tggaggagac	35640
acaagttaga cttgaccaag acaatcttat tctcctctg gatgccacga atatatacag	35700
tcattagctg ttgggcccc atgaagactg ttgacatttt gtggtttaaa cactgaagag	35760
taagggaatg ttggaaatgg caaacatctg atatagtgt aagaagacta aatattttgg	35820
tggtgttcat aaacactgag gaggaagtc gtttcatttt gttcatttgt gtgctctctc	35880
tctctctctg ttaaggcaca ttatcctctg ttctcctct cttttcttt ttctttttt	35940
ctcccttcat ctcccaactt ctctgatctc tcccactga accgtttcta ccctgctgcc	36000
ctcccatcca tctacctcc tctacttccc tcctagaca gtagtaatca catgtcagtt	36060
ggagaaacat gatggcgact tggtcacacc gtcttctca gtctgtatat gttggtgatc	36120
tccgtgcccc tctggtagat ccctccttcc ctggctcttc tgtcaccac aaccaccctt	36180
gactttgtga tcgtgataa ccttcacctt ctctaactg aatccaagc ttctcagtc	36240
tggcccacca cctcccttcc tcatccactc cgaacctga acggaagctg aatggaacct	36300
tgaacggaag ggttctgaag ctgttgagaa cctgaacgg aagctgaaat atcaatgggt	36360
cattgctttt cacagtcctc tgtgaaagat tactggccaa gccagcatct ggagaattcc	36420
tggcttaccg cctccctgtc tggagaagct ggaagagcca gctgcatagg gcatgtgacc	36480
catgtactca caggccctgt gccctgagct cactgtttta attttatctt tgaatttgta	36540
tttttgtgaa taaagtctta tgagctaata gagcatgctc agagaacttg gggatttagt	36600
tcaggttgga ttctctctac tgccctccca atccctggtc ccctgagacc tccagcccca	36660
cctgaccttc cttccctgt ttctatgcag cgatcattgc taccctccat ccctggaagg	36720
ggtataggca cagggcagtt ctaggttcca acttgggcac cgcataacat cttagtgggtg	36780
cagggttcag gctgatgatg ccatggtggt tctgtgggt actgggcagg gtcaagccgc	36840
tctcacctg atccaggta ctaatgcacc ctgacacaga agtggcagtg tccttggggt	36900
catcattat ccatgtgttg gaggagtggg cccttaggga agatgcttgg ctcaacttcc	36960
ccaccctag ccagggcacg atccagggtc cagggttgg tgggcacag gccaagtcgt	37020
gaggcctcca gtgtctgcac tcaactgtcc gtaaataacc acaacaataa ctagcaaacc	37080

aaaaccagtg tgataggttg agagagacag aatgtggaag aagggaataa gctttatatt	37140
ttagtacctt taacagtgtt ttctgtatgc tttatgaaca aggagcctgc atttgcatth	37200
tgactgggc tctgctaatt ttgttgctgg tctgtctccc tagtagcccg agtcagcaaa	37260
tctttggttc atctgagtc acagtgcat gaccgcctt tttcacagt tcttcccctg	37320
cccatgtgtt cacttccctt cttaccagc ttggctcact ctctcaagca agtctttgga	37380
tgctgacatc cccctaatac aaccttctg cggcctgggt tgattgtcct taggaggcgt	37440
gcaagttcta tggcactgtt tcttgctggg tatagaggat gtgctattht gtccattgca	37500
tattttttta agaaaatgaa aggttagcat aactgtttcc agaaggcaca ttgaatcact	37560
cagttgagtc ccagccagtt gctgcagcgt tagcctttga agcaaacttg aaccaacaca	37620
ggaccagcct ggaagtccca gcctccgga acgatgcagt ggattctgca gattcagcaa	37680
caaaaatatt ttgttaactc aggaacactt cgtaattht aaaggcgaga aagaagtaat	37740
tgacttggct tattaggttg aaaaagagtt gccaattht tctttggtht tgttgthatt	37800
gtttttgtt tttttcttt tctccaagct tcagggaatg agattaaatg agcactgaag	37860
tgctactagg cagaacctga atggaaggaa gctgaaatac tgatgggtca ttgctthtca	37920
cagtcctcta tgaagatta ctggccaagc cagcatctgg agaattctag gaatcccccc	37980
tctcttgca gcgtataag ttgtcgga tcatctcacc ccactgggga gttgtatgaa	38040
aaaagggtt tattaggagc cctgttgcct gtttgatct taccaattta actattgtct	38100
gctaattgat gttttgaaa gcaaccaggt tttctgtaa gaacagctaa ttgtcagagc	38160
tgagatgacc atgggagatc actgggtcact actcctaatt ttagagggtg taaaaccgca	38220
accagagaaa gctgatcaag tgggccaagg tcttagactg agttcataca ggaccaagac	38280
ccagccctga tgcctgcta tctgggacag tgttctccc gcacacgtgg agcctgaggg	38340
ggtaatgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtat gtacatgtac tcatatacac	38400
atagggtgtt tgcttaggtt ttacttctg cccaccttg gttgatcttg gagaatgagc	38460
ccgagcgca ggtgcgtgt cagcctgggg gcttactca gcacaggccc aacttttctg	38520
ctctggggga gttccagcag ttatggttca tctgtggttc agttatggaa cccacaccac	38580
acgtagcgcc ccaaagccg aggtgcagt cacagacctt cctccctt cgtgggtggg	38640
ccctgcttg gattcttccc aaacttctt tttgcctgc tctgtgttat accactctg	38700
gtccctgtc cctgtggagt gatccaggc acaaggacag ctgtttact gctggcgt	38760
gigtaccccg agcatctggg aggtggggag cgggctgggg agaagaacac ctggagcgga	38820
ggttgggac agggagggcc gcagtcaggg taccaccacc acctgctgtg ggacctgcag	38880
tctcctcatc agcagaacag ctgtgaagcc atcctgccc tccacagggt ggtgggttgt	38940

