(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0150844
(43) 공개일자 2023년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/713* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/1137 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7032771
(22) 출원일자(국제) 2022년02월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/016890
(87) 국제공개번호 WO 2022/182574
국제공개일자 2022년09월01일
(30) 우선권주장
63/154,005 2021년02월26일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
(72) 발명자
노트즐리 레일라
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
맥키닌치 제임스 디.
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

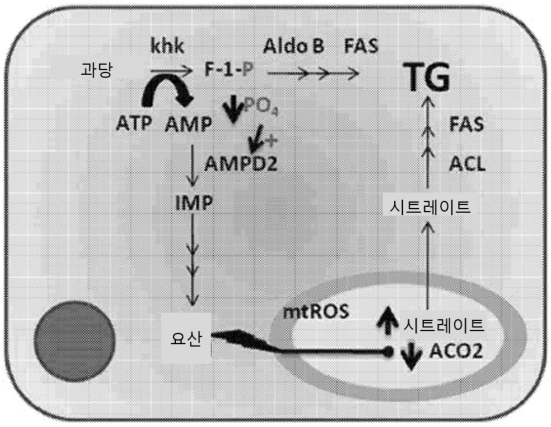
전체 청구항 수 : 총 108 항

(54) 발명의 명칭 **케토헥소키나아제(KHK) iRNA 조성물 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 케토헥소키나아제(KHK) 유전자를 표적으로 하는 RNAi 제제, *예를 들어*, dsRNA 제제에 관한 것이다. 또한 본 발명은 KHK 유전자의 발현을 억제하기 위해 이러한 RNAi 제제를 사용하는 방법 및 대상체에서 KHK-관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
C12Y 207/01003 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/346 (2013.01)

(72) 발명자
트렘블레이 프레드릭
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
쉴레겔 마크 케이.
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
카스토레노 애덤
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675

(30) 우선권주장
63/223,581 2021년07월20일 미국(US)
63/280,668 2021년11월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 안티센스 가닥은 KHK를 암호화하는 mRNA에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 2개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 2개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 2개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 2개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 6

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 120~162; 164~188; 181~207; 193~217; 209~231; 283~306; 508~546; 568~603; 596~632; 640~674; 746~806; 806~835; 917~942; 936~084; 1016~1041; 1100~1123; 1149~1175; 1160~1193; 1205~1229; 1252~1283; 1334~1356; 1407~1429; 1472~1497; 1506~1533; 1539~1561; 1704~1727; 1747~1787; 1850~1873; 1936~1964; 1960~1990; 2015~2048; 2060~2095; 2090~2118; 2124~2160; 2181~2200; 2221~2262의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 7

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA

는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 517~539; 521~543; 524~546; 517~546; 581~603; 610~632; 747~769; 749~771; 752~774; 755~777; 757~779; 758~780; 764~786; 776~798; 781~803; 747~803; 920~942; 941~963; 944~966; 950~972; 962~984; 920~984; 1149~1171; 1161~1183; 1165~1187; 1171~1193; 1149~1193; 1205~1227; 1206~1228; 1205~1228; 1334~1356; 1472~1494; 1475~1497; 1472~1497의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 8

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 517~539; 524~546; 517~546; 753~775; 757~779; 753~779; 764~786; 767~789; 768~790; 769~791; 764~791; 773~795; 781~803; 773~803; 753~803; 808~830; 937~959; 941~963; 944~966; 941~966; 948~970; 950~972; 948~972; 1160~1182; 1161~1183; 1160~1183; 및 1207~1229의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 안티센스 가닥은 AD-1613400; AD-1613243; AD-1290757.3; AD-1290878.3; AD-1290969.3; AD-1423317.2; AD-1423327.2; AD-1423336.2; AD-1290599.3; AD-1523172.1; AD-1290837.3; AD-1523173.1; AD-1290884.3; AD-1523174.1; AD-1290959.3; AD-1523175.1; AD-1423311.2; AD-1423324.2; AD-1523176.1; AD-1423329.2; AD-1423333.2; AD-1423330.2; AD-1523177.1; AD-1290885.3; AD-1523178.1; AD-1423334.2; AD-1523179.1; AD-1523180.1; AD-1290539.3; 및 AD-1523181.1로 이루어진 군으로부터 선택된 듀플렉스의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 10

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 495~517, 492~517, 500~529, 514~551, 517~539, 524~546, 517~548, 614~643, 625~647, 625~660, 642~664, 642~672, 753~811, 754~780, 762~791, 764~786, 772~800, 781~803, 805~827, 808~830, 809~831, 792~838, 931~982, 944~966, 947~969, 948~970, 948~982, 1011~1035, 1021~1043, 1019~1050, 1063~1091, 1150~1192, 1152~1176, 1160~1192, 1160~1182, 1162~1184, 1198~1230, 1198~1221, 및 1202~1230의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 11

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 513~556, 753~813, 936~981, 1155~1193, 1200~1229, 1704~1727, 1747~1787, 1850~1873, 1936~1964, 1960~1990, 1936~1990, 2015~2048, 2060~2095, 2090~2118, 2060~2118, 2124~2160, 2181~2220, 2221~2249, 2181~2249, 2240~2262, 2221~2262, 및 2181~2262의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 12

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 1207~1229 또는 937~959의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 1207~1229의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제가 적어도 하나의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형을 포함하거나; 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형을 포함하거나; 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형을 포함하거나; 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형을 포함하거나; 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 변형 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 3'-말단 데옥시티미딘(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 잠김 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 뉴클레오타이드, 형태적으로 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포라미데이트, 뉴클레오타이드를 포함하는 비-천연 염기, 테트라하이드로피란 변형 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로헥시톨 변형 뉴클레오타이드, 시클로헥세닐 변형 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드, 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 열 불안정화 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드 및 2-O-(N-메틸아세트아미드) 변형 뉴클레오타이드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 18

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-하이드록실 및 글리콜; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 19

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 변형 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 비닐-포스포네이트 뉴클레오타이드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 20

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형 중 적어도 하나는 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형인, dsRNA 제제.

청구항 21

제20항에 있어서, 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형은 무염기 변형; 듀플렉스 내 반대 뉴클레오타이드와의 미스매치; 및 불안정화 당 변형, 2'-데옥시 변형, 비환형 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 핵산(UNA) 및 글리세롤 핵산(GNA)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19~30개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 23

제22항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19~25개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 24

제22항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 25

제22항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 23~27개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 26

제22항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 30개 이하의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 센스 가닥은 길이가 21개의 뉴클레오타이드이고, 안티센스 가닥은 길이가 23개의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상보성 영역은 길이가 적어도 17개의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상보성 영역은 길이가 19 내지 23개의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상보성 영역은 길이가 19개의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 1개 이상의 가닥은 적어도 뉴클레오타이드 하나의 3' 오버행을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 뉴클레오타이드 2개의 3' 오버행을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드를 추가로 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 35

제34항에 있어서, 리간드가 dsRNA 제제의 센스 가닥의 3' 말단에 접합되는, dsRNA 제제.

청구항 36

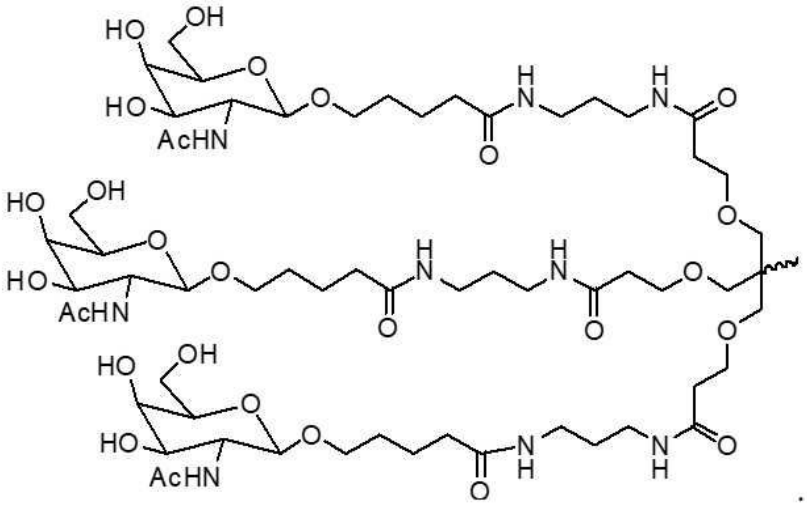
제34항 또는 제35항에 있어서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체인, dsRNA 제제.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드는 1가, 2가, 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인, dsRNA 제제.

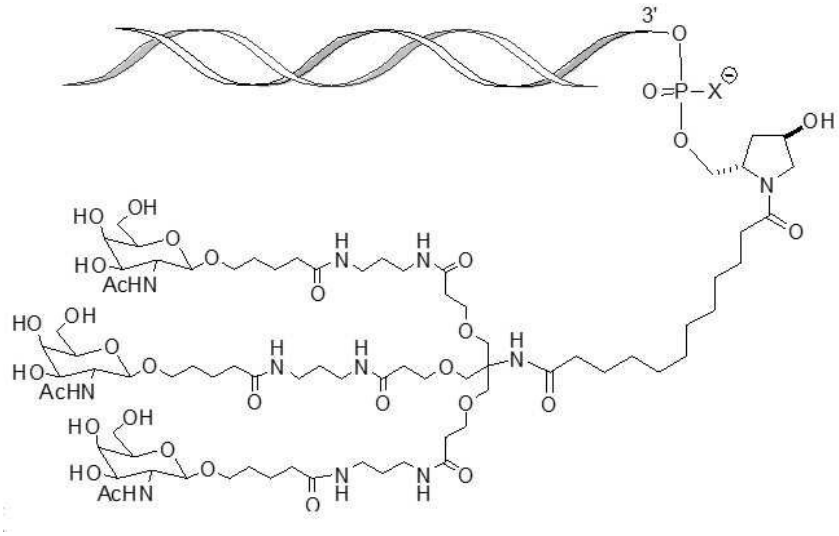
청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 리간드는 다음인, dsRNA 제제.



청구항 39

제38항에 있어서, dsRNA 제제가 하기 개략도에 도시된 것과 같이 리간드에 접합되고,



상기 식에서, X는 O 또는 S인, dsRNA 제제.

청구항 40

제39항에 있어서, X는 O인, dsRNA 제제.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제가 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합을 추가로 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 42

제41항에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 한 가닥의 3'-말단에 존재하는, dsRNA 제제.

청구항 43

제42항에 있어서, 가닥은 안티센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 44

제42항에 있어서, 가닥은 센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 45

제41항에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 한 가닥의 5'-말단에 존재하는, dsRNA 제제.

청구항 46

제45항에 있어서, 가닥은 안티센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 47

제45항에 있어서, 가닥은 센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 48

제41항에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 한 가닥의 5'-말단 및 3'-말단 둘 모두에 존재하는, dsRNA 제제.

청구항 49

제48항에 있어서, 가닥은 안티센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 듀플렉스의 안티센스 가닥의 5'-말단의 1 위치에 존재하는 염기쌍은 AU 염기쌍인, dsRNA 제제.

청구항 51

이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서,

a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'와 4개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'와 4개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′-데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3'와 4개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3'와 4개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′-데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합인, dsRNA 제제.

청구항 52

제51항에 있어서,

a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'와 3개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'와 3개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′-데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3'와 3개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3'와 3개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′-데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합인, dsRNA 제제.

청구항 53

제51항에 있어서,

a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'와 2개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'와 2개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′-데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3'와 2개 이하의

염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3' 와 2개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′ -O-메틸(2′ -OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′ -데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′ -데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합인, dsRNA 제제.

청구항 54

제51항에 있어서,

a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3' 와 1개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3' 와 1개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′ -O-메틸(2′ -OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′ -데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′ -데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3' 와 1개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3' 와 1개 이하의 염기가 상이하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′ -O-메틸(2′ -OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′ -데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′ -데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합인, dsRNA 제제.

청구항 55

제51항에 있어서,

a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3' 를 포함하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'- asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3' 를 포함하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′ -O-메틸(2′ -OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′ -데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′ -데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

b)센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3' 을 포함하고, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'- asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3' 를 포함하되,

여기서, a, g, c 및 u는 2′ -O-메틸(2′ -OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′ -데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′ -데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합인, dsRNA 제제.

청구항 56

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드를 추가로 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 57

제56항에 있어서, 리간드가 dsRNA 제제의 센스 가닥의 3' 말단에 접합되는, dsRNA 제제.

청구항 58

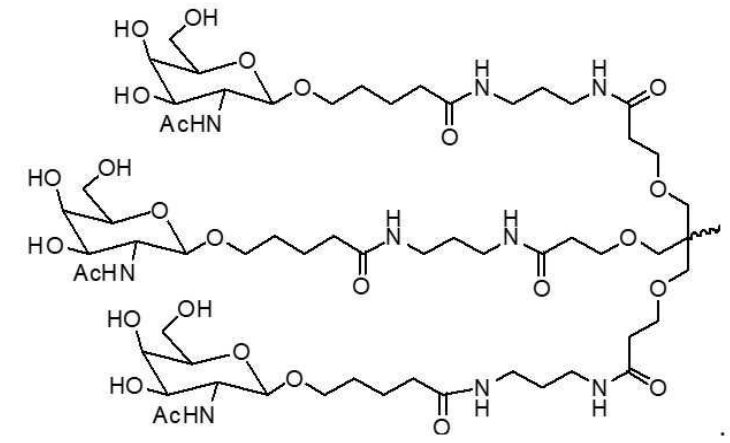
제56항 또는 제57항에 있어서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체인, dsRNA 제제.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드는 1가, 2가, 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인, dsRNA 제제.

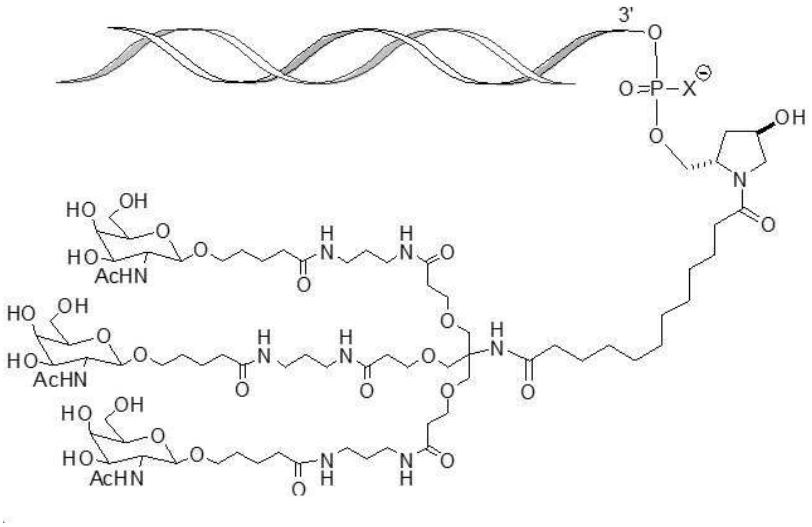
청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 리간드는 다음인, dsRNA 제제.



청구항 61

제60항에 있어서, dsRNA 제제가 하기 개략도에 도시된 것과 같이 리간드에 접합되고,



상기 식에서, X는 O 또는 S인, dsRNA 제제.

청구항 62

제61항에 있어서, X는 O인, dsRNA 제제.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 함유하는 세포.

청구항 64

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 포함하는, 케토헥소키나아제(KHK)를 암호화하는 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서, dsRNA 제제가 비완충 용액에 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 비완충 용액은 식염수 또는 물인, 약제학적 조성물.

청구항 67

제64항에 있어서, 상기 dsRNA 제제가 완충 용액에 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 완충 용액이 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카르보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서, 완충 용액은 포스페이트 완충 식염수(PBS)인, 약제학적 조성물.

청구항 70

세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK) 유전자의 발현을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제, 또는 제64항 내지 제69항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물과 세포를 접촉시킴으로써, 세포 내에서 KHK 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 세포가 대상체 내에 존재하는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 대상체는 KHK-관련 장애를 갖고 있는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, KHK-관련 장애는, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로 이루어진 군으로부터 선택된, 간 질환인, 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, KHK-관련 장애는, 고지질혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증, 지방세포 기능장애, 내장 지방 침착, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된, 이상지질혈증인, 방법.

청구항 76

제73항에 있어서, KHK-관련 장애는, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병 및 포도당 불내증으로 이루어진 군으로부터 선택된, 혈당 조절 장애인, 방법.

청구항 77

제73항에 있어서, KHK-관련 장애는, 고혈압 및 내피 세포 기능장애로 이루어진 군으로부터 선택된, 심혈관 질환인, 방법.

청구항 78

제73항에 있어서, KHK-관련 장애는, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화 및 만성 신장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된, 신장 질환인, 방법.

청구항 79

제73항에 있어서, KHK-관련 장애는 고요산혈증인, 방법.

청구항 80

제73항에 있어서, KHK-관련 장애는 통풍인, 방법.

청구항 81

제56항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제와 세포를 접촉시키는 단계가 KHK의 발현을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95%만큼 억제하는, 방법.

청구항 82

제70항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, KHK 발현의 억제가 대상체의 혈청 내 KHK 단백질 수준을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95%만큼 감소시키는, 방법.

청구항 83

케토헥소키나아제(KHK) 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애를 갖고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제64항 내지 제69항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여함으로써, KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 갖고 있는 대상체를 치료하는, 방법.

청구항 84

케토헥소키나아제(KHK) 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 갖고 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제64항 내지 제69항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 예방학적 유효량을 투여함으로써, KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 갖고 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는, 방법.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 장애는 KHK-관련 장애인, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, KHK-관련 장애는, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로 이루어진 군으로부터 선택된, 간 질환인, 방법.

청구항 87

제85항에 있어서, KHK-관련 장애는, 고지질혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증, 지방세포 기능장애, 내장 지방 침착, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된, 이상지질혈증인, 방법.

청구항 88

제85항에 있어서, KHK-관련 장애는, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병 및 포도당 불내증으로 이루어진 군으로부터 선택된, 혈당 조절 장애인, 방법.

청구항 89

제85항에 있어서, KHK-관련 장애는, 고혈압 및 내피 세포 기능장애로 이루어진 군으로부터 선택된, 심혈관 질환인, 방법.

청구항 90

제85항에 있어서, KHK-관련 장애는, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화 및 만성

신장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된, 신장 질환인, 방법.

청구항 91

제85항에 있어서, KHK-관련 장애는 고요산혈증인, 방법.

청구항 92

제85항에 있어서, KHK-관련 장애는 통풍인, 방법.

청구항 93

제83항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 대상체는 신장 기능이 손상되었거나 손상되기 쉬운, 방법.

청구항 95

제83항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 dsRNA 제제를 투여하는 단계가 하나 이상의 혈청 지질의 감소 및/또는 KHK 단백질 축적의 감소를 유발하는, 방법.

청구항 96

제83항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 dsRNA 제제를 투여하는 단계가 과당 대사를 감소시키는, 방법.

청구항 97

제83항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제가 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 98

제83항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제가 대상체에게 피하 투여되는, 방법.

청구항 99

제83항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 시료(들)에서 KHK 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 대상체 시료(들)의 KHK 수준이 혈중 또는 혈청 시료(들)의 KHK 단백질 수준인, 방법.

청구항 101

제83항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 시료(들)에서 과당 대사 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 102

제83항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 시료(들)에서 요산 수치를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 103

제83항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 시료(들)에서 혈청 지질 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 104

제83항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, KHK-관련 장애의 치료를 위한 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 105

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제64항 내지 제69항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는 키트.

청구항 106

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제64항 내지 제69항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는 바이알.

청구항 107

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제64항 내지 제69항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는 주사기.

청구항 108

제1항 내지 제62항의 dsRNA 제제 중 어느 하나의 안티센스 가닥을 포함하는 RNA-유도 침묵 복합체(RISC).