gaaggctgca tacctggcag agctggagaa gctctgggga gatgctggac atgcacgcta	39000
ggagtggttt ccttgccttg cccagactct gctcccatca cctgaacctc cctgtcacca	39060
ccacggaact gctgtgacca ttgttttctt ctttaagcaga ttaacagaca tctcctgccc	39120
caccccgcca aacaaacaaa tgaacaaaca aaaaacgtgc ttgaaggagt atgaacttat	39180
acagtctttt ctaaacactg ttaagtgtcg gtattgggat cttcttttaa aatgaacctat	39240
attccccagg ctttggatga cactcatggt tgcccacctt ccaacttcct tccctgctgg	39300
cagaaccttg ggittgtttt cgttccaccc ccgacccac tgcatctctg actcaggcaa	39360
atctgcaggg tccagtgcag tcagggggcc acgttccctc ctccaacggg tgctgaggtc	39420
gtctgttgat tggatgtgc tgatgacctg cgaggaggag ggccgagggg cacttttggg	39480
actttgtctt tctgaagaga tgcttcaca gcacggtcgc agtcacgtct tgatgtgatg	39540
tctggaatgg tggtagccgt cttgtggctg tgagaacagg ctgaggttga ttggatggaa	39600
ggaaggaagg atccttgttc ttgacactgt ctgtgagcct tcaggttatc gccctggcac	39660
caccagccc ttggagtaga cacctgtcta ctctacatac tccatttgga gttgggtttt	39720
ttggtcactt gcagttgaaa gcacctaac tgatatacac aaactatttt tagtgcggtt	39780
ctgtgtttgg cccttatgga agactttggg ctgagctgcc catggtgagg gagacggact	39840
tcgtgtcttc ttaccactct gtgtcctggt ggcttgtatg tgtctctgcc catgaggcaa	39900
aagcctaaag ggcaagggcg gattttctta atcgatgtt ccttgcacca agcacatagg	39960
agacactcaa cgaatggttg ttgagagagt tctctttcac ggaggtggtg ttttgtgaaa	40020
cgatgtgcc aggcctgctt gttattgtc tgttggttgt aatctgcatg aatgcaaaga	40080
gccatcttta atcatgtctg ggaccagcct ctccaaggt attagcatga ctccactac	40140
ctgtcagca tcttgcctat ggctaggact ttgtaattta catagatacg ctggggagac	40200
aggagagcca tgaccaggac tctgacacc tcaactggagc tgtttctaca tctaccctgg	40260
gtggctgtct aggacattag gcgattctg tcttcctaaa gtcctctgt tgagagactt	40320
ctggctctgt tgagaggaca ctatttagca ttgtgagtc ctgcaggctg ggggccagt	40380
ggcattttcc ttctagatgt cccctctctt cttctggcct cccaggttc ctgctcctga	40440
gactgtgaga actggcctgt gctgggtca ctgcagaaag accgtctct ccaaaggtct	40500
tgtgccaaac ttgagctaca agctcttttag ccgggcctga ggtctccgcc tgggctctgg	40560
gagagcagca gtggctgttt ctgccccctc actgtgtca tgcccacact tcaactgcat	40620
tttcttcgcc cccagccgt gtgagaatct ggtatgagga gtgggactca cgtgccctct	40680
ttcttctctt ctcccttg gccttttcat ctgtcagtgg aggacagatg tttgccctgt	40740
ttacttctag gctcactgtg gggctccagg gagatggtga agtggccaag gagaggagct	40800