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2021년 2월 26일자로 출원된 미국 가출원 제63/154,005호, 2021년 7월 20일자로 출원된 미국 가출원 제 63/223,581호 및 2021년 11월 18일자로 출원된 미국 가출원 제63/280,668호에 대한 우선권의 이익을 주장한다. 전술된 출원 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 본원에 그 전체가 참조로서 통합된다. 2022년 2월 16일자로 생성된 상기 ASCII 복사본은 파일명이 121301_14720_SL.txt이며, 크기가 572,214 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 서양식 식단이 현대 비만 유행병의 주요 원인 중 하나임을 역학 연구가 밝혀냈다. 농축 청량 음료 및 가공 식품의 사용과 관련된 과당 흡수의 증가가 유행병에 대한 주요 기여 인자로 제안된다. 고과당 옥수수 감미료는 1967년까지 식품 업계에서 널리 사용되기 시작했다. 포도당과 과당은 분자당 동일한 칼로리 값을 갖지만, 2개의 당은 다르게 대사되며 상이한 GLUT 수송체를 이용한다. 과당은 거의 간에서 전적으로 대사되며, 포도당 대사 경로와는 달리, 과당 대사 경로는 생성물에 의한 피드백 억제에 의해 조절되지 않는다(문헌참조: Khaitan Z 등, (2013) *J. Nutr. Metab.* 2013, Article ID 682673, 1~12). 헥소키나아제 및 포스포프룩토키나아제(PFK)는 간에서 과당-1-포스페이트로의 과당의 인산화를 담당하는 포도당, 프룩토키나아제 또는 케토헥소키나아제(KHK)로부터 글리세르알데히드-3-P의 생성을 조절하는 반면, 이는 과당-1-포스페이트의 농도를 증가시킴으로써 하향 조절되지 않는다. 그 결과, 세포로 들어가는 모든 과당은 신속하게 인산화된다. (문헌참조: Cirillo P. 등(2009) *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 545~553). 과당에서 과당-1-포스페이트로 인산화하기 위한 ATP의 지속적인 이용은 세포내 포스페이트 고갈, ATP 고갈, AMP 데아미나제의 활성화 및 요산의 형성을 초래한다(문헌참조: Khaitan Z. 등(2013) *J. Nutr. Metab.* Article ID 682673, 1~12). 요산 증가는 추가적으로 KHK의 상향 조절을 자극하고(문헌참조: Lanaspa M.A. 등(2012) *PLOS ONE* 7(10): 1~11), 내피 세포 및 지방 세포 기능장애를 유발한다. 과당-1-포스페이트는 이어서 알돌라아제 B의 작용에 의해 글리세르알데히드로 전환되고, 글리세르알데히드-3-포스페이트로 인산화된다. 후자는 당분해 경로의 하류로 진행하여, 시트르산 사이클로 진입하는 피루브산을 형성하며, 잘 먹은 조건 하에서, 이로부터 시트레이트는 미토콘드리아로부터 세포질로 수출되어, 지방생성을 위한 아세틸 코엔자임 A를 제공한다(도 1).

[0006] KHK에 의한 과당의 인산화 및 지방생성의 후속적인 활성화는, 예를 들어 지방간, 고중성지방혈증, 이상지질혈증 및 인슐린 저항성을 초래한다. 신장 근위 세뇨관 세포의 전염증성 변화는 또한 KHK 활성에 의해 유도되는 것으로 나타났다(문헌참조: Cirillo P. 등(2009) *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 545~553). KHK에 의한 과당의 인산화는 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후 고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피 세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장 지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애 및 과도한 당 갈망과 같은 질환, 장애 또는 병태와 관련된다. 따라서, KHK 활성과 관련된 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 대한 필요성이 당업계에 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 케토헥소키나아제(KHK)를 암호화하는 유전자의 RNA 전사체의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 제공한다. KHK 유전자는 세포, *예를 들어* 인간 대상체와 같은 대상체 내 세포 안에 존재할 수 있다.

[0008] 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제를 제공하며, 여기서 dsRNA 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 서열과 0, 1, 2, 또는 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 뉴클레오타이드 서열과 1, 2, 또는 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 구현예에서, dsRNA 제제는 적어도 하나의 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형, *예를 들어* 무염기 변형; 듀플렉스 내 반대 뉴클레오타이드와의 미스매치; 불안정화 당 변형, 2'-데옥시 변형, 비환형 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 핵산(UNA), 또는 글리세롤 핵산(GNA)을 포함하며, *예를 들어* 안티센스 가닥은 적어도 하나의 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형을 포함한다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA)을 제공하되, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 KHK를 암호화하는 mRNA에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 0, 1, 2 또는 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0010] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나에 대해 적어도 85%, 예를 들어 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나에 대해 적어도 85%, 예를 들어 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 뉴클레오타이드 서열 동일성을 갖는 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0011] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0012] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 2개 이하의 뉴클레오타이가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 2개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0013] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나와 1개 이하의 뉴클레오타이가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오

타이드 서열 중 임의의 하나와 1개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0014] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다.

[0015] 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA)을 제공하되, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 120~162; 164~188; 181~207; 193~217; 209~231; 283~306; 508~546; 568~603; 596~632; 640~674; 746~806; 806~835; 917~942; 936~084; 1016~1041; 1100~1123; 1149~1175; 1160~1193; 1205~1229; 1252~1283; 1334~1356; 1407~1429; 1472~1497; 1506~1533; 1539~1561; 1704~1727; 1747~1787; 1850~1873; 1936~1964; 1960~1990; 2015~2048; 2060~2095; 2090~2118; 2124~2160; 2181~2200; 2221~2262의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 0, 1, 2 또는 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0016] 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA)을 제공하되, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 517~539; 521~543; 524~546; 517~546; 581~603; 610~632; 747~769; 749~771; 752~774; 755~777; 757~779; 758~780; 764~786; 776~798; 781~803; 747~803; 920~942; 941~963; 944~966; 950~972; 962~984; 920~984; 1149~1171; 1161~1183; 1165~1187; 1171~1193; 1149~1193; 1205~1227; 1206~1228; 1205~1228; 1334~1356; 1472~1494; 1475~1497; 1472~1497의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 0, 1, 2 또는 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0017] 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA)을 제공하되, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 517~539; 524~546; 517~546; 753~775; 757~779; 753~779; 764~786; 767~789; 768~790; 769~791; 764~791; 773~795; 781~803; 773~803; 753~803; 808~830; 937~959; 941~963; 944~966; 941~966; 948~970; 950~972; 948~972; 1160~1182; 1161~1183; 1160~1183; 및 1207~1229의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 0, 1, 2 또는 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0018] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 AD-1613400; AD-1613243; AD-1290757.3; AD-1290878.3; AD-1290969.3; AD-1423317.2; AD-1423327.2; AD-1423336.2; AD-1290599.3; AD-1523172.1; AD-1290837.3; AD-1523173.1; AD-1290884.3; AD-1523174.1; AD-1290959.3; AD-1523175.1; AD-1423311.2; AD-1423324.2; AD-1523176.1; AD-1423329.2; AD-1423333.2; AD-1423330.2; AD-1523177.1; AD-1290885.3; AD-1523178.1; AD-1423334.2; AD-1523179.1; AD-1523180.1; AD-1290539.3; 및 AD-1523181.1로 이루어진 군으로부터 선택된 듀플렉스의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 0, 1, 2 또는 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제를 제공하되, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 495~517, 492~517, 500~529, 514~551, 517~539, 524~546, 517~548, 614~643, 625~647, 625~660, 642~664, 642~672, 753~811, 754~780, 762~791, 764~786, 772~800, 781~803, 805~827, 808~830, 809~831, 792~838, 931~982, 944~966, 947~969, 948~970, 948~982, 1011~1035, 1021~1043, 1019~1050, 1063~1091, 1150~1192, 1152~1176, 1160~1192, 1160~1182, 1162~1184, 1198~1230, 1198~1221, 및

1202~1230의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0020] 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제를 제공하되, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 513~556, 753~813, 936~981, 1155~1193, 1200~1229, 1704~1727, 1747~1787, 1850~1873, 1936~1964, 1960~1990, 1936~1990, 2015~2048, 2060~2095, 2090~2118, 2060~2118, 2124~2160, 2181~2220, 2221~2249, 2181~2249, 2240~2262, 2221~2262, 및 2181~2262의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0021] 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제를 제공하되, 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 1207~1229 또는 937~959의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0022] 일 구현예에서, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 1207-1229의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하, *예를 들어* 3, 2, 1 또는 0개가 상이한 적어도 15개, *예를 들어* 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0023] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 적어도 하나의 변형 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0024] 일 구현예에서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드; 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함하거나; 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.

[0025] 일 구현예에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함하거나; 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함하거나; 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.

[0026] 일 구현예에서, 변형 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 3'-말단 데옥시티미딘(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 잠김 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 뉴클레오타이드, 입체적으로 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포라미데이트, 뉴클레오타이드를 포함하는 비-천연 염기, 테트라하이드로피란 변형 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로헥시톨 변형 뉴클레오타이드, 시클로헥세닐 변형 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드, 열 불안정화 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드 및 2-O-(N-메틸아세트아미드) 변형 뉴클레오타이드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 일 구현예에서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-하이드록실, 및 글리콜; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 일 구현예에서, 변형 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), *예를 들어* Ggn, Cgn, Tgn, 또는 Agn, 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, *예를 들어* G2p, C2p, A2p, U2p, 비닐-포스포네이트 뉴클레오타이드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0029] 또 다른 구현예에서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형 중 적어도 하나는 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형이다.

[0030] 일 구현예에서, 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형은 무염기 변형; 듀플렉스 내 반대 뉴클레오타이드와의 미스매치; 및 불안정화 당 변형, 2'-데옥시 변형, 비환형 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 핵산(UNA), 및 글리세롤 핵산(GNA)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 일부 구현예에서, 변형 뉴클레오타이드는 3'-말단 데옥시티미딘 뉴클레오타이드(dT)의 짧은 서열을 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 2'-O-메틸, GNA 및 2' 플루오로 변형이다.

[0033] 일부 구현예에서, dsRNA 제제는 추가로 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, dsRNA 제제는 6~8개 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합을 포함한다. 하나의 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥의 3'-말단에 있다. 선택적으로, 가닥은 안티센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 가닥은 센스 가닥이다. 관련 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥의 5'-말단에 있다. 선택적으로, 가닥은 안티센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 가닥은 센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥의 5'- 및 3'-말단 모두에 있다. 선택적으로, 가닥은 안티센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 가닥은 센스 가닥이다.

[0034] 이중 가닥 영역은 길이가 19~30개의 뉴클레오타이드 쌍; 길이가 19~25개의 뉴클레오타이드 쌍; 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드 쌍; 길이가 23~27개의 뉴클레오타이드 쌍; 또는 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드 쌍일 수 있다.

[0035] 일 구현예에서, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 30개 이하의 뉴클레오타이드이다.

[0036] 일 구현예에서, 센스 가닥은 길이가 21개의 뉴클레오타이드이고 안티센스 가닥은 길이가 23개의 뉴클레오타이드이다.

[0037] 상보성 영역은 길이가 적어도 17개의 뉴클레오타이드; 길이가 19 내지 23개의 뉴클레오타이드; 또는 길이가 19개의 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0038] 일 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다.

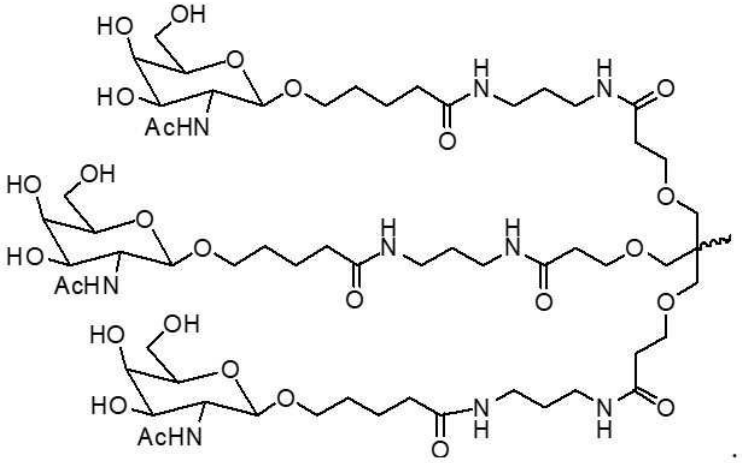
[0039] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0040] 일 구현예에서, 리간드는 dsRNA 제제의 센스 가닥의 3' 말단에 접합된다.

[0041] 일 구현예에서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

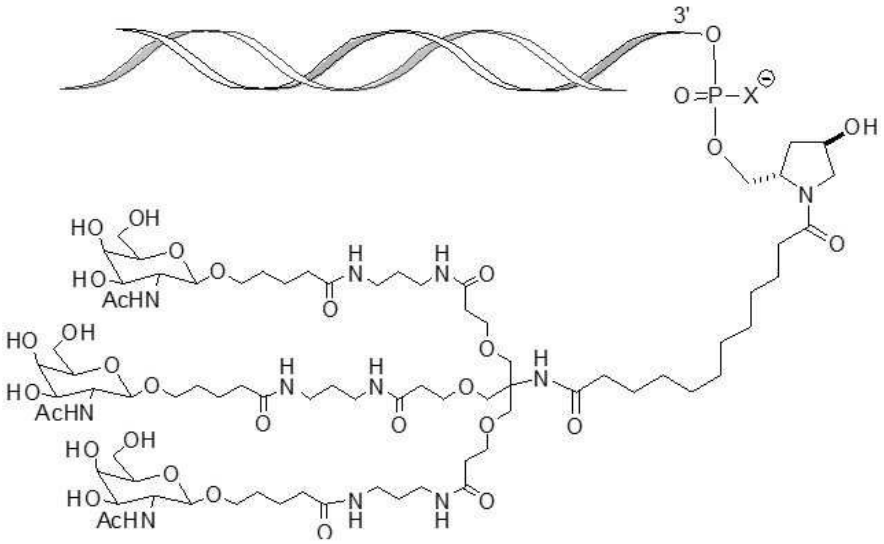
[0042] 일 구현예에서, 리간드는 1가, 2가, 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0043] 일 구현예에서, 리간드는 다음이다.



[0044]

[0045] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 다음의 개략도에 도시된 것과 같이 리간드에 접합되고,



[0046]

[0047] 여기서 X는 O 또는 S이다.

[0048] 일 구현예에서, X는 O이다.

[0049] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 추가로 포함한다.

[0050] 일 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥, 예를 들어 안티센스 가닥 또는 센스 가닥의 3'-말단에 존재한다.

[0051] 또 다른 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥, 예를 들어 안티센스 가닥 또는 센스 가닥의 5'-말단에 존재한다.

[0052] 일 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥의 5'- 및 3'-말단 모두에 존재한다. 일 구현예에서, 가닥은 안티센스 가닥이다.

[0053] 일 구현예에서, 듀플렉스의 안티센스 가닥의 5'-말단의 1 위치에서 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0054] 일 양태에서, 본 발명은 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 세포 내 케토헥소키나아제(KHK)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되,

[0055] a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'과 4개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'과 4개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′-데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

[0056] b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3'과 4개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3'과 4개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′-데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합이다.

[0057] 일 구현예에서,

[0058] a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'과 3개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'과 3개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′-데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

[0059] b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3'과 3개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3'과 3개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′-데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합이다.

[0060] 일 구현예에서,

[0061] a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'과 2개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'과 2개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′-데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

[0062] b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3'과 2개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3'과 2개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′-데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합이다.

[0063] 일 구현예에서,

[0064] a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'과 1개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'과 1개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′-데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

[0065] b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-csusacggagAfCfGfugguguuugu-3'과 1개 이하의 염기가 상이하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3'과 1개 이하의 염기가 상이하되, a, g, c 및 u는 2′-O-메틸(2′-OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′-데옥시-2'-플루오로(2'-F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′-데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합이다.

[0066] 일 구현예에서,

[0067] a) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'-gscsaggaagCfAfCfugagauucgu-3'을 포함하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5'- asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc-3'을 포

함하되, a, g, c 및 u는 2′ -O-메틸(2′ -OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′ -데옥시-2’ -플루오로(2’ -F) C 및 U이고; dC, dA 및 dT는 2′ -데옥시 C, A 및 T이고; s는 포스포로티오에이트 결합이거나;

[0068] b) 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5’ -csusacggagAfCfGfugguguuugu-3’ 을 포함하고 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열은 뉴클레오타이드 서열 5’ - asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagscsc -3’ 을 포함하되, a, g, c 및 u는 2′ -O-메틸(2′ -OMe) A, G, C 및 U이고; Cf 및 Uf는 2′ -데옥시-2’ -플루오로(2’ -F) C 및 U이고; dC, dA 및 dG는 2′ -데옥시 C, A 및 G이고; s는 포스포로티오에이트 결합이다.

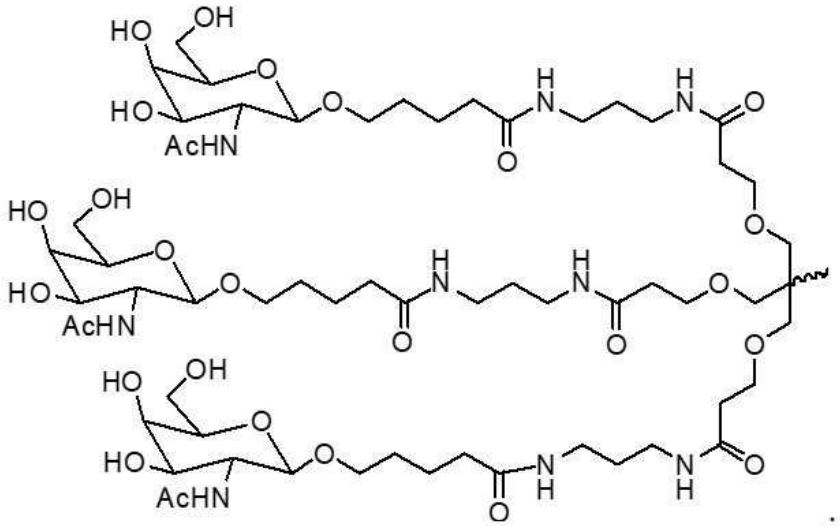
[0069] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0070] 일 구현예에서, 리간드는 dsRNA 제제의 센스 가닥의 3' 말단에 접합된다.

[0071] 일 구현예에서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

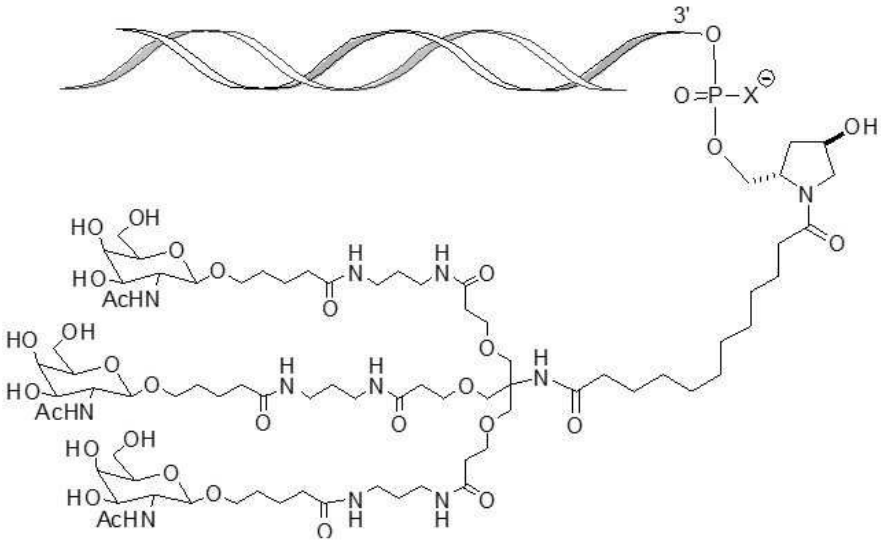
[0072] 일 구현예에서, 리간드는 1가, 2가, 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0073] 일 구현예에서, 리간드는 다음이다.



[0074]

[0075] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 다음의 개략도에 도시된 것과 같이 리간드에 접합되고,



[0076]

[0077] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0078] 일 구현예에서, X는 O이다.

[0079] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 dsRNA 제제를 함유하는 세포 및 본 발명의 임의의 dsRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0080] 본 발명의 약제학적 조성물은 비완충 용액, *예를 들어,* 식염수 또는 물 중의 dsRNA 제제를 포함할 수 있거나, 본 발명의 약제학적 조성물은 완충 용액, *예를 들어,* 아세테이트, 시트레이트, 프로라민, 카보네이트, 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 완충 용액; 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS) 중의 dsRNA 제제를 포함할 수 있다.

[0081] 일 양태에서, 본 발명은 세포 내 케토헥소키나아제(KHK) 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 세포를 본 발명의 임의의 dsRNA 또는 본 발명의 임의의 약제학적 조성물과 접촉시켜, 세포 내 KHK 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0082] 일 구현예에서, 세포는 대상체, *예를 들어,* 인간 대상체, *예를 들어,* 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 KHK-관련 장애와 같은 케토헥소키나아제(KHK)-관련 장애를 가진 대상체 내에 존재한다: 간 질환(*예를 들어,* 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어,* 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어,* 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어,* 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어,* 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망.

[0083] 일 구현예에서, 세포를 dsRNA 제제와 접촉시키는 단계는 KHK의 발현을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%만큼 억제한다.

[0084] 일 구현예에서, KHK의 발현을 억제하는 단계는 대상체의 혈청 내 KHK 단백질 수준을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%만큼 감소시킨다.

[0085] 일 양태에서, 본 발명은 케토헥소키나아제(KHK) 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 본 발명의 임의의 dsRNA 또는 본 발명의 임의의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여함으로써, KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0086] 또 다른 양태에서, 본 발명은 케토헥소키나아제(KHK) 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체에서 하나 이상의 증상을 예방하는 방법을 제공한다. 본 방법은 본 발명의 임의의 dsRNA 또는 본 발명의 임의의 약제학적 조성물의 예방학적 유효량을 대상체에게 투여함으로써, KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체에서 하나 이상의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

[0087] 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 간 질환, *예를 들어,* NAFLD 또는 NASH와 같은 지방간 질환이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 이상지질혈증, *예를 들어,* 혈청 중성지방 상승, 혈청 LDL 상승, 혈청 콜레스테롤 상승, 혈청 HDL 저하, 식후고중성지방혈증이다. 또 다른 구현예에서, KHK-관련 장애는 혈당 조절 장애, *예를 들어,* 인슐린에 대한 면역 반응으로 인한 것이 아닌 인슐린 저항성, 포도당 저항성, 제2형 당뇨병이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 심혈관 질환, *예를 들어,* 고혈압, 내피 세포 기능장애이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 질환은 신장 질환, *예를 들어,* 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환이다. 특정 구현예에서, 질환은 대사 증후군이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 지질 침착 또는 기능장애 질환, *예를 들어,* 내장 지방 침착, 지방 간, 비만이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 요산 상승 질환, *예를 들어,* 통풍, 고요산혈증이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 과도한 당 갈망과 같은 섭식 장애이다.

[0088] 특정 구현예에서, 대상체에게 dsRNA를 투여하는 것은 과당 대사의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 투여는 대상체에서 KHK, 특히 간 KHK, 특히 KHK가 상승된 대상체에서 KHK-C 수준의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 투여는 대상체에서 과당 대사의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 투여는 혈청 요산이 상승된 대상체, *예를 들어* 통풍과 연관된 혈청 요산이 상승된 대상체에서 요산, *예를 들어* 혈청 요산 수치의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 투여는 적어도 하나의 비정상적인 혈청 지질 수준을 갖는 대상체에서 혈청 지질, *예를 들어* 식후 중성지방, LDL, HDL, 또는 콜레스테롤을 포함하는 중성지방의 정상화를 유발한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 투여는 지질 침착의 정상화, *예를 들어,* 간에서의 지질 침착의 감소(*예를 들어,* NAFLD 또는 NASH의 감소), 내장 지방 침착의 감소, 체중의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 투여는 인슐린에 대한 면역 반응과 관련되지 않은 비정상적인 인슐린 반응 또는 비정상적인 포도당 반응을 갖는 대상체에서 인슐린 또는 포도당 반응의 정상화를 야기한다. 특정 구현예에서, dsRNA의 투여는 신장 기능의

개선, 또는 신장 기능의 손실률의 중단 또는 감소를 초래한다. 특정 구현예에서, dsRNA는 고혈압, 즉 혈압 상승의 감소를 야기한다.

[0089] 특정 구현예에서, 본 발명은 추가 제제를 KHK-관련 질환을 가진 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 다양한 KHK-관련 질환에 대해 당업계에 공지된 치료제가 본 발명의 RNAi 제제와 조합되어 사용된다. 이러한 치료는 아래에서 논의된다.

[0090] 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0091] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0092] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 대상체에게 피하 투여된다.

[0093] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체로부터의 시료(들)에서 KHK의 수준을 추가로 결정하는 단계를 포함한다.

[0094] 일 구현예에서, 대상체 시료(들)의 KHK의 수준은 혈액 또는 혈청 시료(들)의 KHK 단백질 수준이다.

[0095] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 요산 수치, 특히 혈청 요산 수치를 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 소변 과당 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 혈청 지질 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 인슐린 또는 포도당 민감도를 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 과당 대사의 발현 수준 또는 활성의 감소는 KHK-관련 질환이 치료되고 있거나 예방되고 있음을 나타낸다.

[0096] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 dsRNA 또는 본 발명의 임의의 약제학적 조성물 및, 선택적으로, 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0097] 본 발명은 본 발명의 임의의 dsRNA 제제의 안티센스 가닥을 포함하는 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)를 추가로 제공한다.

[0098] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 본원의 RNAi 제제 각각의 "약제학적으로 허용가능한 염"은 나트륨 염, 칼슘 염, 리튬 염, 칼륨 염, 암모늄 염, 마그네슘 염, 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 당업자는, RNAi 제제가, 선택적으로 변형된 포스포디에이터 골격의 유리산 기당 하나의 양이온 및/또는 임의의 다른 산성 변형(예를 들어, 5'-말단 포스포네이트 기)을 갖는 다중양이온 염으로서 제공될 때, 이를 이해할 것이다. 예를 들어, 길이가 "n"개 뉴클레오타이드인 올리고뉴클레오타이드는 n-1개의 선택적로 변형된 포스포디에스테르를 함유하므로, 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 올리고뉴클레오타이드가 최대 20개의 양이온(예를 들어, 20개의 나트륨 양이온)을 갖는 염으로서 제공될 수 있다. 유사하게, 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 센스 가닥 및 길이가 23개의 뉴클레오타이드인 안티센스 가닥을 갖는 RNAi 제제는 최대 42개의 양이온(예를 들어, 42개의 나트륨 양이온)을 갖는 염으로서 제공될 수 있다. RNAi 제제가 또한 5'-말단 포스페이트 또는 5'-말단 비닐포스포네이트 기를 포함하는 선행 예에서, RNAi 제제는 최대 44개의 양이온(예를 들어, 44개의 나트륨 양이온)을 갖는 염으로서 제공될 수 있다.

[0099] 본 발명은 다음의 상세한 설명 및 도면에 의해 추가로 예시된다.

도면의 간단한 설명

[0100] **도 1**은 과당의 고전적이고 대안적인 지방 생성 경로를 도시한다. 고전적 경로에서, 중성지방(TG)은 알돌라아제 B(Aldo B) 및 지방산 합성효소(FAS)를 포함하는 다수의 효소의 작용에 의한 과당 대사의 직접 산물이다. 대안적인 경로에서, 과당에서 과당-1-포스페이트(F-1-P)로의 인산화 중에 발생하는 뉴클레오타이드 전환으로부터 생성된 요산은, 크렙(Krebs) 사이클에서 아코니타아제(ACO2)의 활성 감소를 유발하는 미토콘드리아 산화 스트레스(mtROS)를 생성한다. 결과적으로, ACO2 기질인 시트레이트는 축적되어 시토졸로 방출되고, 여기서 ATP 시트레이트 리아제(ACL) 및 지방산 합성효소의 활성화를 통해 TG 합성을 위한 기질로서 작용한다. AMPD2, AMP 데아미나제 2; IMP, 이노신 모노포스페이트; PO_4, 포스페이트(문헌참조: Johnson 등(2013) *Diabetes*. 62:3307~3315).

도 2는 투여 후 29일차에 표시된 듀플렉스의 단일 3mg/kg 용량의 투여가 KHK mRNA 및 KHK 단백질의 수준에 미치는 효과를 도시하는 그래프이다. mRNA 및 단백질의 수준은 mRNA 및 단백질의 투여-전 수준에 대해 정규화된 남은 %로서 도시되어 있다.

도 3은 투여 후 50일차에 표시된 듀플렉스의 단일 3mg/kg 용량의 투여가 KHK mRNA의 수준에 미치는 효과를 도시하는 그래프이다. mRNA의 수준은 mRNA의 투여-전 수준에 대해 정규화된 남은 %로서 도시되어 있다.

도 4는 투여 후 78일차에 표시된 듀플렉스의 단일 3mg/kg 용량의 투여가 KHK mRNA의 수준에 미치는 효과를 도시하는 그래프이다. mRNA의 수준은 mRNA의 투여-전 수준에 대해 정규화된 남은 %로서 도시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0101] 본 발명은 케토헥소키나아제(KHK) 유전자의 RNA 전사체의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 제공한다. 유전자는 세포 내, *예를 들어*, 인간과 같은 대상체 내 세포에 존재할 수 있다. 이들 iRNA의 사용은 포유류에서 상응하는 유전자(KHK 유전자)의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하게 한다.

[0102] 본 발명의 iRNA는 다른 포유동물 종의 케토헥소키나아제(KHK) 오솔로그(orthologs)에 보존된 유전자의 일부를 포함하는 인간 케토헥소키나아제(KHK) 유전자를 표적으로 하도록 설계되었다. 이론에 의해 제한하고자 하는 의도 없이, 이들 iRNA에서 이전의 성질 및 특이적 표적 부위 또는 특이적 변형의 조합 또는 서브-조합은 본 발명의 iRNA에 개선된 효능, 안정성, 효능, 내구성 및 안전성을 부여하는 것으로 사료된다.

[0103] 따라서, 본 발명은 KHK 유전자의 RNA 전사체의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 사용하여, 케토헥소키나아제(KHK)-관련 장애, *예를 들어*, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후 고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망을 치료 및 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0104] 본 발명의 iRNA는 길이가 최대 약 30개 이하의 뉴클레오타이드인, *예를 들어*, 길이가 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 뉴클레오타이드인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함하며, 이 영역은 KHK 유전자의 mRNA 전사체의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다.

[0105] 특정 구현예에서, 본 발명의 이중가닥 RNAi 제제의 가닥 중 하나 또는 둘 모두는 길이가 최대가 66개의 뉴클레오타이드, *예를 들어* 길이가 36~66, 26~36, 25~36, 31~60, 22~43, 27~53개의 뉴클레오타이드이며, 적어도 19개 연속 뉴클레오타이드의 영역은 KHK 유전자의 mRNA 전사체의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다. 일부 구현예에서, 더 긴 길이의 안티센스 가닥을 갖는 이러한 iRNA 제제는, 예를 들어 길이가 20~60개 뉴클레오타이드의 제2 RNA 가닥(센스 가닥)을 포함할 수 있되, 센스 및 안티센스 가닥은 18~30개의 연속 뉴클레오타이드의 듀플렉스를 형성한다.

[0106] 본 발명의 iRNA의 사용은 포유류에서 상응하는 유전자(KHK 유전자)의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하게 한다. *시험관 내* 검정을 사용하여, 본 발명자들은 KHK 유전자를 표적으로 하는 iRNA가 강력하게 RNAi를 매개하여, KHK 유전자의 발현을 상당히 억제할 수 있음을 입증하였다. 따라서, 이들 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 KHK-관련 장애, *예를 들어*, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망을 가진 대상체를 치료하는 데 유용하다.

[0107] 따라서, 본 발명은 KHK 유전자의 RNA 전사체의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 사용하여, KHK 유전자의 발현을 억제하거나 감소시키는 것으로부터 혜택을 받을 장애, *예를 들어* 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망과 같은 KHK-관련 장애를 가진 대상체를 치료하기

위한 방법 및 병용 요법을 제공한다.

[0108] 본 발명은 또한 KHK 유전자의 발현을 억제하거나 감소시키는 것으로부터 혜택을 받을 장애, *예를 들어* 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망을 가진 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0109] 다음의 상세한 설명은 KHK 유전자의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물을 제조하고 사용하는 방법뿐만 아니라 KHK 유전자의 발현의 억제 및/또는 감소로 혜택을 받을 대상체, *예를 들어* KHK-관련 장애에 취약하거나 이를 진단받은 대상체를 치료하기 위한 조성물, 용도 및 방법 들을 개시한다.

[0110] **I.정의**

[0111] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 먼저 특정 용어를 정의한다. 또한, 파라미터의 값 또는 값의 범위가 인용될 때마다, 인용된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부로 의도된다는 점에 유의해야 한다.

[0112] 단수형 관사("a" 및 "an")는 본원에서 관사의 문법적인 대상 중 하나 또는 하나 이상(*즉*, 적어도 하나)을 지칭한다. 예로서, "일 요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소, *예를 들어*, 복수의 요소를 의미한다.

[0113] 용어 "포함하는(including)"은 문구 "~을 포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고 이와 상호교환적으로 사용된다.

[0114] 용어 "또는"은 문맥상 명백하게 달리 의미하지 않는 이상, 용어 "및/또는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고 이와 상호교환적으로 사용된다. 예를 들어, "센스 가닥 또는 안티센스 가닥"은 "센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥"으로 이해된다.

[0115] 용어 "약"은 당업계의 통상적인 허용 오차 범위 내에 있음을 의미하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, "약"은 평균으로부터 약 2 표준 편차로서 이해될 수 있다. 특정 구현예에서, 약은 ±10%를 의미한다.. 특정 구현예에서, 약은 ± 5%를 의미한다. 약이 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "약"은 일련의 수 또는 범위 내의 수 각각을 수식할 수 있는 것으로 이해한다.

[0116] 수 또는 일련의 수들 앞의 용어 "적어도", "초과", 또는 "이상"은 용어 "적어도"에 근접한 수, 및 문맥으로부터 분명해지듯이 논리적으로 포함될 수 있는 모든 후속 수 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 핵산 분자 내 뉴클레오타이드의 수는 정수이어야 한다. 예를 들어, "21개 뉴클레오타이드 핵산 분자의 적어도 19개 뉴클레오타이드"는 19, 20, 또는 21개 뉴클레오타이드가 지정된 성질을 가 짐을 의미한다. 적어도가 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "적어도"는 일련의 수 또는 범위 내의 수 각각을 수식할 수 있는 것으로 이해한다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "미만" 또는 "이하"는 문구에 근접한 값으로 이해되고, 논리적으로 더 낮은 값 또는 정수는 문맥상 논리적으로 0에 근접한 값으로 이해한다. 예를 들어, "2개 이하의 뉴클레오타이드"의 오버행을 갖는 듀플렉스는 2, 1, 또는 0개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. "이하"가 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "이하"는 일련의 또는 범위 내의 수 각각을 수식할 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 것과 같이, 범위는 상한 및 하한 모두를 포함한다.

[0118] 본원에 사용된 것과 같이, 검출 방법은 존재하는 분석물의 양이 방법의 검출 수준 미만인 결정을 포함할 수 있다.

[0119] 지정된 표적 부위와 센스 또는 안티센스 가닥에 대한 뉴클레오타이드 서열에 모순이 있는 경우, 지정된 서열이 우선된다.

[0120] 서열과 전사체 상의 그 지정된 부위 또는 다른 서열 사이에 모순이 있는 경우, 본 명세서에 인용된 뉴클레오타이드 서열이 우선된다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "KHK"와 상호교환적으로 사용되는 "케토헥소키나아제"는 과당에서 과당-1-포스페이트로의 전환을 촉매하는 효소를 암호화하는 자연적으로 발생하는 유전자를 지칭한다. 해당 유전자

의 생성물은 식이 과당을 분해하는 경로의 첫 번째 효소이다. 대안적으로, 상이한 이소형을 암호화하는 접합된(spliced) 전사 변이체가 식별되었다. 이 유전자는 프락토키나아제로도 알려져 있다.

[0122] KHK의 예시적인 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은. 예를 들어, GenBank 수탁 번호 XM_017004061.1(호모 사피엔스 KHK; 서열번호 1; 역방향 보체, 서열번호 2); NM_006488.3(호모 사피엔스 KHK; 서열번호 3; 역방향 보체, 서열번호 4); NM_000221.3(호모 사피엔스 KHK; 서열번호 5; 역방향 보체, 서열번호 6); GenBank 수탁 번호 NM_001310524.1(무스 무스쿨루스 KHK; 서열번호 7; 역방향 보체, 서열번호 8); GenBank 수탁 번호 NM_031855.3(래터스 노르베기쿠스(Rattus norvegicus) KHK; 서열번호 9; 역방향 보체, 서열번호 10); GenBank 수탁 번호 XM_005576322.2(게잡이원숭이 KHK, 서열번호 11; 역방향 보체, 서열번호 12)에서 확인할 수 있다.

[0123] KHK(케토헥소키나아제) 유전자는 염색체 2p23 상에 위치하며, 프락토키나아제로도 알려진 케토헥소키나아제를 암호화한다. KHK는 포스페이트 수용체로서 알코올을 갖는 포스포트랜스퍼라아제 효소이다. KHK는 탄수화물 키나아제의 리보키나아제 계열에 속한다(문헌참조: Trinh 등, *ACTA Cryst.*, D65: 201~211). 케토헥소키나아제의 두 가지 이소형인 KHK-A 및 KHK-C가 식별되었으며, 이는 전장 mRNA의 대안적인 접합에서 기인한다. 이들 이소형은 엑손 3a 또는 3c를 포함함으로써 상이하고, 위치 72와 115 사이 32개 아미노산에 의해 상이하다. KHK-C mRNA는 주로 간, 신장 및 소장에서 높은 수준으로 발현된다. KHK-C는 과당 결합에 대해 KHK-A보다 훨씬 더 낮은 K_m을 가지며, 그 결과 식이 과당을 인산화하는 데 매우 효과적이다. 인간 KHK-C mRNA 전사체의 서열은, 예를 들어, GenBank 수탁 번호 NM_006488.3(호모 사피엔스 KHK; 서열번호 3)에서 확인할 수 있다. 인간 KHK-A mRNA 전사체의 서열은 예를 들어 GenBank 수탁 번호 NM_000221.3; 서열번호 5에서 확인할 수 있다. 전장 인간 KHK mRNA의 서열은 GenBank 수탁 번호 GI: XM_017004061.1(서열번호 1)에 제공된다.

[0124] 본 명세서에 제공된 iRNA 제제는 하나 또는 둘 모두의 KHK 이소형을 침묵시킬 수 있다.

[0125] KHK mRNA 서열의 추가적인 예가 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, *예를 들어* GenBank, UniProt, OMIM 및 마카카(Macaca) 게놈 프로젝트 웹사이트를 통해 쉽게 이용 가능하다.

[0126] KHK에 대한 추가 정보는 예를 들어, www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=khk에서 확인할 수 있다.

[0127] 전술한 GenBank 수탁 번호 및 유전자 데이터베이스 번호 각각의 전문은 본 출원을 제출한 날짜를 기준으로 본원에 참조로서 통합된다.

[0128] 본 명세서에서 사용된 용어 KHK는 SNP 데이터베이스에 제공된 변이체를 포함하는 KHK 유전자의 변이 또한 지칭한다. KHK 유전자 내 수많은 서열 변이가 확인되었고, 예를 들어, NCBI dbSNP 및 UniProt에서 확인할 수 있다(*예를 들어*, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=KHK를 참조하며, 이의 전문이 본 출원을 제출한 날짜를 기준으로 본원에 참조로서 통합된다).

[0129] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "표적 서열"은 일차 전사 생성물의 RNA 처리 생성물인 mRNA를 포함하는 KHK 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 연속 부분을 지칭한다. 서열의 표적 부분은 KHK 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열 부분에서 또는 그 부분 근처에서 iRNA-지시 절단을 위한 기질로 작용하기에 적어도 충분히 길 것이다. 일 구현예에서, 표적 서열은 KHK의 단백질 코딩 영역 내에 존재한다.