gccaccttca agacggcctg tggccagtgc tgctttaag ggagactcag agatgctttg 40860

ctgtgggtgg cgcggaacc agcatgggga cagcagtga gaggccttgg actcagagtg 40920

cgtgggcccc acggggcttc acggcgctg tggctgtgca cttccagcct tatctgtgct 40980

gcatctctc cacattcccc tgtggagctg atgtctagac agctatggaa ttaaatgctc 41040

aattaccgag taggaatttg gccagcagag gtatagctgc ggagcagaca gactcgaggt 41100

gaggctcacg gctgagaacg ggccccacct ggctctggaa tgagctgagg ggccccatgc 41160

tcctgcagcc agtggctcct gtggggagtt ggggcagtga cccccaaaag gcagtttgac 41220

ctcatggaga gccataaatc tggcctggtc accatctctg caacacatca ttccattgca 41280

aagatttctg ccigtgattg gaattctggg tgaacgtga ctgggcatgt gggctcagaga 41340

gctgggaagc ctgttctctt gtttagccag gctgcccatg ggctgtgagg agtgcccca 41400

tctctgagcc tcagtttcca catctttaaa atggggggaa aatacagctc aactcctaag 41460

ggtgccgtga aagtlacttg tcacctgcca ggcaaaggct cattccttc acagaaatgc 41520

aaggtttaca atgtgagacc cctccctact tcgcccatg tgtccgcttg ctttttctg 41580

tcttaggggt gccctacatg agctaggaaa tgtctgagtg aataaaaacg taaacgagat 41640

gatcactggt ggtgccatt ggtgcagcct ttgcctaat ggccactacg tagccacatt 41700

ttctcgtctg tgttcaggtg aggactggtt cctggggaga ctccttgggt tcacattatg 41760

ggtgtctatc ttgtcgaagc ccatatggtc acccaagtgt gactgaacca tggggtgctc 41820

tgggccccat ttttggcagc aggcagcatc ccctggaggc ctggccctcc ccaggagcat 41880

ggagagcagt gccatggac aagcagtctg cagcctccat ctctctctcc ctgccgggg 41940

ggctcccccg cccagcctc gcagcttctc caaaagtgt tgtctcttg ccgcatctc 42000

tgggcctgag ctcataggt ggaaaagaag agctggaagg agagttgcct ttcggtctgt 42060

ctgccttctg aggtctctg agacatacag gctgggcctg cctcccttc taggaggcgc 42120

cgatgggtgg taaggatagg ggataagtga gatgtgaatg aggatcacca cagcaagccc 42180

tgactcataa ctttttgatg ggttttcaat gtgtggtgaa gcaggcgct gctgggcccc 42240

cttctgagt tgagcttgat ctctgcctc ctgtctgtct ccttaggcag ccaggctacc 42300

ctgtccagc aacctgtgcc acccgtccc ttacctgtc ccaagcccag cccgaaggc 42360

ctcaaaggc tggccttcca gccagtcag ggctgaagg gatggcagt tccctggtgg 42420

acctcccca gcatggcgta gcgcacatcc cagccctgcc tcctgccccg cctgcacgcc 42480

atgaatgctg aagtcatgcc tggcaggggc tgctggcccc ggcccagagt aaacaggctg 42540

cgctgagctt gctgggtgic tgctggatgc tgatgagctt gaggagtgtg ggaagtcagt	42600
gtggggccga gtagggatgc tgcaggcctg catctccccc cagctgccct gcacgtcca	42660
gcctcaggca accccacagg gaaagggatca cccactgtca gggcagacct ttacatggc	42720
tgggtgacat gggctggctg tgggaagggtg gttgggtggt cccctgttg gatttgacaa	42780
ggcccagatg ctcacagcaa aactaacacc tagatgatgc ttataggagc cagcgggtaa	42840
tcaaagagct gttcagatct tcatttgcct cgttctcaca gtggaccatt gaggtagctg	42900
tatgttagtc ccattttcca gatgggaaaa ctgaggacct gagggtcgt aagctcaggc	42960
ccctatctaa atcacacagc ctggccccag gtctatgtct ttgacctgg acagtgtct	43020
cctggctctc ttggtatctg tgatctgagg gaccttctc ctctcagtc ttgtatagtc	43080
agtttttagt cttagactct ttcttcacat ccttttctt tttcgggagc tctctaccc	43140
agcaccttcc ttatctagta tgtgttgggg gatatttgtg gcatgatgtg gcgtgtgta	43200
gtggatgaga gagtctgttt ttccggtttc agccccagggt ttcaatccct gctctgtctc	43260
aagtcacca gactcttga ggctcagttt cctcatctgt taaatgggca tgggtgtcac	43320
ctcacctcat cagctgggtg ctgctccatc cctgggtggag gagatggctc aagtaacccc	43380
ttggttccac ctgccccacc ccactgggtcc cctggctctt tctttttga gatagacaaa	43440
cgtgaggtc tggatttgca gttccacga gggctggggg ggctgtctgc tttctgggtc	43500
tgggtccatg tttccagggc agctgctctg tctaagtga caaaggctga aggaactcag	43560
gagggttctg cggctccgag gatggcagag aggggaagggg tgccgatgcc ttccctgata	43620
gagctgggga ggcccttctg tggttcccc cagctccttg gcttgggtga ccctggagct	43680
gacttctgtt ccattttgtt gtgcagagtt gtttggggct cctggctctg cctggccttt	43740
gtgggccact ggagatcagg gcttctggag ttggccaatt agcccgccca gccaggagg	43800
cacaggtgtc tgatggaggg ccttttcagg agaggagaga tggccgcct gttgggtctt	43860
gctgtcttgg gtcttgagg ccttctgtc cccatgtcc atccatgcc ttgaccaatg	43920
tggccctgta ctcagcatag gcatgcacct gagtcatgac aattccctgt ccacagagca	43980
ccccaaatat tccaggctc aggatgggtg tgcacatgat gagccgggca ggtttcacca	44040
cctgtagctt gggatcctc ccggggcttg gttctcgaag gctgccccag gcagtcacac	44100
ccccaaacct aaattcatgt tgtcttctc tgtctcttgg cctcaaggtt tcagagttag	44160
tctgtgctga tagcttcaag atgtgatgag accccgactt ggctccagt tccctcccca	44220
cggtttcctt ggctgtgtg cggttctagt ggtcactggc tcccacacag cttgtaatgt	44280
gtggattacg ggtgggaggg aagtccgtc ctgcctgcag caaagggatg ttagtctgta	44340
gctcagttcc ccatcgggcc tgggttttcc aaatggcccg gactgtccc tgcttgggtt	44400



tccatgatat ctgtgccttt acccatttgg ttaaattaaa caaattcagc aatgccagcc	44460
attgtggttt cagggttaagt tgcctgtcct gctgcttggc cgctcctcag agctgcggcc	44520
gggagagtgc gtggtcgcca tcggaagccc gttttccctt caaaacacag tcaccaccgg	44580
gatcgtgagc accacccagc gaggcggcaa agagctgggg ctccggaact cagacatgga	44640
ctacatccag accgacgcca tcatcaacgt gagcctctgt ccctctgcgg gtggggcttg	44700
gggcagggtt ttgccagagg agaggagtca gcatcggtct ctgacttcct ttagtcttg	44760
gtgaaaggat ggaactagac caagccatgt ggatcctagt gccagcagca cgacagggt	44820
cacacggcgg ggacagtac actggagcag gtggacagcc agcctcctcc caggaggaag	44880
aagtgtgtt ggggtgctta ggggtgattgc agttggcttc tgggcttcag agagaaaatc	44940
tccccattta cggcacctct aaaactttct gaaaattgtt aaggtcattt tttccagca	45000
aaatattagg ttaatgggaa tgaatctcag agaagaatca tgccccacac ttagacacc	45060
atgctcagga gacggccagg caggacata gattggacca cgttatgaca caattttaa	45120
cctttccatt tctgtttaat tgcagtatgg aaactcggga ggcccgttag taaacctggt	45180
aacgtatfff aaacgttatg tcgtttgttt ttatttatgt acacactgtt tttgtttgt	45240
tttgtttttt gatgtagggg gtcttttcaa acataagctt gccaaagcgt gttatcaagt	45300
ttctttaaaa tgagctctgt gaatgtactg catgcttgca aatgacccta tggatctttt	45360
ctggaaaag taaggcaggc tggaggtgag ggttggaaat gttatgccag agagcacact	45420
tgtgtctcag agttacaggt aaacacagtg aaattcaggg ccaatgcagg agtaaggtga	45480
aggtcaccaa aagtgtggc cggtcactga aagagcctcc tccaaattaa atctcctggg	45540
ctgctgaagg agctggctgg gctcatacac actttctctt ggccaggaat cctcccttaa	45600
ggcctggctg gaatgaggag gagttacca ccacaaaaga tatcatftaa gtctaccctt	45660
aaatacttga gcagaaaaag tgaagcctta gaacatagac catcagcgt agagggcagc	45720
tccggggccg ttcatagagg gcagctccgg ggccatttgt agggggccgtc tttagtaagg	45780
ccttggcac aggtactgac atcccagcac tcgtgggaag tgcgcacggg gcgatgtatc	45840
cccgttggc agctttccct tcccagcaga ggggcagctg tgcctccagc tetgcctec	45900
gcctccccg cagcacctg gggatggagt ggagacggct ttgcgggtaa tgaagcatga	45960
cagccctaag ctctagggtt gtccccctc aagtcagcag agtcatctta agatcattag	46020
aatgagaga agcaggaagg ttaggcagc cacctagagg actctgagcc tttggaacg	46080
tattccttgt gaaacaggag caaataatat cgtgcatttt gaaactatct gtgcttaccg	46140
cgaggtgagc acccagtggc gacctggagt gtgtgcgatt cttccacagc tgcgcgtggc	46200
ctacgtgcc tgggtgtcct gatgcctctc tcctgtctcc cccggggatc cctccatgc	46260