[0130] 표적 서열은 길이가 약 19~36개의 뉴클레오타이드, *예를 들어,* 길이가 약 19~30개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 길이가 약 19~30개의 뉴클레오타이드, 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 표적 서열은 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드, 선택적으로 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이 또한 본 개시내용의 일부로 고려된다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 지칭된 서열에 의해 기술된 뉴클레오타이드 쇄를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0132] "G," "C," "A," "T," 및 "U"는 일반적으로 염기로서 각각 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드를 각각 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드"는 또한 하기에 추가로 상세히 설명되는 것과 같이 변형 뉴클레오타이드, 또는 대용 대체 모이어티(*예를 들어*, 표 1 참조)를 지칭할 수 있음이 이해될 것이다. 통상의 기술자는 구아닌, 시토신, 아데닌, 및 우라실이 이러한 대체 모이어티를 보유하는 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기쌍 형성 특성을 실질적으로 변경하지 않고 다

른 모이어티로 대체될 수 있음을 잘 알고 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 이노신을 그 염기로 포함하는 뉴클레오타이드는 아데닌, 시토신, 또는 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성할 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌, 또는 아데닌을 함유하는 뉴클레오타이드는 발명에서 특징화된 dsRNA의 뉴클레오타이드 서열에서, 예를 들어 이노신을 함유하는 뉴클레오타이드에 의해 대체될 수 있다. 또 다른 예에서, 올리고뉴클레오타이드 어느 곳의 아데닌 및 시토신은 각각 구아닌 및 우라실과 대체되어 표적 mRNA와 G-U 워블 염기쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 함유하는 서열은 본 발명에서 특징화된 조성물 및 방법에 적합하다.

[0133] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "iRNA", "RNAi 제제", "iRNA 제제", "RNA 간섭 제제"는 본 명세서에서 정의된 것과 같은 RNA를 함유하고, RNA-유도 침묵 복합체(RISC) 경로를 통한 RNA 전사체의 표적화된 절단을 매개하는 제제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 알려진 프로세스를 통해 mRNA의 서열 특이적 분해를 지시한다. iRNA는 세포, *예를 들어*, 포유동물 대상체와 같은 대상체 내 세포에서 KHK 유전자의 발현을 조절, *예를 들어*, 억제한다.

[0134] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, *예를 들어*, KHK 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 얽매이고자 하는 것 없이 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이서(Dicer)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해되는 것으로 사료된다(문헌참조: Sharp 등(2001) *Genes Dev.* 15:485). 리보뉴클레아제 III형 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개의 염기 3' 오버행을 갖는 19~23개 염기쌍의 짧은 간섭 dsRNA로 가공한다(문헌참조: Bernstein, 등(2001) *Nature* 409:363). 이어서 siRNA는 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 푸는 RNA-유도 침묵 복합체(RISC) 내로 혼입되어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 유도할 수 있도록 한다(문헌참조: Nykanen, 등(2001) *Cell* 107:309). 적절한 표적 mRNA에 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵을 유도한다(문헌참조: Elbashir, 등(2001) *Genes Dev.* 15:188). 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 생성되고 RISC 복합체의 형성을 촉진하여 표적 유전자, 즉, KHK 유전자의 침묵에 영향을 미치는 단일 가닥 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, 용어 "siRNA"는 또한 전술한 것과 같은 iRNA를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0135] 특정 구현예에서, RNAi 제제는 표적 mRNA를 억제하기 위해 세포 또는 유기체 내로 도입되는 단일 가닥 siRNA(ssRNAi)일 수 있다. 단일 가닥 RNAi 제제는 RISC 엔도뉴클레아제인 아르고너트(Argonaute) 2에 결합하여 표적 mRNA를 절단한다. 단일-가닥 siRNA는 일반적으로 15~30개의 뉴클레오타이드이며 화학적으로 변형된다. 단일-가닥 siRNA의 설계 및 시험은 미국 특허번호 제8,101,348호 및 문헌[Lima 등(2012) *Cell* 150:883~894]에 기재되어 있으며, 이의 각각의 전문은 본원에 참조로서 통합된다. 본 명세서에서 기술된 임의의 안티센스 뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에서 기술된 것과 같거나 문헌[Lima 등(2012) *Cell* 150:883~894]에 기술된 방법에 의해 화학적으로 변형된 것과 같은 단일-가닥 siRNA로서 사용될 수 있다.

[0136] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물, 용도, 및 방법에 사용하기 위한 "iRNA"는 이중 가닥 RNA이고, 본 명세서에서 "이중 가닥 RNA 제제", "이중 가닥 RNA(dsRNA) 분자", "dsRNA 제제" 또는 "dsRNA"로 지칭된다. 용어 "dsRNA"는 2개의 역평행하며 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는 리보핵산 분자의 복합체를 지칭하고, 표적 RNA, 즉, KHK 유전자에 대해 "센스" 및 "안티센스" 배향을 갖는 것으로 지칭된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 이중 가닥 RNA(dsRNA)는 본 명세서에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 전사후 유전자-침묵 기전을 통해 표적 RNA, *예를 들어* mRNA의 분해를 촉발한다.

[0137] 일반적으로, dsRNA 분자의 각 가닥의 뉴클레오타이드 대부분은 리보뉴클레오타이드지만, 본 명세서에서 상세히 기술된 것과 같이, 각각 또는 양 가닥은 또한 하나 이상의 비-리보뉴클레오타이드, *예를 들어*, 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 변형 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 것과 같은 "iRNA"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있고; iRNA는 다수의 뉴클레오타이드에서 실질적인 변형을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "변형 뉴클레오타이드"는, 독립적으로, 변형 당 모이어티, 변형 뉴클레오타이드 간 결합, 또는 변형 뉴클레오염기, 또는 이의 임의의 조합을 갖는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 따라서, 용어 변형 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 간 결합, 당 모이어티 또는 뉴클레오염기에 대한, *예를 들어* 작용기 또는 원자의 치환, 추가 또는 제거를 포괄한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 변형은 본 명세서에서 개시되거나 당업계에 공지된 모든 유형의 변형을 포함한다. siRNA 유형의 분자에 사용된 것과 같은 임의의 이러한 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위해 "iRNA" 또는 "RNAi 제제"에 의해 포괄된다.

[0138] 본 개시내용의 특정 구현예에서, RNAi 제제 내에 존재하는 경우, 데옥시-뉴클레오타이드의 포함은 변형 뉴클레

오타이드를 구성하는 것으로 간주될 수 있다.

[0139] 듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통해 바람직한 표적 RNA의 특이적 분해를 허용하는 임의의 길이일 수 있고, 길이가 약 19 내지 36개의 염기쌍, *예를 들어* 길이가 약 19~30개의 염기쌍, 예를 들어 길이가 약 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36개의 염기쌍, 예컨대 길이가 약 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 염기쌍 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, 듀플렉스 영역은 길이가 19~21개의 염기쌍, *예를 들어*, 길이가 21개의 염기쌍이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이는 또한 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0140] 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥은 하나의 더 큰 RNA 분자의 상이한 부분일 수 있거나 이들은 별도의 RNA 분자일 수 있다. 2개의 가닥이 하나의 더 큰 분자의 일부이고, 따라서 듀플렉스 구조를 형성하는 한 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 연속적인 뉴클레오타이드 쇄로 결합되어 있는 경우, 연결 RNA 쇄는 "헤어핀 루프"로서 지칭된다. 헤어핀 루프는 적어도 하나의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 23개 이상의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 10개 이하의 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 8개 이하의 쌍을 형성하지 않는 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 4~10개의 쌍을 형성하지 않는 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 4~8개의 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0141] dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 별개의 RNA 분자로 구성되는 경우, 이들 분자는 그럴 필요는 없지만 공유 연결될 수 있다. 2개의 가닥이 듀플렉스 구조를 형성하는 한 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 연속적인 뉴클레오타이드 쇄 이외의 수단에 의해 공유적으로 연결되어 있는 경우, 연결 구조는 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥은 동일하거나 상이한 수의 뉴클레오타이드를 가질 수 있다. 염기쌍의 최대 수는 dsRNA의 최단 가닥에서 듀플렉스 내에 존재하는 임의의 오버행을 제외한 뉴클레오타이드의 수이다. 듀플렉스 구조 이외에, RNAi는 하나 이상의 뉴클레오타이드 오버행을 포함할 수 있다. RNAi 제제의 일 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다. 다른 구현예에서, RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개 뉴클레오타이드의 5' 오버행을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개 뉴클레오타이드, *예를 들어,* 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 뉴클레오타이드의 5' 오버행을 포함한다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제의 하나의 가닥의 3' 및 5' 말단 둘 모두는 1개 이상의 뉴클레오타이드의 오버행을 포함한다.

[0142] 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA 제제는 dsRNA이며, 이의 각각의 가닥은 표적 RNA 서열, *예를 들어*, KHK 유전자와 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지향하는 19~23개의 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0143] 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 표적 RNA 서열, *예를 들어*, KHK 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지향하는 24~30개의 뉴클레오타이드의 dsRNA이다.

[0144] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "뉴클레오타이드 오버행"은 이중 가닥 iRNA의 듀플렉스 구조로부터 돌출된 적어도 하나의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들어, dsRNA의 한 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 넘어 확장되거나 그 반대인 경우, 뉴클레오타이드 오버행이 존재한다. dsRNA는 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 오버행을 포함할 수 있고; 대안적으로, 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오타이드, 적어도 3개의 뉴클레오타이드, 적어도 4개의 뉴클레오타이드, 적어도 5개의 뉴클레오타이드 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 데옥시뉴클레오타이드/뉴클레오사이드를 포함하는 뉴클레오타이드/뉴클레오사이드 유사체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 이들의 임의의 조합 상에 있을 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-말단, 3'-말단 또는 양쪽 말단 상에 존재할 수 있다.

[0145] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개의 뉴클레오타이드, *예를 들어,* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개의 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 오버행에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 티오포스페이트로 대체된다.

[0146] 특정 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개의 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 0~3, 1~3, 2~4, 2~5, 4~10, 5~10 *예를 들어*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 오버행에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 티오포스페이트로 대체된다.

[0147] 특정 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개의 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 특정 구현예에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥, 또는 둘 모두 상의 오버행은 10개의 뉴클레오타이드보다 더 긴, *예를 들어*, 길이가 1~30개의 뉴클레오타이드, 2~30개의 뉴클레오타이드, 10~30개의 뉴클레오타이드, 10~25개의 뉴클레오타이드, 10~20개의 뉴클레오타이드, 또는 10~15개의 뉴클레오타이드보다 길게 연장된 길이를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 센스 가닥 상에 있다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 센스 가닥의 3' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 센스 가닥의 5' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 안티센스 가닥 상에 있다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 안티센스 가닥의 3' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 듀플렉스의 안티센스 가닥의 5' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 티오포스페이트로 대체된다. 특정 구현예에서, 오버행은 오버행이 생리학적 조건 하에서 안정한 헤어핀 구조를 형성할 수 있도록 자체 상보적인 부분을 포함한다.

[0148] "둔화(blunt)" 또는 "둔화 말단(blunt end)"은 이중 가닥 RNA 제제의 그 말단에 짝을 형성하지 않는 뉴클레오타이드가 없음을, 즉, 뉴클레오타이드 오"뵉斂* 없음을 의미한다. "둔화 말단" 이중 가닥 RNA 제제는 그 전체 길이에 걸쳐 이중 가닥인데, 즉, 분자의 양 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 없다. 본 발명의 RNAi 제제는 하나의 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 없거나(즉, 하나의 오버행 및 하나의 둔화 말단을 갖는 제제) 어느 한 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 없는 RNAi 제제를 포함한다. 가장 흔하게, 그러한 분자는 그 전체 길이에 걸쳐 이중 가닥일 것이다.

[0149] 용어 "안티센스 가닥" 또는 "가이드 가닥"은 iRNA, *예를 들어*, dsRNA의 가닥을 지칭하며, 이는 표적 서열, *예를 들어*, KHK mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함한다.

[0150] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "상보성 영역"은 표적 서열과 같은 서열, *예를 들어*, 본 명세서에 정의된 것과 같은 KHK 뉴클레오타이드 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지 않은 경우, 미스매치는 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일반적으로 가장 허용되는 미스매치는 말단 영역, *예를 들어*, iRNA의 5'-말단 또는 3'-말단의 5, 4, 또는 3개 뉴클레오타이드 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNA 제제는 안티센스 가닥 내에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제의 안티센스 가닥은 표적 mRNA와의 4개 이하 미스매치를 포함하는데, *예를 들어*, 안티센스 가닥은 표적 mRNA와의 4, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제의 안티센스 가닥은 센스 가닥과의 4개 이하 미스매치를 포함하는데, *예를 들어*, 안티센스 가닥은 센스 가닥과의 4, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제는 센스 가닥 내에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제의 센스 가닥은 안티센스 가닥과의 4개 이하 미스매치를 포함하는데, *예를 들어*, 센스 가닥은 안티센스 가닥과의 4, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오타이드 미스매치는, 예를 들어, iRNA의 3'-말단으로부터 5, 4, 3개 뉴클레오타이드 내에 있다. 또 다른 구현예에서, 뉴클레오타이드 미스매치는, 예를 들어, iRNA 제제의 3'-말단 뉴클레오타이드 내에 있다. 일부 구현예에서, 미스매치(들)는 씨드 영역 내에 있지 않다.

[0151] 따라서, 본원에 기술된 RNAi 제제는 표적 서열에 대해 하나 이상의 미스매치를 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기술된 RNAi 제제는 3개 이하의 미스매치(즉, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치)를 함유한다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 RNAi 제제는 2개 이하의 미스매치를 함유한다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 RNAi 제제는 1개 이하의 미스매치를 함유한다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 RNAi 제제는 0개의 미스매치를 함유한다. 특정 구현예에서, RNAi 제제의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대해 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치는 선택적으로 상보성 영역의 5'-말단 또는 3'-말단으로부터 마지막 5개 뉴클레오타이드 내에 존재하는 것으로 제한될 수 있다. 예를 들어, 그러한 구현예에서, 23개 뉴클레오타이드 RNAi 제재의 경우, KHK 유전자의 영역에 상보적인 가닥은 일반적으로 중앙 13개 뉴클레오타이드 내에 임의의 미스매치를 함유하지 않는다. 본 명세서에 기술된 방법 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여, 표적 서열에 대해 미스매치를 함유하는 RNAi 제제가 KHK 유전자의

발현을 억제하는 데 효과적인지를 결정할 수 있다. KHK 유전자의 발현을 억제하는 데 있어서 미스매치를 갖는 RNAi 제제의 효능을 고려하는 것이 중요하며, KHK 유전자 내 특정 상보성 영역이 집단 내 다형성 서열 변화를 갖는 것으로 공지된 경우 특히 그러하다.

[0152] 본 명세서에서 사용된 용어 "센스 가닥" 또는 "패신저 가닥"은 용어가 본 명세서에서 정의된 것과 같은 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 지칭한다.

[0153] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형되는"은 대부분 변형되지만 전부 변형되지는 않으며, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 미변형 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0154] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "절단 영역"은 절단 부위에 바로 인접하여 위치하는 영역을 지칭한다. 절단 부위는 절단이 일어나는 표적 상의 부위이다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단 상에 있고 이에 바로 인접한 3개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단 상에 있고 이에 바로 인접한 2개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 부위는 구체적으로 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 10 및 11에 의해 결합되는 부위에서 발생하며, 절단 영역은 뉴클레오타이드 11, 12 및 13을 포함한다.

[0155] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "상보적"은 제2 뉴클레오타이드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 설명하는 데 사용될 때, 당업자에 의해 이해될 수 있는 것과 같이, 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 특정한 조건 하에서 듀플렉스 구조를 혼성화하고 형성하는 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어, 엄격한 조건일 수 있으며, 여기서 엄격한 조건은 다음을 포함할 수 있다: 400mM NaCl, 40mM PIPES pH 6.4, 1mM EDTA, 세척 후 12~16시간 동안 50° C 또는 70° C(문헌참조: *예를 들어*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Sambrook, *등*(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). 이러한 조건은, 예를 들어, "엄격한 조건"일 수 있으며, 여기서 엄격한 조건은 다음을 포함할 수 있다: 400 mM NaCl, 40mM PIPES pH 6.4, 1mM EDTA, 세척 후 12~16시간 동안 50° C 또는 70° C(문헌참조: *예를 들어*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *등*(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). 유기체 내에서 접할 수 있는 생리학적으로 관련된 조건과 같은 다른 조건들이 적용될 수 있다. 당업자는 혼성화된 뉴클레오타이드의 궁극적인 적용에 따라 2개 서열의 상보성 시험에 가장 적합한 조건들의 세트를 결정할 수 있을 것이다.

[0156] iRNA 내의, *예를 들어*, 본 명세서에서 기술된 것과 같은 dsRNA 내의 상보적인 서열은 하나 또는 둘 모두의 뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 염기쌍 형성을 포함한다. 그러한 서열은 본 명세서에서 서로에 대해 "완전히 상보적"인 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본 명세서에서 제2 서열과 관련하여 "실질적으로 상보적"인 것으로 언급되는 경우, 2개의 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 이들은 최대 30개 염기쌍의 듀플렉스에 대하여 혼성화 시, 하나 이상, 그러나 일반적으로 5, 4, 3 또는 2개 이하의 미스매칭된 염기쌍을 형성할 수 있는 한편, 이들의 궁극적인 적용, *예를 들어*, 시험관내 또는 생체내 유전자 발현의 억제와 가장 관련된 조건 하에서 혼성화하는 능력은 유지한다. 그러나, 혼성화 시, 2개의 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상의 단일 가닥 오버행을 형성하도록 설계된 경우, 그러한 오버행은 상보성 결정과 관련하여 미스매치로서 간주되지 않는다. 예를 들어, 길이가 21개 뉴클레오타이드인 하나의 올리고뉴클레오타이드 및 길이가 23개 뉴클레오타이드인 또 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하되, 보다 긴 올리고뉴클레오타이드가 보다 짧은 올리고뉴클레오타이드에 완전히 상보적인 21개 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 dsRNA는 본 명세서에서 기술된 목적을 위해 "완전히 상보적"인 것으로 여전히 언급될 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 것과 같은 "상보적" 서열은 또한 혼성화하는 이들의 능력과 관련하여 위의 요건이 충족되는 한, 비-왓슨-클릭(non-Watson-Crick) 염기쌍 또는 비-천연 및 변형된 뉴클레오타이드로부터 형성된 염기쌍을 포함하거나 이들로부터 전적으로 형성될 수 있다. 그러한 비-왓슨-클릭 염기쌍은 G:U 워블(Wobble) 또는 후그슈타인(Hoogsteen) 염기쌍 형성을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0158] 이들의 사용과 관련된 문맥으로부터 이해되는 것과 같이, 본 명세서의 용어 "상보적인", "완전한 상보적인", 및 "실질적으로 상보적인"은 dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 2개의 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 이중 가닥 RNA 제제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭과 관련해 사용될 수 있다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적"인 폴리뉴클레오타이드는 관심 mRNA(*예를 들어*, KHK 유전자를 암호화하는 mRNA)의 연속 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 서열이 KHK 유전자를 암호화하는 mRNA의 비-중단 부분에 실질적으로 상보적인 경우 KHK mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.

[0160] 따라서, 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열에 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 또는 11 중 임의의 하나의 뉴클레오타이드 서열의 등가 영역, 또는 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 또는 11 중 임의의 하나의 단편에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0161] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열의 단편에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 서열번호 1의 뉴클레오타이드 120~162; 164~188; 181~207; 193~217; 209~231; 283~306; 508~546; 568~603; 596~632; 640~674; 746~806; 806~835; 917~942; 936~084; 1016~1041; 1100~1123; 1149~1175; 1160~1193; 1205~1229; 1252~1283; 1334~1356; 1407~1429; 1472~1497; 1506~1533; 1539~1561; 1704~1727; 1747~1787; 1850~1873; 1936~1964; 1960~1990; 2015~2048; 2060~2095; 2090~2118; 2124~2160; 2181~2200; 2221~2262의 군으로부터 선택된 서열번호 1의 단편에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0162] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열의 단편에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 서열번호 1의 뉴클레오타이드 517~539; 521~543; 524~546; 517~546; 581~603; 610~632; 747~769; 749~771; 752~774; 755~777; 757~779; 758~780; 764~786; 776~798; 781~803; 747~803; 920~942; 941~963; 944~966; 950~972; 962~984; 920~984; 1149~1171; 1161~1183; 1165~1187; 1171~1193; 1149~1193; 1205~1227; 1206~1228; 1205~1228; 1334~1356; 1472~1494; 1475~1497; 1472~1497의 군으로부터 선택된 서열번호 1의 단편에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열의 단편에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 서열번호 1의 뉴클레오타이드 517~539; 524~546; 517~546; 753~775; 757~779; 753~779; 764~786; 767~789; 768~790; 769~791; 764~791; 773~795; 781~803; 773~803; 753~803; 808~830; 937~959; 941~963; 944~966; 941~966; 948~970; 950~972; 948~972; 1160~1182; 1161~1183; 1160~1183; 및 1207~1229의 군으로부터 선택된 서열번호 1의 단편에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열의 단편에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 서열번호 1의 뉴클레오타이드 495~517, 492~517, 500~529, 514~551, 517~539, 524~546, 517~548, 614~643, 625~647, 625~660, 642~664, 642~672, 753~811, 754~780, 762~791, 764~786, 772~800, 781~803, 805~827, 808~830, 809~831, 792~838, 931~982, 944~966, 947~969, 948~970, 948~982, 1011~1035, 1021~1043, 1019~1050, 1063~1091, 1150~1192, 1152~1176, 1160~1192, 1160~1182, 1162~1184, 1198~1230, 1198~1221, 및 1202~1230의 군으로부터 선택된 서열번호 1의 단편에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0165] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열의 단편에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 서열번호 1의 뉴클레오타이드 495~517, 492~517, 500~529, 514~551, 517~539, 524~546, 517~548, 614~643, 625~647, 625~660, 642~664, 642~672, 753~811, 754~780, 762~791, 764~786, 772~800, 781~803, 805~827, 808~830, 809~831, 792~838, 931~982, 944~966, 947~969, 948~970, 948~982, 1011~1035, 1021~1043, 1019~1050, 1063~1091, 1150~1192, 1152~1176, 1160~1192, 1160~1182, 1162~1184, 1198~1230, 1198~1221, 및 1202~1230의 군으로부터 선택된 서열번호 1의 단편에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0166] 다른 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 KHK 서열에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 임의의 하나의 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나, 또는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 임의의 하나의 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나의 단편에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0167] 일 구현예에서, 본 개시내용의 RNAi 제제는 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 실질적으로 상보적이며 결국 표적 KHK 서열과 동일한 센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥 폴리뉴클레오타이드는 그의 전체 길이에 걸쳐 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 또는 12의 뉴클레오타이드 서열의 등가 영역, 또는 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 또는 12 중 임의의 하나의 단편에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0168] 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 실질적으로 상보적이며 결국 표적 KHK 서열에 상보적인 센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥 폴리뉴클레오타이드는 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 임의의 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나, 또는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 임의의 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나의 단편에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0169] 특정 구현예에서, 센스 및 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-1613400; AD-1613243; AD-1290757.3; AD-1290878.3; AD-1290969.3; AD-1423317.2; AD-1423327.2; AD-1423336.2; AD-1290599.3; AD-1523172.1; AD-1290837.3; AD-1523173.1; AD-1290884.3; AD-1523174.1; AD-1290959.3; AD-1523175.1; AD-1423311.2; AD-1423324.2; AD-1523176.1; AD-1423329.2; AD-1423333.2; AD-1423330.2; AD-1523177.1; AD-1290885.3; AD-1523178.1; AD-1423334.2; AD-1523179.1; AD-1523180.1; AD-1290539.3; 및 AD-1523181.1 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0170] 일반적으로, "iRNA"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 이러한 변형은 본 명세서에서 개시되거나 당업계에 공지된 모든 유형의 변형을 포함할 수 있다. dsRNA 분자에 사용된 것과 같은 임의의 이러한 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위해 "iRNA"에 의해 포괄된다.

[0171] 본 개시내용의 특정 구현예에서, RNAi 제제 내에 존재하는 경우, 데옥시-뉴클레오타이드의 포함은 변형 뉴클레오타이드를 구성하는 것으로 간주될 수 있다.

[0172] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용하기 위한 제제는 안티센스 억제 메커니즘을 *통해* 표적 mRNA를 억제하는 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드 분자이다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 상보적이다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 mRNA에 대한 염기쌍 형성 및 번역 기계를 물리적으로 방해함으로써 화학량론적 방식으로 번역을 억제할 수 있으며, 문헌[Dias, N. *등*(2002) *Mol Cancer Ther* 1:347~355]을 참조한다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드 분자는 길이가 약 14 내지 약 30개의 뉴클레오타이드일 수 있고, 표적 서열에 상보적인 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드 분자는 본 명세서에 기술된 안티센스 서열 중 임의의 하나로부터 적어도 약 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속 뉴클레오타이드인 서열을 포함할 수 있다.

[0173] 본 명세서에서 사용된 dsRNA와 같은 "iRNA와 세포의 접촉"이라는 문구는 임의의 가능한 수단에 의해 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. iRNA와 세포의 접촉은 iRNA와 *시험관내* 세포를 접촉시키는 것 또는 iRNA와 *생체내* 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 접촉은 직접적으로 또는 간접적으로 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, iRNA는 방법을 수행하는 개체에 의해 세포와 물리적 접촉에 놓일 수 있거나, 대안적으로, iRNA는 후속적으로 세포와 접촉하도록 허용하거나 이를 야기하는 상황에 놓일 수 있다.

[0174] *시험관내* 세포와의 접촉은, 예를 들어, 세포를 iRNA와 항온처리함으로써 수행될 수 있다. *생체내* 세포와의 접촉은, 예를 들어, iRNA를 세포가 위치한 조직 내로 또는 이의 부근에 주사하여, 또는 iRNA를 또 다른 영역, *예를 들어*, 혈류 또는 피하 공간 내로 주사하여 접촉될 세포가 위치한 조직에 제제가 후속적으로 도달하도록함으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, iRNA는 iRNA를 관심 부위, *예를 들어*, 간으로 지시하는 리간드, *예를 들어*, GalNAc을 함유하거나 이에 결합될 수 있다. *시험관내* 및 *생체내* 접촉 방법의 조합 또한 가능하다. 예를 들어, 세포는 iRNA와 *시험관내* 접촉될 수 있고, 후속적으로 대상체 내로 이식될 수도 있다.

[0175] 특정 구현예에서, iRNA와 세포의 접촉은 세포 내로의 취득(uptake) 또는 흡수(absorption)를 촉진하거나 초래함으로써 "iRNA를 세포 내로 도입" 또는 "전달하는 것"을 포함한다. iRNA의 흡수 또는 취득은 비보조 확산 또는

활성 세포 과정을 통해, 또는 보조제 또는 장치에 의해 일어날 수 있다. iRNA를 세포 내로 도입시키는 것은 *시험관내* 또는 *생체내*일 수 있다. 예를 들어, *생체내* 도입을 위해, iRNA는 조직 부위 내로 주사되거나 전신 투여될 수 있다. 세포 내로의 *시험관내* 도입은 전기천공 및 지질감염과 같은 당업계에 공지된 방법을 포함한다. 추가의 접근법은 하기 본원에 기술되어 있거나 당업계에 공지되어 있다.

[0176] 용어 "지질 나노입자" 또는 "LNP"는 핵산 분자, *예를 들어*, iRNA 또는 iRNA가 전사되는 플라스미드와 같은 약제학적 활성 분자를 캡슐화하는 지질 층을 포함하는 소포이다. LNP는, 예를 들어, 미국 특허번호 제6,858,225호, 제6,815,432호, 제8,158,601호, 및 제8,058,069호에 기술되어 있으며, 이의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0177] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "대상체"는 영장류(예컨대, 인간, 비-인간 영장류, *예를 들어*, 원숭이 및 침팬지), 비-영장류(예컨대, 소, 돼지, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니피그, 고양이, 개, 랫트 또는 마우스)를 포함하는 포유동물, 또는 내인성 또는 이종성으로 표적 유전자를 발현하는 조류와 같은 동물이다. 일 구현예에서, 대상체는 인간, 예컨대 본명세서에서 기술된 KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애를 치료받거나 평가받는 사람, KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애의 위험이 있는 사람; KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애를 가진 사람; 또는 KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애를 치료받는 사람이다. 일부 구현예에서, 대상체는 여성인 인간이다. 다른 구현예에서, 대상체는 남성인 인간이다. 일 구현예에서, 대상체는 성인 대상체이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 소아 대상체이다.

[0178] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 유익하거나 바람직한 결과, 예컨대 대상체에서 KHK-관련 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소시키는 것을 지칭한다. 치료는 또한 원하지 않는 KHK 발현과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상의 감소; 원하지 않는 KHK 활성화 또는 안정화 정도의 감소; 원하지 않는 KHK 활성화 또는 안정화의 완화 또는 일시적 억제를 포함한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 때 예상되는 생존률과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 대상체에서 KHK 수준 또는 질환 마커 또는 증상의 맥락에서 용어 "낮추다"는 이러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 지칭한다. 감소는 예를 들어, 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상일 수 있다. 특정 구현예에서, 감소는 적어도 20%이다. 특정 구현예에서, 감소는 질환 마커, *예를 들어*, 단백질 또는 유전자 발현 수준에서의 적어도 50%이다. 대상체의 KHK 수준의 문맥에서 "낮추다"는 그러한 장애가 없는 개체에 대한 정상 범위 내에 있는 것으로서 허용되는 수준으로의 감소이다. 특정 구현예에서, "낮추다"는 질환을 앓고 있는 대상체에 대한 마커 또는 증상의 수준과 개체에 대한 정상 범위 내에서 허용되는 수준 사이 차이의 감소, *예를 들어* 비만인 개체와 정상 범위 내에서 허용되는 체중을 갖는 개체 사이 체중의 감소의 수준이다.

[0179] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 질환, 장애 또는 이의 병태와 관련하여 사용될 때, "예방" 또는 "예방하는"은 KHK 유전자 발현의 감소에 의해 치료되거나 개선될 수 있으며, 이는 대상체가 이러한 질환, 장애 또는 병태와 관련된 증상, *예를 들어*, 원치 않거나 과도한 KHK 발현 및/또는 활성의 증상, *예를 들어*, 과당 대상 증가, 요산 및 지질 수준 증가를 발생시킬 가능성의 감소를 지칭한다. 메커니즘에 구속되지 않고, KHK에 의해 과당-1-포스페이트를 형성하기 위해 촉매되는 과당 인산화는 피드백 억제에 의해 조절되지 않는 것으로 알려져 있으며, 이는 ATP 및 세포내 포스페이트의 고갈을 초래할 수 있고, AMP 수준을 증가시켜, 요산의 생성을 초래한다. 또한, 과당-1-포스페이트는 구연산 사이클 내로 공급되어 아세틸 Co-A 자극 지방산 합성의 생성을 증가시키는 글리세르알데히드로 대사된다. 요산 및 지방산 합성의 상승과 관련된 질환 및 병태는 다음을 포함한다: *예를 들어*, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함하는 지방간염), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린에 대한 면역 반응과 관련이 없는 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피 세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지질 침착 질환 또는 기능장애(*예를 들어*, 지방세포 기능장애, 내장 지방 침착, 비만), 요산 상승 질환(*예를 들어*, 고요산혈증, 통풍), 및 과도한 당 갈망과 같은 섭식 장애. 질환, 장애 또는 병태 발병의 실패, 또는 이러한 질환, 장애 또는 병태와 관련된 증상 또는 동반질환의 발병의 (*예를 들어*, 임상적으로 허용되는 스케일에서 적어도 약 10%) 감소 또는 수일, 수주, 수개월, 또는 수년 지연된 징후 또는 증상의 발현 또는 질환 진행이 효과적인 예방으로 간주된다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 " 케토헥소키나아제(KHK)-관련 질환" 또는 "KHK-관련 질환"은 KHK 유전자 발현 또는 KHK 단백질 생성에 의해 야기되거나 이와 연관된 질환 또는 장애이다. 용어 "KHK-관련 질환"은 KHK 유전자 발현, 복제, 또는 단백질 활성의 감소로 혜택을 받을 질환, 장애 또는 병태를 포함한다. KHK-관련 질환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 예를 들어, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함하는 지방간염), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방

혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린에 대한 면역 반응과 관련이 없는 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피 세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지질 침착 질환 또는 기능장애(*예를 들어*, 지방세포 기능장애, 내장 지방 침착, 비만), 요산 상승 질환(*예를 들어*, 고요산혈증, 통풍), 및 과도한 당 갈망과 같은 섭식 장애.

[0181] 특정 구현예에서, KHK-관련 질환은 요산 상승과 관련된다(*예를 들어*, 고요산혈증, 통풍).

[0182] 특정 구현예에서, KHK-관련 질환은 지질 수준 상승과 관련된다(*예를 들어*, 지방간, 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함하는 지방간염, 이상지질혈증).

[0183] 본 명세서에서 사용되는 "치료학적 유효량"은 KHK-관련 질환을 앓는 대상체에 투여되었을 때, (*예를 들어*, 기존 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 감소, 완화 또는 유지함으로써) 질환의 치료를 수행하기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 의도된다. "치료학적 유효량"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방식, 질환 및 그 중증도 및 치료 받을 대상체의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 경우에 따라 선행 또는 병용 치료의 유형, 및 기타 개별 특성에 따라 달라질 수 있다.

[0184] 본 명세서에서 사용되는 "예방학적 유효량"은 KHK-관련 장애를 가진 대상체에 투여되었을 때, 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 예방하거나 완화시키기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 질환의 완화는 질환 과정을 서행시키거나 후기 발병 질환의 중증도를 감소시킴을 포함한다. "예방학적 유효량"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방식, 질환 위험 정도, 및 치료 받을 대상체의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 경우에 따라 선행 또는 병용 치료의 유형, 및 기타 개별 특성에 따라 달라질 수 있다.

[0185] "치료학적-유효량" 또는 "예방학적 유효량"은 또한 합리적인 이득/위험 비율로 임의의 치료에 적용가능한 일부 원하는 효과를 생성하는 RNAi 제제의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 iRNA는 그러한 치료에 적용가능한 합리적인 이득/위험 비율을 생성하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0186] 문구 "약제학적으로 허용가능한"은 본 명세서에서 건전한 의학학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 대상체 및 동물 대상체의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하며, 합리적인 이득/위험 비율에 상응하는 화합물(염을 포함), 물질, 조성물, 또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.

[0187] 본 명세서에서 사용되는 문구 "약제학적으로-허용 가능한 캐리어"는 대상 화합물을 하나의 기관 또는 신체의 한 부분에서 또 다른 기관 또는 신체의 다른 부분으로 전달하거나 운반하는 데 관여하는, 약제학적으로-허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제(*예를 들어*, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 캐리어는 제형의 다른 성분과 호환성일 수 있고 치료 받는 대상체에게 해를 끼치지 않는다는 점에서 "허용가능"해야만 한다. 이러한 캐리어는 당업계에 공지되어 있다. 약제학적으로 허용가능한 캐리어는 주사에 의한 투여를 위한 캐리어를 포함한다.

[0188] 대상체 내 KHK 유전자 발현 또는 KHK 단백질 생성의 수준 또는 질환 마커 또는 증상과 관련하여 용어 "낮추다"는 그러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 지칭한다. 감소는, 예를 들어, 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%, 또는 검출 방법의 검출 수준 미만일 수 있다. 특정 구현예에서, 표적의 발현은 정규화되는데, 즉, 그러한 장애가 없는 개체에 대한 정상 범위 내에 있는 것으로서 허용되는 수준, *예를 들어*, 체중, 혈압, 또는 혈청 지질 수준의 정규화를 향해 또는 그 수준으로 감소된다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 대상체에서 "낮추다"는 대상체 내 세포에서 유전자 발현 또는 단백질 생성의 저하를 지칭할 수 있고, 대상체의 모든 세포 또는 조직에서 발현의 저하를 요구하는 것은 아니다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 대상체에서 낮추는 것은 대상체의 간에서 유전자 발현 또는 단백질 생성의 저하를 포함할 수 있다.

[0189] 용어 "낮추다"는 또한 질환 또는 병태의 증상을 정규화하는 것, 즉, KHK-관련 질환을 앓고 있는 대상체의 수준 사이의 차이를 KHK-관련 질환을 앓고 있지 않는 정상 대상체의 수준을 향해 또는 그 수준으로 감소시키는 것과 관련되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 70kg이 정상 체중인 대상체가 치료 전에 90kg의 체중(20kg 과체중)이고 치료 후에 80kg의 체중(10kg 과체중)인 경우, 대상체의 체중은 정상 체중을 향해 50%(10/20 x 100%)만큼 감소된다. 유사하게, 여성의 HDL 수준이 50mg/dL(나쁨)에서 57mg/dL로 증가되고, 정상 수준이 60mg/dL인 경우, 대상체의 이전 수준과 정상 수준 사이의 차이는 70%만큼 감소한다(대상체 수준과 정상 수준 사이의 10mg/dL 차이가

7mg/dL, 7/10 x 100%만큼 감소함). 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 질환이 증상에 대해 상승한 값과 관련되는 경우, "정상"은 정상의 상한으로 간주된다. 질환이 증상에 대해 감소한 값과 관련되는 경우, "정상"은 정상의 하한으로 간주된다.

[0190] 본 명세서에서 사용되는 용어 "시료"는 대상체로부터 분리된 유사한 체액, 세포 또는 조직뿐만 아니라 대상체 내에 존재하는 체액, 세포 또는 조직의 집합체를 포함한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장액, 혈장, 뇌척수액, 안액, 림프, 소변, 타액 등을 포함한다. 조직 시료는 조직, 기관, 또는 국소 영역으로부터의 시료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 시료는 특정 기관, 기관의 일부 또는 해당 기관 내의 체액 또는 세포로부터 유래할 수 있다. 특정 구현예에서, 시료는 간(*예를 들어*, 전체 간 또는 간의 특정 부문 또는 *예를 들어*, 간세포와 같은 간 내 특정 유형의 세포)으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 수득된 소변을 지칭한다. "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 채취한 혈액(혈장 또는 혈청으로 쉽게 변환될 수 있음)을 지칭할 수 있다.

[0191] **II.본 발명의 iRNA**

[0192] 본 발명은 KHK 유전자의 발현을 억제하는 iRNA를 제공한다. 특정 구현예에서, iRNA는 세포, 예컨대 대상체, *예를 들어*, KHK-관련 질환을 갖고 있거나 이의 발병에 취약한 인간과 같은 포유류 내 세포에서 KHK 유전자의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 분자를 포함한다. dsRNAi 제제는 KHK 유전자의 발현에서 형성된 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 상보성 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 상보성 영역은 길이가 약 30개 이하의 뉴클레오타이드(*예를 들어*, 길이가 약 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19 또는 18개의 뉴클레오타이드)이다. KHK 유전자를 발현하는 세포와의 접촉 시, iRNA는 예를 들어, PCR 또는 분지형 DNA(bDNA)-기반 방법에 의해, 또는 예를 들어, 웨스턴 블롯팅 또는 유동 세포측정 기술을 사용하는 면역형광 분석과 같은 단백질-기반 방법에 의한 검정 시, KHK 유전자(*예를 들어*, 인간, 영장류, 비-영장류, 또는 랫츠 KHK 유전자)의 발현을 적어도 약 50%만큼 억제한다. 특정 구현예에서, 발현의 억제는 본원에 제공된 적절한 유기체 세포주에서, *예를 들어*, 10nM 농도의 siRNA를 사용하여 본원의 예에서 제공된 qPCR 방법에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, *생체내* 발현의 억제는 , *예를 들어*, RNA 발현 최하점에서, *예를 들어*, 3mg/kg의 단일 투여량으로 투여될 때, 인간 유전자를 발현하는 설치류, *예를 들어,* 인간 표적 유전자를 발현하는 마우스 또는 AAV-감염 마우스 내 인간 유전자의 녹다운에 의해 결정된다.