agctccccgc ttcaatctct gaaatagctc agtgacttct ttcattgcaca ttctcttttg 46320

gggtgtacct gccggttaagc cttcacgatt cagcaagccg tgtccttctt gcctttcagg 46380

acggtgaagt gattggaatt aacactttga aagtgcagc tggaatctcc ttgcaatcc 46440

catctgataa gattaaaaag tttctcaccg agtcccatga ccgacaggcc aaaggtaggc 46500

aaggcccaca tagccccggg gactccggag attcgccctg aagctcaact gccctttggg 46560

aattggggaa gggaaaagtgc gcagccccta agactagcca agccgtcttc gatccagaag 46620

tgaacaggaa tgcacattac taaatccctg gtagaaggtc acagacattg cgccattttt 46680

gtcctccgat catgacaatg tcacttgagt cagtctaata tgtaccagac acgatcctag 46740

gtgatttctg tccattatit cactttatit atgtatgtta cttaattctt ttgccctatc 46800

agtttagaat tactagtccc attttgctga tgagaaaaca gggttcaggga gatcattcta 46860

caaacattta ttgcctaagt caagcaggga gcttggcagt agactgccca actggagcct 46920

ggggctccgc tgaggccttt gccggtgtgt gtttatgttc tgttggggga tgggaaggct 46980

gacagtaaat aatcagacac attagatact attagtgttc ccaagaaaac agatcagggt 47040

ggctggcaag ggagtgactg gacaggcagt tggtagagat ggtgtggcca ggaaatgcct 47100

cccaaactga ggtctgagtg aggaggagcc agcaggtagg gatgtggggg gaacactcca 47160

gaaggaaaga cagaggactc agcatagctg agtgagcaca aggcccttg agtggcctgg 47220

gggccggagc acagtgcagc catggaggtc tctggggtgg aaagctcgcc aaggccaagc 47280

aagcaggctc acagcgggcc atggtgaggg gcctgggttg catcctaacc gcatttaaga 47340

acagggaagt tcatgatctg attgatgtca ctgaaaggac actctgatgg ttggggggag 47400

tctgtctggg gagtgtctgg aagtggggga ccggagaagg agctctcca gtcatctgga 47460

tgagacacgc tgggggtcga gacaagggtg gtggcagtgg aggtgggaca gagggtcac 47520

attccaggta tacatggggg tagcgcaagc ctggggaagg gccagctgtc aggatgaggc 47580

catgaggaat ttaggatcat gcccaggtat ctgaccatta actgaacgat gagactttcc 47640

tgaggtcccc cagaggggag ggggtccaaac caggattcga gccgcaacct ccgtgtgccc 47700

ttctgtggcc cticctgcaa cctgggggat tgggccccca gccctgtgtg tccccagcat 47760

accaccaaac tgggctgacc ttctgccgtc cttttgttgt ctcaccagga aaagccatca 47820

ccaagaagaa gtatattggt atccgaatga tgtcactcac gtccagggtg gcaaacagga 47880

tgcgtgtgtg tgcittaaat tttaataaac ctgaacttca gaaggtgctc acgggcaccc 47940

ctgaaagaga aagcttatgc agccttaaga catctcagtt tctgcttata atgaagtagc 48000

atcaggaaag aggacaggtc atcagccgtg gcccctttgt ttggttttat cctgtgtttc	48060
tgcattctga gctgggtttc ttcatgtgcg gctggccctc cagttagaa ggttctgccc	48120
tcctctttga aggacaggct gagcagtgcg tgtgtggtgg ggctgttgat tcattctggc	48180
tcattgtctt cttaccccat attctgttga aaccacatt ccaggagggc cccaagcccc	48240
tcccacagct ctaggcactc tgctttcatt gctctgctct gcggcagctc gtgggccgtg	48300
gctgcaggaa tgccaggga ggcacagtgc aggaagtga atgactgatg tgcttgtttt	48360
ccccgagctg gtggaactgc ggcctgtggt tggcaggctc acggcatcct ggtgttttaa	48420
cctggatgaa aaattctggt gtaatctcgt gactcctggt agtatagact caactggcgt	48480
ggctgaaact gtcagaggta aagtaggaaa agactagaat atactaacag gtagattaat	48540
gtgttcatta ctatgatgaa ttaatgattc actcactgtg aaagtattaa tatattttga	48600
tacacattat gaatgatggt ccttttcttc gactccaga agatggagcc acttgtcaag	48660
gttaaagtgt ctctcagtt gtttgccttt ggaactagaa ggtggaggga aagatgggag	48720
gcccttggcg ccagctccc tgggttctg ttccagctct gatacttctt gccttgtgac	48780
cttgggaacg atatgacccc tgagtgcctc agtttctctc tcttcaggat ggggatgaca	48840
gcgcagggtc ttctggtggt agcggtgatc accagccaca gtgatgccag tcactatcta	48900
ggccgggtgc ttactgggg tgacctcctc tgatcctcac aactcatatt gtaggttact	48960
gttattatcc ccgtttcgca ggttaggaaa tgaaggcaca gagaggttaa gcaaccgtct	49020
ggggtcacgc agctagcaaa tagcagagct agggctacaa accaggccaa ccactatact	49080
ttacggactc cttagtaata gctactgtta attaagaaat aataacaatg atgatggctg	49140
cgcatgtctg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggctgaggcg ggcagatcag	49200
ttgaggccag gatttgaga tcagcctggc caatttgtga aacctgtct ctactaaaaa	49260
tatgaaaaat ttagctgggc ttggtggcag gcacctgtaa tctcagctac tcgggtggtc	49320
gaggcaggag aattgcttga acccaggaaa tagaggttgc agtgaactga gatcgtgcca	49380
ttgcactcca gcctgggtga tagagcaaga ctctgtctca aaaaaaaaaa aaaagaaaag	49440
aaaagaaaag aaataataat aatgatgaaa gcactttcct tgctgttacc aagtaaatct	49500
ttgactctgg tagagaggca attttaaaat aggatcagaa ctctggagg aattttacat	49560
tagaccagg gagaagaagg gaactggtga gagcttgagt tttgcctggg gaaggactgg	49620
tgctcttca cactaacacg ggtgcttttt ctctggagca gcaaagccaa agagctgaag	49680
gaccggcacc gggacttccc agacgtgatc tcaggagcgt atatcattga agtaattcct	49740
gataccccag cagaagcgtg agtttagagtc attttccctt attttccctt ttcctaatat	49800
tcttgttgct cctgtagggg tagcaggaag agggagcgt gttccttttc tactggctca	49860