[0193] dsRNA는 상보적이고, dsRNA가 사용될 조건 하에서 듀플렉스 구조를 형성하기 위해 혼성화하는 2개의 RNA 가닥을 포함한다. dsRNA의 하나의 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열과 실질적으로 상보적이고, 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 표적 서열은 KHK 유전자의 발현 동안에 형성된 mRNA의 서열로부터 유래될 수 있다. 다른 가닥(센스 가닥)은 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함하여, 2개의 가닥은 적합한 조건 하에서 조합되는 경우 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성한다. 본 명세서의의 다른 곳에 기술되고 당업계에 공지된 것과 같이, dsRNA의 상보적 서열은 별개의 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 것과는 달리, 단일 핵산 분자의 자체-상보적 영역으로서 함유될 수도 있다.

[0194] 일반적으로, 듀플렉스 구조는 길이가 15 내지 30개의 염기쌍, *예를 들어*, 길이가 15~29, 15~28, 15~27, 15~26, 15~25, 15~24, 15~23, 15~22, 15~21, 15~20, 15~19, 15~18, 15~17, 18~30, 18~29, 18~28, 18~27, 18~26, 18~25, 18~24, 18~23, 18~22, 18~21, 18~20, 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 염기쌍이다. 특정 구현예에서, 듀플렉스 구조는 길이가 18 내지 25개의 염기쌍, *예를 들어*, 길이가 18~25, 18~24, 18~23, 18~22, 18~21, 18~20, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~25, 21~24, 21~23, 21~22, 22~25, 22~24, 22~23, 23~25, 23~24 또는 24~25개의 염기쌍, 예를 들어, 길이가 19~21개의 염기쌍이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이 또한 본 개시내용의 일부로 고려된다.

[0195] 유사하게, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 길이가 15 내지 30개의 뉴클레오타이드, *예를 들어,* 길이가 15~29, 15~28, 15~27, 15~26, 15~25, 15~24, 15~23, 15~22, 15~21, 15~20, 15~19, 15~18, 15~17, 18~30, 18~29, 18~28, 18~27, 18~26, 18~25, 18~24, 18~23, 18~22, 18~21, 18~20, 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드 또는 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이 또한 본 개시내용의 일부로 고려된다.

[0196] 일부 구현예에서, 듀플렉스 구조는 길이가 19 내지 30개 염기쌍이다. 유사하게, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 길이가 19 내지 30개 뉴클레오타이드이다.

[0197] 일부 구현예에서, dsRNA는 길이가 약 19 내지 약 23개 뉴클레오타이드, 또는 길이가 약 25 내지 약 30개 뉴클레오타이드이다. 일반적으로, dsRNA는 다이서 효소에 대한 기질로서 작용하기에 충분히 길다. 예를 들어, 길이가 약 21~23개 뉴클레오타이드보다 긴 dsRNA가 다이서에 대한 기질로 작용할 수 있다는 것이 당업계에 널리 공지되어 있다. 당업자가 또한 인지하는 것과 같이, 절단을 위해 표적화된 RNA의 영역은 가장 흔히 보다 큰 RNA 분자, 종종 mRNA 분자의 일부일 것이다. 관련되는 경우, mRNA 표적의 "일부"는 그것이 RNAi-지시된 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)을 위한 기질이 되도록 하기에 충분한 길이의 mRNA 표적의 연속 서열이다.

[0198] 당업자는 또한 듀플렉스 영역이 dsRNA의 일차 기능성 부분으로, *예를 들어*, 듀플렉스 영역은 약 19 내지 약 30개의 염기쌍, *예를 들어*, 약 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 염기쌍이다. 따라서, 일 구현예에서, 절단을 위한 바람직한 RNA를 표적으로 하는, *예를 들어*, 15~30개의 염기쌍의 기능성 듀플렉스로 가공되는 정도로, 30개 초과의 염기쌍의 듀플렉스 영역을 갖는 RNA 분자 또는 RNA 분자의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 당업자는 일 구현예에서, miRNA가 dsRNA임을 인지할 것이다. 또 다른 구현예에서, dsRNA는 자연적으로 발생하는 miRNA가 아니다. 또 다른 구현예에서, KHK 유전자 발현을 표적으로 하는데 유용한 iRNA 제제는 더 큰 dsRNA의 절단에 의해 표적 세포 내에서 생성되지 않는다.

[0199] 본 명세서에서 기술된 dsRNA는 하나 이상의 단일-가닥 뉴클레오타이드 오버행, *예를 들어,* 1~4, 2~4, 1~3, 2~3, 1, 2, 3, 또는 4개의 뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는 dsRNA는 이들의 둔화-말단 대응체에 비해 우수한 억제 특성을 가질 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 데옥시뉴클레오타이드/뉴클레오사이드를 포함하는 뉴클레오타이드/뉴클레오사이드 유사체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 이들의 임의의 조합 상에 있을 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-말단, 3'-말단 또는 양쪽 말단 상에 존재할 수 있다.

[0200] dsRNA는 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 합성될 수 있다. 발명의 이중 가닥 RNAi 화합물은 2단계 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 첫번째로, 이중 가닥 RNA 분자의 개별 가닥은 별도로 제조된다. 이어서, 성분 가닥은 어닐링된다. siRNA 화합물의 개별 가닥은 용액상 또는 고체상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조될 수 있다. 유기 합성은 비천연 또는 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리 고뉴클레오타이드 가닥을 용이하게 제조할 수 있다는 이점을 제공한다. 유사하게, 본 발명의 단일-가닥 올리고뉴클레오타이드는 용액-상 또는 고체-상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조될 수 있다.

[0201] 일 양태에서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 2개의 뉴클레오타이드 서열, 센스 서열 및 안티센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나에 제공된 서열 군으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 서열 군으로부터 선택된다. 본 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 다른 하나에 상보적이고, 서열 중 하나는 KHK 유전자의 발현에서 생성된 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 본 양태에서, dsRNA는 2개의 올리고뉴클레오타이드를 포함할 것이고, 여기서 하나의 올리고뉴클레오타이드는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나에서 센스 가닥으로서 기술되고, 제2 올리고뉴클레오타이드는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나에서 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로서 기술된다.

[0202] 특정 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 별도의 올리고뉴클레오타이드 상에 함유된다. 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일 올리고뉴클레오타이드 상에 함유된다.

[0203] 특정 구현예에서, 센스 또는 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-517197.2; AD-517258.2; AD-516748.2; AD-516851.2; AD-519351.2; AD-519754.2; AD-519828.2; AD-520018.2; AD-520035.2; AD-520062.2; AD-520064.2; AD-520065.2; AD-520067.2; AD-75289.2; AD-520069.2; AD-520099.2; AD-67575.7; AD-520101.2; AD-1193323.1; AD-1193344.1; AD-1193350.1; AD-1193365.1; AD-1193379.1; AD-1193407.1; AD-1193421.1; AD-1193422.1; AD-1193429.1; AD-1193437.1; AD-1193443.1; AD-1193471.1; AD-1193481.1 또는 AD-67605.7 중 어느 하나의 센스 또는 안티센스 가닥으로부터 선택된다.

[0204] 일부 구현예에서, 센스 또는 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-519345.1, AD-519346.1, AD-519347.1, AD-67554.7,

AD-519752.3, AD-1010731.1, AD-1010732.1, AD-519343.1, AD-519344.1, AD-519349.1, AD-519350.1, AD-519753.2, AD-519932.1, AD-519935.2, AD-520018.6, AD-517837.2, AD-805635.2, AD-519329.2, AD-520063.2, AD-519757.2, AD-805631.2, AD-516917.2, AD-516828.2, AD-518983.2, AD-805636.2, AD-519754.7, AD-520062.2, AD-67575.9, AD-518923.3, AD-520053.4, AD-519667.2, AD-519773.2, AD-519354.2, AD-520060.4, AD-520061.4, AD-1010733.2, AD-1010735.2, AD-1193323.1; AD-1193344.1; AD-1193350.1; AD-1193365.1; AD-1193379.1; AD-1193407.1; AD-1193421.1; AD-1193422.1; AD-1193429.1; AD-1193437.1; AD-1193443.1; AD-1193471.1; 또는 AD-1193481.1 중 어느 하나의 센스 또는 안티센스 가닥으로부터 선택된다.

[0205] 일부 구현예에서, 센스 또는 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-519351의 센스 또는 안티센스 가닥으로부터 선택된다.

[0206] 예를 들어, 표 2, 5, 8 및 10의 서열이 변형되거나 접합된 서열로서 기술되지 않았지만, 본 발명의 iRNA, *예를 들어*, 본 발명의 dsRNA의 RNA는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나에 제시된 서열 중 임의의 하나를 포함할 수 있으며, 이는 변형되지 않거나, 접합되지 않거나, 또는 본 명세서에서 기술된 것과 상이하게 변형되거나 접합된다는 것을 이해할 것이다. 다시 말해, 본 발명은 본원에 기술된 것과 같이, 변형되지 않거나, 접합되지 않거나, 변형되거나, 또는 접합된 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 dsRNA를 포함한다.

[0207] 당업자는 약 20 내지 23개의 염기쌍, *예를 들어*, 21개의 염기쌍의 듀플렉스 구조를 갖는 dsRNA가 RNA 간섭을 유도하는 데 특히 효과적인 것으로 환영받고 있음을 잘 알고 있다(문헌참조: Elbashir 등, EMBO 2001, 20:6877~6888). 그러나, 다른 당업자들은 더 짧거나 더 긴 RNA 듀플렉스 구조 또한 효과적일 수 있음을 밝혀냈다(문헌참조: Chu 및 Rana (2007) RNA 14:1714~1719; Kim 등(2005) Nat Biotech 23:222~226). 전술된 구현예에서, 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나에 제공된 올리고뉴클레오타이드 서열의 특성에 의해, 본원에 기술된 dsRNA는 최소 21개의 뉴클레오타이드 길이의 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 서열 중 임의의 하나에서 하나 또는 양 말단 상의 수개의 뉴클레오타이드만을 뺀 것을 갖는 더 짧은 듀플렉스가 전술한 dsRNA와 비교하여 유사하게 효과적일 수 있는 것으로 합리적으로 예상할 수 있다. 따라서, 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나의 서열 중 임의의 하나로부터 유래된 적어도 19, 20, 21, 22, 23개 이상의 연속 뉴클레오타이드의 서열을 갖고, 전체 서열을 포함하는 dsRNA로부터 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하 억제로 KHK 유전자의 발현을 억제하는 이들의 능력이 상이한 dsRNA가 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0208] 또한, 표 2, 3, 5, 6 및 8~13에 제공된 RNA는 KHK 전사체에서 RISC-매개 절단에 민감한 부위(들)를 식별한다. 이와 같이, 본 발명은 이들 부위 중 하나 내를 표적으로 하는 iRNA를 추가로 특징으로 한다. 본명서에서 사용되는 것과 같이, iRNA는, iRNA가 그 특정 부위 내 어느 곳에서든 전사체의 절단을 촉진하는 경우, RNA 전사체의 특정 부위 내를 표적으로 하는 것으로 일컬어진다. 이러한 iRNA는 일반적으로 KHK 유전자에서 선택된 서열에 인접한 영역으로부터 취해진 추가 뉴클레오타이드 서열에 결합된, 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나에 제공된 서열 중 임의의 하나로부터 적어도 약 19개의 연속 뉴클레오타이드를 포함할 것이다.

[0209] **III.본 발명의 변형 iRNA**

[0210] 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA, *예를 들어*, dsRNA의 RNA는 변형되지 않고, *예를 들어*, 당업계에 공지되고 본원에 기술된 화학적 변형 또는 접합을 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA, *예를 들어*, dsRNA의 RNA는 화학적으로 변형되어 안정성 또는 다른 이로운 특징을 증진시킨다. 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된다. 본 발명의 다른 구현예에서, iRNA의 모든 뉴클레오타이드 또는 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 즉, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 미변형 뉴클레오타이드가 iRNA의 가닥에 존재한다.

[0211] 본 발명에서 특징화된 핵산은 당업계에서 잘 확립된 방법, 예컨대 본원에 참조로서 통합된, 문헌["Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. 등(Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기술된 것과 같은 방법들에 의해 합성되거나 변형될 수 있다. 변형은, 예를 들어, 말단 변형, *예를 들어*, 5'-말단 변형(인산화, 접합, 역위 결합) 또는 3'-말단 변형(접합, DNA 뉴클레오타이드, 역위 결합, 등); 염기 변형, *예를 들어*, 안정화 염기, 불안정화 염기, 또는 파트너의 확장된 레퍼토리와 염기쌍을 형성하는 염기와의 대체, 염기(무염기 뉴클레오타이드), 또는 접합된 염기의 제거; 당 변형(*예를 들어*, 2'-위치 또는 4'-위치에서) 또는 당의 대체; 또는 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 대체를 포함하는 골격 변형을 포함한다. 본원에 기술된 구현예에 유용한 iRNA의 특정 예는 변형된 골격을 함유하거나 어떠한 천연 뉴클레오타이드 간 연결을 함유하지 않는 RNA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 변형된 골격을 갖는 RNA는 무엇보다 골격 내 인 원자를

갖지 않는 것들을 포함한다. 본 명세서의 목적을 위해서 그리고 당업계에서 때로 언급되는 것과 같이, 이들의 뉴클레오사이드 간 골격 내 인 원자를 갖지 않는 변형된 RNA는 또한 올리고뉴클레오타이드인 것으로 고려될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 iRNA는 이의 뉴클레오사이드 간 골격 내 인 원자를 가질 것 이다,

[0212] 변형된 RNA 골격은, 예를 들어, 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트를 포함하는 다른 알킬 포스포네이트, 포스피네이트, 3'-아미노 포스포라미데이트 및 아미노알킬포스포라미데이트를 포함하는 포스포라미데이트, 티오노포스포라미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상적인 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 이들 중 2'-5'-연결 유사체, 및 인접한 뉴클레오사이드 단위의 쌍이 3'-5'에서 5'-3' 또는 2'-5'에서 5'-2'로 연결되는 역극성을 갖는 것들을 포함한다. 다양한 염, 혼합 염 및 유리산 형태가 또한 포함된다. 발명의 일부 구현예에서, 발명의 dsRNA 제제는 유리산 형태로 있다. 발명의 다른 구현예에서, 발명의 dsRNA 제제는 염 형태로 있다. 일 구현예에서, 발명의 dsRNA 제제는 나트륨 염 형태로 있다. 특정 구현예에서, 발명의 dsRNA 제제가 나트륨 염 형태로 있는 경우, 나트륨 이온은 제제에 존재하는 실질적으로 모든 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트 군에 대한 역이온으로서 제제에 존재한다. 실질적으로 모든 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트 결합이 나트륨 역이온을 갖는 제제는 나트륨 역이온 없이 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제가 나트륨 염 형태로 존재하는 경우, 나트륨 이온은 제제에 존재하는 모든 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트기에 대한 역이온으로서 제제에 존재한다.

[0213] 전술한 인-함유 결합의 제조를 교지하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 번호 제3,687,808호; 제4,469,863호; 제4,476,301호; 제5,023,243호; 제5,177,195호; 제5,188,897호; 제5,264,423호; 제5,276,019호; 제5,278,302호; 제5,286,717호; 제5,321,131호; 제5,399,676호; 제5,405,939호; 제5,453,496호; 제5,455,233호; 제5,466,677호; 제5,476,925호; 제5,519,126호; 제5,536,821호; 제5,541,316호; 제5,550,111호; 제5,563,253호; 제5,571,799호; 제5,587,361호; 제5,625,050호; 제6,028,188호; 제6,124,445호; 제6,160,109호; 제6,169,170호; 제6,172,209호; 제6, 239,265호; 제6,277,603호; 제6,326,199호; 제6,346,614호; 제6,444,423호; 제6,531,590호; 제6,534,639호; 제6,608,035호; 제6,683,167호; 제6,858,715호; 제6,867,294호; 제6,878,805호; 제7,015,315호; 제7,041,816호; 제7,273,933호; 제7,321,029호; 및 미국 특허번호 RE39464호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0214] 그 안에 인 원자를 포함하지 않는 변형 RNA 골격은 단쇄 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오사이드 간 결합, 혼합 헤테로원자 및 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오사이드 간 결합, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로시클릭 뉴클레오사이드 간 결합에 의해 형성된 골격을 갖는다. 이들은 (부분적으로 뉴클레오사이드의 당 부분으로부터 형성된) 모르폴리노 연결; 실록산 골격; 설파이드, 설폭사이드 및 설폰 골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 설파메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌하이드라지노 골격; 설포네이트 및 설폰아미드 골격; 아미드 골격을 갖는 것들; 및 혼합 N, O, S, 및 CH_2 성분 부분을 갖는 기타를 포함한다.

[0215] 앞서 말한 올리고뉴클레오사이드의 제조를 교지하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허번호 제5,034,506호; 제5,166,315호; 제5,185,444호; 제5,214,134호; 제5,216,141호; 제5,235,033호; 제5,64,562호; 제5,264,564호; 제5,405,938호; 제5,434,257호; 제5,466,677호; 제5,470,967호; 제5,489,677호; 제5,541,307호; 제5,561,225호; 제5,596,086호; 제5,602,240호; 제5,608,046호; 제5,610,289호; 제5,618,704호; 제5,623,070호; 제5,663,312호; 제5,633,360호; 제5,677,437호; 및 제5,677,439호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로서 인용된다.

[0216] 적합한 RNA 모사체가 본원에 제공된 iRNA에서 사용하기 위해 고려되며, 뉴클레오타이드 단위의 당 및 뉴클레오사이드 간 결합, 즉, 골격 둘 모두가 신규 군과 대체된다. 염기 단위는 적당한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 우수한 혼성화 성질을 갖는 것으로 나타난 RNA 모사체인 하나의 그러한 올리고머 화합물은 펩타이드 핵산(PNA)으로서 지칭된다. PNA 화합물에서, RNA의 당 골격은 아미드 함유 골격, 특히 아미노에틸글라이신 골격으로 대체된다. 뉴클레오염기는 보유되고 직접적으로 또는 간접적으로 골격의 아미드 부분의 아자 질소 원자에 결합된다. PNA 화합물의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허번호 제5,539,082호; 제5,714,331호; 및 제5,719,262호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다. 본 발명의 iRNA에 사용하기에 적합한 추가 PNA 화합물은, 예를 들어, 문헌[Nielsen 등, *Science*, 1991,

254, 1497~1500]에 기술되어 있다.

[0217] 본 발명에서 특징화된 일부 구현예는 포스포로티오에이트 골격을 갖는 RNA 및 헤테로원자 골격을 갖는 올리고뉴클레오사이드, 그리고 특히 위에서 참조된 미국 특허번호 제5,489,677호의 --CH_2--NH--CH_2-, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 공지됨], --CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- 및 --N(CH_3)--CH_2--CH_2--, 및 위에서 참조된 미국 특허번호 제5,602,240호의 아미드 골격을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 특징화된 RNA는 위에서 참조된 미국 특허번호 제5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 갖는다. 천연 포스포디에스테르 골격은 O-P(O)(OH)-OCH2-로 나타낼 수 있다.

[0218] 변형 RNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 모이어티를 함유할 수 있다. iRNA, *예를 들어*, 본원에서 특징화된 dsRNA는 2'-위치에서 하기 중 하나를 포함할 수 있다: OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬로, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 치환되지 않은 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 예시적인 적합한 변형은 O[(CH_2)$_n$O] $_m$$CH_3$, O($CH_2$).$_n$$OCH_3$, O($CH_2$)$_n$$NH_2$, O($CH_2$) $_n$$CH_3$, O($CH_2$)$_n$$ONH_2$, 및 O($CH_2$)$_n$ON[($CH_2$)$_n$$CH_3$)]$_2$를 포함하고, 여기서, n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 2' 위치에서 하기 중 하나를 포함한다: C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알크아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단기, 리포터기, 삽입제, iRNA의 약동학 성질을 개선시키기 위한 군, 또는 iRNA의 약력학 성질을 개선시키기 위한 군, 및 유사한 성질을 갖는 기타 치환체. 일부 구현예에서, 변형은 2'-메톡시에톡시(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로 공지됨)(문헌참조: Martin 등, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486~504), 즉, 알콕시-알콕시기를 포함한다. 또 다른 예시적인 변형은 본원의 하기 실시예에 기술된 것과 같이 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 2'-DMAOE로도 공지된 O(CH_2)$_2$ON(CH_3)$_2$기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(당업계에 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 공지됨), 즉, 2'-O--CH_2--O--CH_2--N(CH_3)$_2$이다. 추가의 예시적인 변형은 다음을 포함한다: 5'-Me-2'-F 뉴클레오타이드, 5'-Me-2'-OMe 뉴클레오타이드, 5'-Me-2'-데옥시뉴클레오타이드(이 세 패밀리의 R 및 S 이성체 모두); 2'-알콕시알킬; 및 2'-NMA(N-메틸아세트아미드).

[0219] 기타 변형은 2'-메톡시(2'-OCH_3), 2'-아미노프로폭시(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. 유사한 변형은 또한 iRNA의 RNA 상의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오타이드 상 또는 2'-5' 결합된 dsRNA의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. iRNA는 또한 펜토푸라노실 당 대신에 시클로부틸 모이어티와 같은 당 모사체를 가질 수 있다. 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허번호 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호; 제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,658,873호; 제5,670,633호; 및 제5,700,920호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이 중 일부가 본 출원에 공통적으로 통합된다. 이전 문헌의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

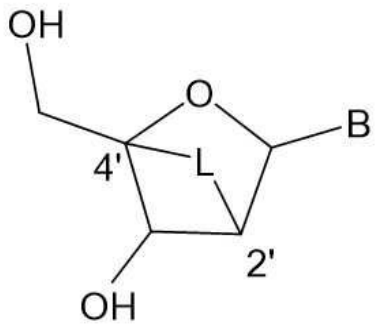
[0220] iRNA는 또한 뉴클레오염기(종종 당업계에서 단순히 "염기"로서 지칭됨) 변형 또는 치환을 포함한다. 본원에서 사용되는 것과 같이, "변형되지 않은" 또는 "천연" 뉴클레오염기는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형 뉴클레오염기는 다른 합성 및 천연 뉴클레오염기, 예컨대 데옥시티미딘(dT), 5-메틸시토신(5-me-C), 5-하이드록시메틸 시토신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및 아데닌 및 구아닌의 기타 알킬 유도체, 2-프로필 및 아데닌 및 구아닌의 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실 아날 기타 8-치환 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 기타 5-치환 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-다아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌을 포함한다. 추가 뉴클레오염기는 미국 특허번호 제3,687,808호에 개시된 것들, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008]에 개시된 것들; 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, 페이지 858~859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990]에 개시된 것들, 문헌

[Englisch 등, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 의해 개시된 것들, 및 문헌 [Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, 페이지 289~302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993]에 의해 개시된 것들을 포함한다. 이들 뉴클레오염기 중 일부는 특히 본 발명에서 특징화된 올리고머 화합물의 결합 친화도를 증가시키는 데 유용하다. 이들은 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함하는 5-치환 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환 퓨린을 포함한다. 5-메틸시토신 치환은 핵산 듀플렉스 안정성을 0.6~1.2° C 증가시키는 것으로 나타났으며(문헌참조: Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276~278), 특히 더 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합될 때, 예시적인 염기 치환이다.

[0221] 전술한 변형 뉴클레오염기뿐만 아니라 다른 변형 뉴클레오염기의 제조 중 일부를 교지하는 대표적인 미국 특허는 전술된 미국 특허번호 제3,687,808호, 제4,845,205호; 제5,130,30호; 제5,134,066호; 제5,175,273호; 제5,367,066호; 제5,432,272호; 제5,457,187호; 제5,459,255호; 제5,484,908호; 제5,502,177호; 제5,525,711호; 제5,552,540호; 제5,587,469호; 제5,594,121호, 제5,596,091호; 제5,614,617호; 제5,681,941호; 제5,750,692호; 제6,015,886호; 제6,147,200호; 제6,166,197호; 제6,222,025호; 제6,235,887호; 제6,380,368호; 제6,528,640호; 제6,639,062호; 제6,617,438호; 제7,045,610호; 제7,427,672호; 및 제7,495,088호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0222] 본 개시내용의 iRNA 제제는 또한 하나 이상의 이환식 당 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다. "이환식 당"은 인접하든 인접하지 않든, 2개의 탄소의 가교에 의해 형성된 고리에 의해 변형된 후라노실 고리이다. "이환식 뉴클레오사이드"("BNA")는 인접하든 인접하지 않든, 당 고리의 2개의 탄소 원자의 가교에 의해 형성된 고리를 포함하는 당 모이어티를 가져 이환식 고리 시스템을 형성하는 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 가교는 당 고리의 4'-탄소 및 2'-탄소를, 선택적으로는 2'-비환식 산소 원자를 통해 결합한다. 따라서, 일부 구현예에서, 발명의 제제는 하나 이상의 잠김 핵산(LNA)을 포함할 수 있다. 잠김 핵산은 변형 리보스 모이어티를 갖는 뉴클레오타이드이고, 여기서 리보스 모이어티는 2' 및 4' 탄소를 결합하는 여분의 가교를 포함한다. 다시 말해, LNA는 4'-CH_2-O-2' 가교를 포함하는 이환식 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드이다. 본 구조는 3'-엔도 구조 형태에서 리보스를 효과적으로 "잠근다". siRNA에 잠김 핵산을 첨가하는 것이 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고 오프-표적 효과를 감소시키는 것으로 나타났다(문헌참조: Elmen, J. 등(2005) Nucleic Acids Research 33(1):439~447; Mook, OR. 등(2007) Mol Canc Ther 6(3):833~843; Grunweller, A. 등(2003) Nucleic Acids Research 31(12):3185~3193). 본 발명의 폴리뉴클레오타이드에 사용하기 위한 이환식 뉴클레오사이드의 예는 4'와 2' 리보실 고리 원자 사이에 가교를 포함하는 뉴클레오사이드를 비제한적으로 포함한다. 특정 구현예에서, 발명의 안티센스 폴리뉴클레오타이드 제제는 4′ 에서 2′ 로의 가교를 포함하는 하나 이상의 이환식 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0223] 잠긴 뉴클레오사이드는 구조식(분리 입체화학)으로 나타낼 수 있되,



[0224]

[0225] 여기서 B는 뉴클레오염기 또는 변형 뉴클레오염기이고, L은 2'-탄소를 리보오스 고리의 4'-탄소에 결합하는 결합기이다. 이러한 4'에서 2'로의 가교 이환식 뉴클레오사이드의 예는 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-(CH_2)-S-2'; 4'-$(CH_2)_2$-O-2' (ENA); 4'-$CH(CH_3)$-O-2' ("제한된 에틸" 또는 "cEt"로도 지칭됨) 및 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' (및 이의 유사체; *예를 들어*, 미국 특허번호 제7,399,845호를 참조함); 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' (및 이의 유사체; *예를 들어*, 미국 특허번호 제8,278,283호를 참조함); 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' (및 이의 유사체; *예를 들어*, 미국 특허번호 제8,278,425호를 참조함); 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2' (*예를 들어*, 미국 공개번호 제2004/0171570호를 참조함);

4'-CH_2-N(R)-O-2'로, 여기서 R은 H, C1-C12 알킬, 또는 질소 보호기(*예를 들어*, 미국 특허번호 제7,427,672호를 참조함); 4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2' (문헌참조: *예를 들어*, Chattopadhyaya *등*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118~134); 및 4'-CH_2-C(-CH_2)-2' (및 이의 유사체; *예를 들어*, 미국 특허번호 제8,278,426호를 참조함)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이전 문헌의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0226] 잠김 핵산 뉴클레오타이드의 제조를 교시하는 추가의 대표적인 미국 특허 및 미국 공보는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 미국 특허번호 제6,268,490호; 제6,525,191호; 제6,670,461호; 제6,770,748호; 제6,794,499호; 제6,998,484호; 제7,053,207호; 제7,034,133; 제7,084,125호; 제7,399,845호; 제7,427,672호; 제7,569,686호; 제7,741,457호; 제8,022,193호; 제8,030,467호; 제8,278,425호; 제8,278,426호; 제8,278,283호; 미국 특허 공개번호 제2008/0039618호; 및 미국 특허 공개번호 제2009/0012281호로, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0227] 예를 들어 α-L-리보푸라노스 및 β-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 구성을 갖는 임의의 전술한 이환식 뉴클레오시드를 제조할 수 있다(국제특허번호 제99/14226호를 참조함).

[0228] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 제한된 에틸 뉴클레오타이드를 포함하도록 변형될 수 있다. 본원에 사용된 것과 같이, "구속된 에틸 뉴클레오타이드" 또는 "cEt"는 4'-CH(CH_3)-O-2' 가교를 포함하는 이환식 당 모이어티를 포함하는 잠김 핵산이다(*즉*, L은 전술한 구조식에 있음). 일 구현예에서, 구속된 에틸 뉴클레오타이드는 본원에서 "S-cEt"로 지칭되는 S 형태로 있다.

[0229] 발명의 iRNA는 또한 하나 이상의 "형태적으로 제한된 뉴클레오타이드"("CRN")를 포함할 수 있다. CRN은 리보스의 C2' 및 C4' 탄소 또는 리보스의 C3 및 -C5' 탄소를 결합하는 링커를 갖는 뉴클레오타이드 유사체이다. CRN은 리보스 환을 안정한 형태로 잠그고 mRNA에 대한 혼성화 친화성을 증가시킨다. 링커는 안정성과 친화성을 위한 최적의 위치에 산소를 배치하여 리보스 고리 퍼커링을 감소시키기에 충분한 길이이다.

[0230] 전술된 CRN의 특정 제조를 교시하는 대표적인 공개 공보는 미국 공개번호 제2013/0190383호; 및 PCT 공개 공보 국제번호 제2013/036868호를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0231] 일부 구현예에서, 발명의 iRNA는 UNA(잠김 해제된 핵산) 뉴클레오타이드인 하나 이상의 단량체를 포함한다. UNA는 잠김 해제된 비환형 핵산이고, 여기서 당의 임의의 결합은 제거되었고 잠김 해제된 "당" 잔기를 형성한다. 일 예에서, UNA는 또한 C1'-C4' 사이의 결합(*즉*, C1'과 C4' 탄소 사이의 공유 탄소-산소-탄소 결합)이 제거된 단량체를 포괄한다. 또 다른 예에서, 당의 C2'-C3' 결합(*즉*, C2'와 C3' 탄소 사이의 공유 탄소-탄소 결합)이 제거되었다(문헌참조: *Nuc. Acids Symp. Series*, 52, 133~134 (2008) 및 Fluiter *등*, *Mol. Biosyst.*, 2009, 10, 1039, 참조로서 본원에 통합됨).

[0232] UNA의 제조를 교시하는 대표적인 미국 공개 공보는 미국 특허번호 제8,314,227호; 및 미국 특허 공개번호 제2013/0096289호; 제2013/0011922호; 및 제2011/0313020호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0233] RNA 분자의 말단에 대한 잠재적인 안정화 변형은 N-(아세틸아미노카프로일)-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6-NHAc), N-(카프로일-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6), N-(아세틸-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-NHAc), 티미딘-2'-O-데옥시티미딘(에테르), N-(아미노카프로일)-4-하이드록시프롤리놀(Hyp-C6-아미노), 2-도코사노일-우리딘-3'-포스페이트, 역 2'-데옥시-변형 리보뉴클레오타이드, 예컨대 역 dT(idT), 역 dA(idA), 및 역 무염기성 2'-데옥시리보뉴클레오타이드(iAb) 및 기타를 포함할 수 있다. 이 변형의 개시내용은 국제특허번호 제2011/005861호에서 찾을 수 있다.

[0234] 일 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 3' 또는 5' 말단 말단은 역 dT(idT), 역 dA(idA), 또는 역 무염기성 2'-데옥시리보뉴클레오타이드(iAb)와 같은 역 2'-데옥시-변형 리보뉴클레오타이드에 결합된다. 일 특정예에서, 역 2'-데옥시-변형 리보뉴클레오타이드는 본원에 기술된 센스 가닥의 3' 말단과 같은 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 결합되고, 여기서 결합은 3'-3' 포스포디에스테르 결합 또는 3'-3'-포스포로티오에이트 결합을 통해 이루어진다.

[0235] 또 다른 실시예에서, 센스 가닥의 3' 말단은 3'-3'-포스포로티오에이트 결합을 통해 역 무염기성 리보뉴클레오타이드(iAb)에 결합된다. 또 다른 실시예에서, 센스 가닥의 3' 말단은 3'-3'-포스포로티오에이트 결합을 통해 역 dA(idA)에 결합된다.

[0236] 일 특정예에서, 역 2'-데옥시-변형 리보뉴클레오타이드는 본원에 기술된 센스 가닥의 3' 말단과 같은 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 결합되고, 여기서 결합은 3'-3' 포스포디에스테르 결합 또는 3'-3'-포스포로티오에이트 결합을 통해 이루어진다.

[0237] 또 다른 실시예에서, 센스 가닥의 3'-말단 뉴클레오타이드는 역 dA(idA)이고, 3'-3'-결합(예를 들어, 3'-3'-포스포로티오에이트 결합)을 통해 선행 뉴클레오타이드에 결합된다.

[0238] 본 발명의 iRNA의 뉴클레오타이드의 기타 변형은 iRNA의 안티센스 가닥 상의 5' 포스페이트 또는 5' 포스페이트 모방체, *예를 들어*, 5'-말단 포스페이트 또는 포스페이트 모방체를 포함한다. 적합한 포스페이트 모방체는, 예를 들어, 미국 특허 공개번호 제2012/0157511호에 개시되어 있고, 이의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0239] *A. 본 발명의 모티프를 포함하는 변형 iRNA*

[0240] 본 발명의 특정 양태에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제는, 예를 들어, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된 WO2013/075035에 개시된 것과 같은 화학적 변형을 갖는 제제를 포함한다. 본 명세서 및 WO2013/075035에서 알 수 있듯이, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형 중 하나 이상의 모티프는 특히 절단 부위에서 또는 이의 부근에서 dsRNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥으로 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다르게는 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입은 경우에 따라 센스 또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해한다. dsRNAi 제제는 선택적으로 친유성 리간드, 예를 들어, 센스 가닥 상의 GalNAc 유도체 리간드와 접합될 수 있다.

[0241] 보다 구체적으로, 이중 가닥 RNA 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에서 3개의 동일한 변형 중 하나 이상의 모티프를 dsRNAi 제제의 적어도 하나의 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서 갖도록 완전히 변형될 때, dsRNAi 제제의 유전자 침묵 활성이 관찰되었다.

[0242] 따라서, 본 발명은 표적 유전자(즉, KHK 유전자)의 발현을 *생체내* 억제할 수 있는 이중 가닥 RNA 제제를 제공한다. RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. RNAi 제제의 각각의 가닥은, 예를 들어, 길이가 17~30개 뉴클레오타이드, 길이가 25~30개 뉴클레오타이드, 길이가 27~30개 뉴클레오타이드, 길이가 19~25개 뉴클레오타이드, 길이가 19~23개 뉴클레오타이드, 길이가 19~21개 뉴클레오타이드, 길이가 21~25개 뉴클레오타이드, 또는 길이가 21~23개 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0243] 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 통상적으로 듀플렉스 이중 가닥 RNA("dsRNA")를 형성하며, 이는 본원에서 "dsRNAi 제제"로서도 지칭된다. dsRNAi 제제의 듀플렉스 영역은, 예를 들어, 길이가 27~30개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19~25개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19~23개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19~21개 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 21~25개 뉴클레오타이드 쌍, 또는 길이가 21~23개 뉴클레오타이드 쌍일 수 있다. 또 다른 예에서, 듀플렉스 영역은 길이가 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 및 27개 뉴클레오타이드로부터 선택된다.

[0244] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 하나 또는 둘 모두의 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 둘 모두의 말단에서 하나 이상의 오버행 영역 또는 캡핑 군을 함유할 수 있다. 오버행은 독립적으로 길이가 1~6개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 길이가 2~6개 뉴클레오타이드, 길이가 1~5개 뉴클레오타이드, 길이가 2~5개 뉴클레오타이드, 길이가 1~4개 뉴클레오타이드, 길이가 2~4개 뉴클레오타이드, 길이가 1~3개 뉴클레오타이드, 길이가 2~3개 뉴클레오타이드, 또는 길이가 1~2개 뉴클레오타이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 오버행 영역은 위에서 제공된 것과 같이 연장된 오버행 영역을 포함할 수 있다. 오버행은 한 가닥이 다른 가닥보다 길거나 동일한 길이의 두 가닥이 엇갈려서 생긴 결과일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 이것은 표적화된 유전자 서열에 상보적일 수 있거나 또 다른 서열일 수 있다. 제1 및 제2 가닥은 또한, *예를 들어*, 추가 염기에 의해 결합되어 헤어핀을 형성하거나, 다른 비염기 링커에 의해 결합될 수 있다.

[0245] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제의 오버행 영역에서의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로 2'-당 변형된 것, 예컨대 2'-F, 2'-O-메틸, 티미딘(T), 2`-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2`-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 이의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 변형된 또는 변형되지 않은 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0246] 예를 들어, TT는 어느 한 가닥의 어느 한 말단에 대해 오버행 서열일 수 있 다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 이것은 표적화된 유전자 서열에 상보적일 수 있거나 또 다른 서열일 수 있다.

[0247] dsRNAi 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 가닥 둘 모두에서 5'- 또는 3'- 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행 영역(들)은 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트를 갖는 2개의 뉴클레오타

이드를 함유하고, 여기서 2개의 뉴클레오타이드는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 둘 모두의 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일부 구현예에서, 이 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 일부 구현예에서, 이 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0248] dsRNAi 제제는 그 전체 안정성에 영향을 미치지 않으면서 RNAi의 간섭 활성을 강화할 수 있는 단일 오버행만을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일 가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-말단 또는, 대안적으로 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치할 수 있다. RNAi는 또한 안티센스 가닥의 5'-말단(또는 센스 가닥의 3'-말단) 또는 그 반대에 위치한 둔화 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, dsRNAi 제제의 안티센스 가닥은 3'-말단에서 뉴클레오타이드 오버행을 갖고, 5'-말단은 둔화 말단이다. 이론에 의해 국한되고자 하는 것 없이, 안티센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행에서의 비대칭 둔화 말단은 RISC 공정으로 로딩되는 가이드 가닥을 선호한다.

[0249] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 길이가 19개의 뉴클레오타이드인 이중 둔화-말단이고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 7, 8 및 9에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0250] 또 다른 구현예에서, dsRNAi 제제는 길이가 20개의 뉴클레오타이드인 이중 둔화-말단이고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 8, 9, 및 10에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0251] 또 다른 구현예에서, dsRNAi 제제는 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 이중 둔화-말단이고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10 및 11에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0252] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 21개 뉴클레오타이드 센스 가닥 및 23개 뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10 및 11에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함하고; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함하고, RNAi 제제의 하나의 말단은 둔화 말단인 한편, 다른 말단은 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개의 뉴클레오타이드 오버행은 안티센스 가닥의 3’-말단에 존재한다.

[0253] 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3’-말단에 존재하는 경우, 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합이 있을 수 있고, 여기서 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 3번째 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 옆에 쌍을 형성한 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 추가적으로 센스 가닥의 5’-말단 및 안티센스 가닥의 5’-말단 둘 모두에서 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합을 갖는다. 특정 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 각각의 잔기는 독립적으로, *예를 들어*, 교호(alternating) 모티프에서 2’-O-메틸 또는 2’-플루오로로 변형된다. 선택적으로, dsRNAi 제제는 리간드(예컨대, GalNAc3)를 추가로 포함한다.