gatgacagtg ttgataccttg acagatgtgg tcggacgttg ctggtcattc ctgctggcca	49920
ggccttctga cctggctcgg cttgggactc atccatagga gggcgccttc tgtcttcaaa	49980
agtccttgct ccactaggac cctccagatg gacagagcaa tagcagactc ataatgagtc	50040
tctggctggc cagagagagg gtttcaggaa cagtgtcccc aagccctcac gtggtggtcc	50100
tgttctaggc ttcgggaccc ttctctctct ggagtccttc agattgtctc tgacagttag	50160
gcccatacct gtcaacacct ccagaaaaat aacccaagtg atatcaaagt aacatgacaa	50220
gaagtagctc aaccatccat cagggtttgt tacttgtatt ggaatatcca gaaaaaagtg	50280
ctagaccagg ggccagcaat tgtgccttg ggctggatct ggccactgc ctgcttttat	50340
atggagctgt ggactaagaa taatttttgc attttatttc tatttttact tattttttaa	50400
attttttatt ttcataggtt ttgggggaac aggttgtatt tggttacatg aataagttct	50460
ttggtggtga tttgtgagat tttggtgcac ccatcaccca agcagtatac actgaaccca	50520
attttagtc tttatccct caccctgtc ccagccttc ccattgagtc cccagagtcc	50580
attgtataat tcttatgcct ttgtatctc atagtttagc tcccacttat gagtgagaac	50640
atttaaatag ttgaaaaaat cctgaataa gaatagcatt ttgtgacttg ttatatattgt	50700
atgcaattca aatttcagcg tccactgaaa ttgggtttat gacatctttg gtggcttttg	50760
tgctggagca gccgagttga gtagcttcaa cagagacat atatacggca aagcctaaaa	50820
tatttctat ggacctctt acagaaaaag ttgcagacc cttatgctgg cccatatgaa	50880
ggaccatgac agcgttttga cgctgaccta tataagagct acagttatag tggcaaccac	50940
acaaaggaag tgctctttaa cagaagcatt ctgcccaccc ttgtaggaac tgcattctga	51000
gttgcaatac cttttataag caagttggcc atggtcacgc tacatggcag atagtacctg	51060
gtacatcctt cccactttg gggccaatct tgacctttga tctccttggg gtcataaggc	51120
catacaagt ttagtaggca tttctagagt ggacataatg gatgagttag cctaaaaatc	51180
tcaaaggag ccagcatca tggcacctgc ttgtaatccc agctattcag gaggctggag	51240
cagaaggatc cttgagccc aggagttaa gactagcttg ggcaacaaat gagaccccat	51300
ctcaaagaaa aaaaaaaagg tgggggaaga acattataat aataataata ataataataa	51360
aaacctgat aaglatccag tctaccaatg gtttattttt tatttatta ttattatatt	51420
ttgagatgga atctcactct gttgccagg ctggagtga gtggcaaat cttggcttac	51480
tgcaacctcc acctcctggg ttcaagtga tctcttgct cagcctctga gtagctggga	51540
ttacaggtgc ccaccacaa acctggctct tttgtttgt aattttagta gaaccagggc	51600
tttgccatgt tggccaggct ggtcttgaac tctgacctc aggtcatcca cctgcctcag	51660
cctccaaag tgctaggatt acaggcatga gccactgtgc ccggccact gatggtttga	51720

attattctaa gttcaccacc atccaatcct gtttgctctg ggcttttagg ttctaaactg 51780

tgctctgtc catgtaaagt cagatcagga ggaatggaga catgaaacat tgctattgtg 51840

tttccctttg tgttgcatg gtggctctca ggaacacgac gtcataatca gtatcaatgg 51900

acagtcgggtg gtctccgcca atgacgtcag cgatgtcatt aaaagggaaa gcaccctgaa 51960

catggtggtc cgtaggggta acgaagacat catgatcaca gtgattcccg aagaaattga 52020

cccataggca gaggcattgag ctggacttca tgtttccctc aaagactctc ccgtggatga 52080

cggatgagga ctctgggctg ctggaatagg aactcaaga cttttgaccg ccattttgtt 52140

tgttcagtgg agactccctg gccaacagaa tccttcttga tagtttgag gcaaaacaaa 52200

tgtaatgctg cagatccgca ggcagaagct ctgcccttct gtatcctatg tatgcagtgt 52260

gctttttctt gccagcttgg tccattcttg cttagacagc cagcatttgt ctctccttt 52320

aactgagtca tcatcttaga ccaactaatg cagtcgatac aatgcgtaga tagaagaagc 52380

cccacgggag ccgggatggg acggggcgcg tttgtgcttt tctccaagtc agcacccaaa 52440

ggtcaatgca cagagacccc ggggtgggtga aactggctt ctgaaatggc cagagttgac 52500

tcttttagga atctctttgg aactgggagc 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 ttaaaggagg 20

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

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

gatgatgact 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 ttagtt 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 tgcattagtt	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	
glatcgactg cattagt	17
<210> 35	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 35	

tgtatcgact gcattagt	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  
 ttgtatcgac tgcattag 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 ctgcatta 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

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 50

acgcattgta tcgact

16

<210> 51

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 51

acgcattgta tcgact

16

<210> 52

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 52

tacgcattgt atcgac

16

<210> 53

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 53

tacgcattgt atcgac

16

<210> 54

<211> 17

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 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  
 ctacgcattg 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 attgta 16

<210> 79

<211> 16

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 79

ctatctacgc attgta 16

<210> 80

<211> 17

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 80

tctatctacg cattgta 17

<210> 81

<211> 18

<212> DNA

<213> artificial

<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif

<400> 81

ttctatctac gcattgta 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  
 ttctatctac gcattg 16  
 <210> 87  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> artificial  
 <220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
  
 <400> 87  
 cttctatcta cgcatt 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 tacgcat 17  
 <210> 92  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> artificial  
 <220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif  
 <400> 92

cttcttctat ctacgcat	18
<210> 93	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 93	
ttcttctatc tacgca	16
<210> 94	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 94	
cttcttctat ctacgca	17
<210> 95	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 95	
gcttcttcta tctacgca	18
<210> 96	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial	
<220><223> Oligonucleotide nucleobase sequence motif	
<400> 96	
cttcttctat ctacgc	16
<210> 97	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 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  
 tgacttgag aaaagcaca 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  
 agagtcacg tgetcc 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  
 gaagtacttt 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 19  
 <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 tttaatagct	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 tcctttaact gagtcacat cttagtccaa ctaatgcagt	60
cgatacaatg cgtagataga agaagcccca cgggagccag gatgggactg gtcgtgtttg	120
tgcttttctc caagtcagca cccaaaggtc aatgcacaga gaccccggtt gggtgagcgc	180
tggcttctca aacggccgaa gttgcctctt ttaggaatct ctttgaatt gggagcacga	240
tgactctgag tttagctat taaagtactt cttac	275
<210> 114	
<211> 282	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 114	
gacagtcagc atttgtctcc tcctttaact gagtcacat cttagtccaa ctaatgcagt	60
cgatacaatg cgtagataga agaagcccca cgggagccag gatgggactg gtcgtgtttg	120
tgcttttctc caagtcagca cccaaaggtc aatgcacaga gaccccggtt gggtgagcgc	180
tggcttctca aacggccgaa gttgcctctt ttaggaatct ctttgaatt gggagcacga	240
tgactctgag tttagctat taaagtactt cttacacatt gc	282
<210> 115	
<211> 266	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400>	115	
		gacagtcagc atttgtctcc tctttaact gattcatcat cttagtccaa ctaatgcagt 60
		cgatacaatg cgtagataga agaagcccca cgggagccag gatgggactg gtcgtgtttg 120
		tgctttttctc caagtcagca cccaaaggtc aatgcacaga gaccccggtt gggtagcgcg 180
		tggtcttctca aacggccgaa gttgcctctt ttaggaatct ctttgaatt gggagcacga 240
		tgactctgag tttgagctat taaagt 266
<210>	116	
<211>	235	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	116	
		caactaatgc agtcgatata atgcgtagat agaagaagcc ccacgggagc caggatggga 60
		ctggtcgtgt ttgtgctttt ctccaagtca gcacccaaag gtcaatgcac agagaccccg 120
		ggtaggtgag cgtggcttc tcaaacggcc gaagttgcct cttttaggaa tctctttgga 180
		attgggagca cgatgactct gagtttgagc tattaaagta cttcttacac attgc 235
<210>	117	
<211>	229	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	117	
		caactaatgc agtcgatata atgcgtagat agaagaagcc ccacgggagc caggatggga 60
		ctggtcgtgt ttgtgctttt ctccaagtca gcacccaaag gtcaatgcac agagaccccg 120
		ggtaggtgag cgtggcttc tcaaacggcc gaagttgcct cttttaggaa tctctttgga 180
		attgggagca cgatgactct gagtttgagc tattaaagtt acttcttac 229
<210>	118	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo Sapies	
<400>	118	
		cttcttctat ctacgcattg 20
<210>	119	
<211>	275	

<212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 119  
 gtaagaagta ctttaatagc tcaaactcag agtcatcgtg ctcccaattc caaagagatt 60  
 cctaaaagag gcaacttcgg ccgtttgaga agccagcgtc caccacccg gggctctctgt 120  
 gcattgacct ttgggtgctg acttggagaa aagcacaac acgaccagtc ccatcctggc 180  
 tcccgtgggg ctcttctat ctacgcattg tatcgactgc attagttagga ctaagatgat 240  
 gactcagtta aaggaggaga caaatgctga ctgtc 275  
 <210> 120  
 <211> 282  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 120  
 gcaatgtgta agaagtactt taatagctca aactcagagt catcgtgctc ccaattccaa 60  
 agagattcct aaaagaggca acttcggccg tttgagaagc cagcgctcac ccaccgggg 120  
 tctctgtgca ttgacctttg ggtgctgact tggagaaaag cacaacacg accagtccca 180  
 tcctggctcc cgtggggctt cttctatcta cgcattgtat cgactgcatt agttggacta 240  
 agatgatgac tcagttaaag gaggagacaa atgctgactg tc 282  
 <210> 121  
 <211> 266  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 121  
 actttaatag ctcaactca gagtcacgtg gctcccaatt ccaaagagat tcctaaaaga 60  
 ggcaacttcg gccgtttgag aagccagcgc tcaccacccc ggggtctctg tgcattgacc 120  
 ttgggtgct gacttggaga aaagcacaaa cagcaccagt cccatcctgg ctcccgtggg 180  
 gcttcttcta tctacgatt gtatcgactg cattagttagg actaagatga tgactcagtt 240  
 aaaggaggag acaaatgctg actgtc 266  
 <210> 122  
 <211> 235  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 122

gcaatgtgta agaagtactt taatagctca aactcagagt catcgtgctc ccaattccaa	60
agagattcct aaaagaggca acttcggccg ttgagaagc cagcgctcac ccaccgggg	120
tctctgtgca ttgacctttg ggtgctgact tggagaaaag cacaacacg accagtccca	180
tcctggctcc cgtggggctt cttctatcta cgcattgtat cgactgcatt agttg	235
<210> 123	
<211> 229	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 123	
gtaagaagta acitaaatag ctcaaactca gagtcacgt gtcaccaatt ccaaagagat	60
tcctaaaaga ggcaacttcg gccgtttgag aagccagcgc tcaccacccc ggggtctctg	120
tgcattgacc ttgggtgct gacttggaga aaagcacaaa cagaccagt cccatcctgg	180
ctcccgtagg gcttcttcta tctacgatt gtatcgactg cattagttg	229
<210> 124	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 124	
atttgtctcc tcctttaact	20
<210> 125	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 125	
ttgtctcttc cttaactga	20
<210> 126	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 126	
tgtctcttc cttaactgag	20
<210> 127	
<211> 19	

<212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400>  
 > 127  
 gtctctcct ttaactgag 19  
 <210> 128  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 128  
 gtctctcct ttaactgagt 20  
 <210> 129  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 129  
 tctctcctt taactgagt 19  
 <210> 130  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 130  
 ctctctctt aactgagt 18  
 <210> 131  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 131  
 cctcctttaa ctgagtcac 20  
 <210> 132  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 132



tcctttaact gagtcatcat	20
<210> 133	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 133	
cctttaactg agtcatca	18
<210> 134	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400>	
> 134	
cctttaactg 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 cagtcgata	19
<210> 137	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 137	
ccaactaatg cagtcgatac	20
<210> 138	
<211> 16	

<212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 138  
 caactaatgc agtcga 16  
 <210> 139  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 139  
 caactaatgc agtcga 16  
 <210> 140  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 140  
 caactaatgc agtcga 16  
 <210> 141  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400>  
 > 141  
 caactaatgc agtcgata 18  
 <210> 142  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 142  
 caactaatgc agtcgatac 19  
 <210> 143  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 143  
 caactaatgc agtcgataca 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 Sapies  
 <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  
 atgcagtcga tacaat 16  
 <210> 167  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 167  
 atgcagtcga tacaat 16  
 <210> 168  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 168  
 atgcagtcga tacaat 16  
 <210> 169  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 169  
 agtcgataca atgcgt 16  
 <210> 170  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 170  
 agtcgataca 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	
cgatacaatg cgtaga	16
<210> 181	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 181	
cgatacaatg cgtaga	16
<210> 182	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 182	
cgatacaatg 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 cgtagataga	20
<210> 186	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 186	
gatacaatgc gtagat	16
<210> 187	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 187	
gatacaatgc gtagat	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 gtagatag	18
<210> 190	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 190	
gatacaatgc gtagataga	19
<210> 191	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 191	
gatacaatgc gtagatagaa	20
<210> 192	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 192	
atacaatgcg tagata	16
<210> 193	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 193	
atacaatgcg 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	
acaatgcgta gatagaa	17
<210> 202	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 202	
acaatgcgta gatagaaga	19
<210> 203	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 203	
acaatgcgta 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	

atgcgtagat agaagaa	17
<210> 211	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400	
> 211	
atgcgtagat agaagaag	18
<210> 212	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 212	
tcgctagata gaagaa	16
<210> 213	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 213	
tcgctagata gaagaag	17
<210> 214	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 214	
tcgctagata gaagaagc	18
<210> 215	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 215	
gcgtagatag aagaag	16
<210> 216	
<211> 16	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 216  
 cgtagataga agaagc 16  
 <210> 217  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 217  
 tagaagaagc cccacg 16  
 <210> 218  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 218  
 ttgtgctttt ctccaagtca 20  
 <210> 219  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 219  
 gtgcttttct ccaagtcag 19  
 <210> 220  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 220  
 ggagcacgat gactct 16  
 <210> 221  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 221



tttgagctat 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 gtacttctta 20  
 <210> 231  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 231  
 caatgcgtag atagaagaag 20