[0254] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥은 길이가 25~30개의 뉴클레오타이드 잔기이고, 5' 말단 뉴클레오타이드(위치 1)에서 시작하여 제1 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드를 포함하고; 안티센스 가닥은 길이가 36~66개의 뉴클레오타이드 잔기이고, 3' 말단 뉴클레오타이드에서 시작하여 센스 가닥의 위치 1~23과 쌍을 형성하는 위치에 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드를 포함하여 듀플렉스를 형성하고; 안티센스 가닥의 적어도 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 형성하지 않고, 최대 6개의 연속 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 형성하지 않아 1~6개 뉴클레오타이드의 3' 단일 가닥 오버행을 형성하고; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 형성하지 않는 10~30개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하여, 10~30개의 뉴클레오타이드 단일 가닥 5’ 오버행을 형성하고; 적어도 센스 가닥 5’ 말단 및 3’ 말단 뉴클레오타이드는 센스 및 안티센스 가닥이 최대 상보성을 위해 정렬되는 경우 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하여, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 실질적으로 듀플렉스된 영역을 형성하고; 안티센스 가닥은 이중 가닥 핵산이 포유류 세포 내로 도입되는 경우 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해 안티센스 가닥 길이의 적어도 19개의 리보뉴클레오타이드를 따라 표적 RNA에 충분히 상보적이고; 센스 가닥은 3

개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2’-F 변형 중 적어도 하나의 모티프를 포함하며, 여기서 모티프 중 적어도 하나는 절단 부위에서 또는 그 부근에서 일어난다. 안티센스 가닥은 절단 부위에 또는 그 부근에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0255] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 dsRNAi 제제는 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프와 적어도 25개 내지 최대 29개 뉴클레오타이드인 길이를 갖는 제1 가닥 및 최대 30개 뉴클레오타이드인 길이를 갖는 제2 가닥을 포함하고; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 둔화 말단을 형성하고 제2 가닥은 제1 가닥보다 이의 3' 말단에서 1~4개 뉴클레오타이드 더 길고, 듀플렉스 영역은 길이가 적어도 25개 뉴클레오타이드이고, 제2 가닥은 RNAi 제제가 포유동물 세포 내로 도입될 때 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해 제2 가닥 길이의 적어도 19개 뉴클레오타이드를 따라 표적 mRNA에 충분히 상보적이고, dsRNAi 제제의 다이서 절단이 제2 가닥의 3'-말단을 포함하는 siRNA를 생성하여 포유류에서 표적 유전자의 발현을 감소시킨다. 선택적으로로, dsRNAi 제제는 추가로 리간드를 포함한다.

[0256] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에서 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, 여기서 모티프 중 하나는 센스 가닥 내 절단 부위에서 일어난다.

[0257] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제의 안티센스 가닥은 또한 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, 여기서 모티프 중 하나는 안티센스 가닥 내 절단 부위에 또는 그 부근에서 일어난다.

[0258] 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드인 듀플렉스 영역을 갖는 dsRNAi 제제의 경우, 안티센스 가닥의 절단 부위는 통상적으로 5'-말단으로부터 10, 11 및 12 위치 주변에 존재한다. 따라서 3개의 동일한 변형의 모티프는 안티센스 가닥의 9, 10, 및 11 위치; 10, 11, 및 12 위치; 11, 12, 및 13 위치; 12, 13, 및 14 위치; 또는 13, 14, 및 15 위치에서 일어날 수 있고, 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 첫 번째 뉴클레오타이드에서 시작하거나, 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내 첫 번째 쌍을 형성한 뉴클레오타이드에서 시작한다. 안티센스 가닥 내 절단 부위는 또한 5’-말단으로부터 dsRNAi 제제의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변화할 수 있다.

[0259] RNAi 제제의 센스 가닥은 가닥의 절단 부위에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있고; 안티센스 가닥은 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 가질 수 있다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성할 때, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나의 모티프와 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오타이드 중복을 갖도록 정렬될 수 있고, 즉, 센스 가닥 내 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 안티센스 가닥 내 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나와 염기쌍을 형성한다. 대안적으로, 적어도 2개의 뉴클레오타이드는 중복될 수 있거나, 모든 3개의 뉴클레오타이드는 중복될 수 있다.

[0260] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 하나 초과의 모티프를 포함할 수 있다. 제1 모티프는 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재할 수 있고, 다른 모티프는 윙(wing) 변형일 수 있다. 본원에서 용어 "윙 변형"은 동일한 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 모티프로부터 분리된 가닥의 또 다른 부분에 존재하는 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 첫 번째 모티프에 인접하거나 적어도 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우, 모티프의 화학적 작용은 서로 구별되며, 모티프가 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리되어 있는 경우, 화학적 작용은 동일하거나 상이할 수 있다. 2개 이상의 윙 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 윙 변형이 존재하는 경우, 각각의 윙 변형은 절단 부위에 또는 그 부근에 있는 첫 번째 모티프에 대해 하나의 말단에 존재하거나 리드(lead) 모티프의 어느 한 측면 상에 존재한다.

[0261] 센스 가닥과 마찬가지로, dsRNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형 중 하나 초과의 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 적어도 하나는 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서 발생한다. 이러한 안티센스 가닥은 또한 센스 가닥 상에 존재할 수 있는 윙 변형과 유사한 정렬로 하나 이상의 윙 변형을 포함할 수 있다.

[0262] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의윙 변형은 통상적으로 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 양 말단에 첫 번째 하나 또는 두 개의 말단 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.

[0263] 다른 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 통상적으로 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 양 말단에서 듀플렉스 영역 내에 첫 번째 하나 또는 두 개의 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.

[0264] dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 윙 변형을 포함하는 경우, 윙 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단 상에 있을 수 있고, 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 가질 수 있다.

[0265] dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 윙 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 정렬되어 하나의 가닥에서 각각 두 개의 변형이 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖는 듀플렉스 영역의 하나의 말단 상에 있고; 하나의 가닥에서 각각 두 개의 변형이 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖는 듀플렉스 영역의 다른 말단 상에 있고; 하나의 가닥에서 두 개의 변형이 리드 모티프의 양측 상에 있으며, 듀플렉스 영역에 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖는다.

[0266] 일부 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오타이드는 동일하거나 상이한 변형으로 변형될 수 있으며, 이는 비-결합 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 모두 또는 결합 포스페이트 산소 중 하나 이상의 하나 이상의 변경; 리보스 당의 성분, *예를 들어*, 리보스 당의 2' 하이드록실의 변경; 포스페이트 모이어티를 "데포스포" 링커로 대량 대체; 천연 발생 염기의 변형 또는 대체; 및 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형을 포함할 수 있다.

[0267] 핵산은 서브유닛의 중합체이므로, 많은 변형, *예를 들어*, 염기, 또는 포스페이트 모이어티의 변형, 또는 포스페이트 모이어티의 비-결합 O가 핵산 내에서 반복되는 위치에서 발생한다. 일부 경우에, 변형은 핵산 내의 모든 대상체 위치에서 발생하지만, 많은 경우에 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 변형은 3'- 또는 5' 말단 위치에서만 발생할 수 있고, 말단 영역 내, *예를 들어*, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치에서 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역 또는 둘 모두에서 발생할 수 있다. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비-결합 O 위치에서의 포스포로티오에이트 변형은 한쪽 또는 양쪽 말단에서만 발생할 수 있고, 말단 영역 내, *예를 들어*, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치에서 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있거나, 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5'- 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.

[0268] *예를 들어*, 안정성을 향상시키거나, 오버행에 특정 염기를 포함하거나, 변형 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 대리물을 단일 가닥 오버행에, *예를 들어*, 5'- 또는 3'-오버행에, 또는 둘 모두에 포함하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오타이드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 3'- 또는 5'-오버행의 염기 모두 또는 일부는, *예를 들어*, 본원에 기술된 변형으로 변형될 수 있다. 변형은, *예를 들어*, 당업계에 공지된 변형을 갖는 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, *예를 들어*, 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 뉴클레오염기의 리보당 대신 변형된 2'-O-메틸의 사용, 및 포스페이트기에서의 변형, *예를 들어*, 포스포로티오에이트 변형의 사용을 포함할 수 있다. 오버행은 표적 서열과 상동성일 필요는 없다.

[0269] 일부 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 2'-하이드록실, 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형된다. 가닥은 하나 초과의 변형을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형된다.

[0270] 적어도 2개의 상이한 변형은 통상적으로 센스 가닥 및 안티센스 가닥 상에 존재한다. 그러한 2개의 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 기타일 수 있다.

[0271] 특정 구현예에서, N_a 또는 N_b는 교호 패턴의 변형을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "교호 모티프"는 하나 이상의 변형을 갖는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 한 가닥의 교호 뉴클레오타이드 상에서 발생한다. 교호 뉴클레오타이드는 하나 걸러 뉴클레오타이드 당 하나 또는 3개 뉴클레오타이드 당 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C 각각이 뉴클레오타이드에 대한 한 가지 유형의 변형을 나타내는 경우, 교호 모티프는 "ABABABABABAB…," "AABBAABBAABB…," "AABAABAABAAB…," "AAABAAABAAAB…," "AAABBBAAABBB…," 또는 "ABCABCABCABC…," 등일 수 있다.

[0272] 교호 모티프에 포함된 변형의 유형은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D 각각이 뉴클레오타이

드 상에 한 가지 유형의 변형을 나타내는 경우, 교호 패턴, 즉, 다른 모든 뉴클레오타이드 상의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 각각은 “ABABAB…”, “ACACAC…” “BDBDBD…” 또는 “CDCDCD…,” 등과 같은 교호 모티프 내 변형 중 몇 가지 가능성으로부터 선택될 수 있다.

[0273] 일부 구현예에서, 발명의 dsRNAi 제제는 전환한 안티센스 가닥 상의 교호 모티프에 대한 변형 패턴에 비해 센스 가닥 상의 교호 모티프에 대한 변형 패턴을 포함한다. 전환(shift)은 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 변형 군이 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 상이하게 변형된 군에 상응하도록 할 수 있고 그 반대의 경우도 마찬가지일 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스 내 안티센스 가닥과 쌍을 형성하는 경우, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5’에서 3'로 "ABABAB"로 시작할 수 있고, 안티센스 가닥 내 교호 모티프는 듀플렉스 영역 내 가닥의 5’에서 3'로 "BABABA"로 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5’에서 3’로 “AABBAABB”로 시작할 수 있고, 안티센스 가닥 내 교호 모티프는 듀플렉스 영역 내 가닥의 5’에서 3’로 “BBAABBAA”로 시작할 수 있어 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이 변형 패턴의 완전하거나 부분적인 전환이 있다.

[0274] 하나의 특정 예에서, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5’에서 3’로 “ABABAB”이며, 여기서 각각의 A는 미변형 리보뉴클레오타이드이고 각각의 B는 2’-O메틸 변형 뉴클레오타이드이다.

[0275] 하나의 특정 예에서, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5'에서 3'로 "ABABAB"이며, 여기서 각각의 A는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드이고, 각각의 B는 2'-O메틸 변형 뉴클레오타이드이다.

[0276] 또 다른 특정 예에서, 안티센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 3'에서 5'로 "BABABA"이며, 여기서 각각의 A는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드이고, 각각의 B는 2'-O메틸 변형 뉴클레오타이드이다.

[0277] 하나의 특정 예에서, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5'에서 3'로 "ABABAB"이고, 안티센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 3'에서 5'로 "BABABA"이며, 여기서 각각의 A는 미변형 리보뉴클레오타이드이고, 각각의 B는 2'-O메틸 변형 뉴클레오타이드이다.

[0278] 하나의 특정 예에서, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5'에서 3'로 "ABABAB"이고, 안티센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 3'에서 5'로 "BABABA"이며, 여기서 각각의 A는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드이고, 각각의 B는 2'-O메틸 변형 뉴클레오타이드이다.

[0279] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제는 2'-O-메틸 변형의 교호 모티프의 패턴을 포함하고 센스 가닥 상의 2'-F 변형은 초기에 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교호 모티프의 패턴에 대한 전환을 초기에 가지며, 즉, 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하고, 그 반대도 마찬가지이다. 센스 가닥의 1 위치는 2'-F 변형으로 시작할 수 있고, 안티센스 가닥의 1 위치는 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.

[0280] 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 도입하는 것은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴을 방해한다. 센스 또는 안티센스 가닥에 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 도입함으로써 센스 또는 안티센스 가닥의 변형 패턴의 이러한 방해는 표적 유전자에 대한 유전자 침묵 활성을 향상시킬 수 있다.

[0281] 일부 구현예에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프가 임의의 가닥에 도입될 때, 모티프 옆의 뉴클레오타이드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부분은 "...N_aYYYN_b..."이며, 여기서 "Y"는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내고, "N_a" 및 "N_b"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY" 옆의 뉴클레오타이드에 대한 변형을 나타내며, 여기서 N_a 및 N_b는 동일하거나 상이한 변형일 수 있다. 대안적으로, 윙 변형이 존재할 때 N_a 또는 N_b가 존재하거나 부재할 있다.

[0282] iRNA는 추가로 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 가닥의 임의의 위치의 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 두 가닥 모두의 임의의 뉴클레오타이드 상에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 모든 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있고; 각각의 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 교호 패턴으로 발생할 수 있고; 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교호 패턴으로 뉴클레오타이드 간 연결 변형 둘 모두를 포함할 수 있다. 센스 가닥 상의 뉴클레오타이드 간 연결 변형의 교호 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 상이할 수 있고, 센스 가닥 상의 뉴클

레오타이드 간 연결 변형의 교호 패턴은 안티센스 가닥 상의 뉴클레오타이드 간 연결 변형의 교호 패턴에 상대적인 전환을 가질 수 있다. 일 구현예에서, 이중-가닥 RNAi 제제는 6-8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 안티센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함하고 3'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함하고, 센스 가닥은 5'-말단 또는 3'-말단에서 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함한다.

[0283] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 갖는 2개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 또한 오버행 뉴클레오타이드를 듀플렉스 영역 내의 말단 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드와 연결하기 위해 만들어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2, 3, 4개, 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 통해 연결될 수 있고, 선택적으로, 오버행 뉴클레오타이드를 오버행 뉴클레오타이드 옆에 있는 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드와 연결하는 추가의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결이 있을 수 있다. 예를 들어, 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결이 있을 수 있고, 여기서 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 세 번째는 오버행 뉴클레오타이드 옆의 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드이다. 이들 말단 3개의 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 3'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단, 또는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있을 수 있다.

[0284] 일부 구현예에서, 2개 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 있고, 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결이 있을 수 있고, 여기서 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 3번째 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 옆에 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드이다. 선택적으로, dsRNAi 제제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 갖는다.

[0285] 일 구현예에서, dsRNAi 제제는 듀플렉스 내에서 표적과 미스매치(들), 또는 이들의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역에서 발생할 수 있다. 염기쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 경향에 따라 순위가 매겨질 수 있다(*예를 들어*, 특정 쌍형성의 결합 또는 해리의 자유 에너지에 따라 가장 간단한 접근법은 개별 쌍을 기준으로 쌍을 검사하는 것이지만, 다음 이웃 또는 유사한 분석이 사용될 수도 있다). 해리를 촉진시키는 측면에서: A:U는 G:C 보다 바람직하고; G:U는 G:C 보다 바람직하고; I:C는 G:C 보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, *예를 들어*, 비-카노니칼 또는 카노니칼 이외의 쌍형성(본원의 다른 곳에 기술된 것과 같이)은 카노니칼(A:T, A:U, G:C) 쌍형성 보다 바람직하고; 범용 염기를 포함하는 쌍형성은 카노니칼 쌍형성보다 바람직하다.

[0286] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 듀플렉스의 5'-말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 하기를 포함하는 군으로부터 독립적으로 선택된 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내에서 처음 1, 2, 3, 4, 또는 5개 염기쌍 중 적어도 하나를 포함한다: A:U, G:U, I:C, 및 미스매치쌍, *예를 들어*, 비-카노니칼 또는 카노니칼쌍 이외의 것 또는 범용 염기를 포함하는 쌍.

[0287] 특정 구현예에서, 안티센스 가닥 내 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 1 위치에 있는 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U, 및 dT로부터 선택된다. 대안적으로, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음 1, 2, 또는 3개 염기쌍 중 적어도 하나는 AU 염기쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0288] 또 다른 구현예에서, 센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오타이드는 데옥시티미딘(dT)이거나 안티센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오타이드는 데옥시티미딘(dT)이다. 예를 들어, 데옥시티미딘 뉴클레오타이드의 짧은 서열, 예를 들어, 센스, 안티센스, 또는 두 가닥 모두의 3'-말단 상의 2개의 dT 뉴클레오타이드가 있다.

[0289] 특정 구현예에서, 센스 가닥 서열은 화학식 I로 나타낼 수 있다:

[0290] $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (I)

[0291] 여기서:

[0292] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0293] p 및 q는 각각 독립적으로 0~6이고;

[0294] 각각의 N_a는 독립적으로 0~25개 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형 뉴클레오타이드를 포함하고;

[0295] 각각의 N_b는 독립적으로 0~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;

[0296] 각각의 n_p 및 n_q는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;

[0297] 여기서 Nb 및 Y는 동일한 변형을 갖지 않고;

[0298] XXX, YYY, 및 ZZZ 각각은 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다. 일부 구현예에서, YYY는 모두 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.

[0299] 일부 구현예에서, N_a 또는 N_b는 교호 패턴의 변형을 포함한다.

[0300] 일부 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 이의 부근에서 존재한다. 예를 들어, dsRNAi 제제가 길이가 17~23개의 뉴클레오타이드인 듀플렉스 영역을 갖는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서 존재할 수 있고(*예를 들어*, 위치 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10, 11, 12; 또는 11, 12, 13), 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터, 5'-말단으로부터 시작하거나; 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내 제1 쌍을 형성한 뉴클레오타이드에서 5'-말단으로부터 시작한다.

[0301] 일 구현예에서, i는 1이고 j는 0이거나, i는 0이고 j는 1이거나, i 및 j 둘 모두는 1이다. 센스 가닥은 따라서 하기의 화학식으로 나타낼 수 있다:

[0302] 5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib);

[0303] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic); 또는

[0304] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id).

[0305] 센스 가닥을 화학식 Ib로 나타내는 경우, N_b는 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.

[0306] 센스 가닥을 화학식 Ic로 나타내는 경우, N_b는 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.

[0307] 센스 가닥을 화학식 Id로 나타내는 경우, 각각의 N_b는 독립적으로 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 일부 구현예에서, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 각각의 N_a는 독립적으로 2~20, 2~15, 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.

[0308] X, Y 및 Z 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0309] 다른 구현예에서, i는 0이고, j는 0이고, 센스 가닥은 하기 화학식으로 나타낼 수 있다:

[0310] 5' n_p- N_a -YYY- N_a-n_q 3' (Ia).

[0311] 센스 가닥을 화학식 Ia로 나타내는 경우, 각각의 N_a는 독립적으로 2~20, 2~15, 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.

[0312] 일 구현예에서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 화학식 II로 나타낼 수 있다:

[0313] 5' n_q'-N_a'-(Z'Z'Z')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')$_l$-N'$_a$-n_p' 3' (II)

[0314] 여기서:

[0315] k 및 l는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0316] p' 및 q'는 각각 독립적으로 0~6이고;

[0317] 각각의 N_a'는 독립적으로 0~25개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형 뉴클레오타이드를 포함하고;

[0318] 각각의 N_b'는 독립적으로 0~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;

[0319] 각각의 n_p' 및 n_q'는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;

[0320] 여기서 N_b' 및 Y'는 동일한 변형을 갖지 않고;

[0321] X 'X 'X ', Y 'Y 'Y ', 및 Z 'Z 'Z '는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.

[0322] 일부 구현예에서, N_a ' 또는 N_b '는 교호 패턴의 변형을 포함한다.

[0323] Y 'Y 'Y ' 모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 예를 들어, dsRNAi 제제가 길이가 17~23개 뉴클레오타이드인 듀플렉스 영역을 갖는 경우, Y 'Y 'Y ' 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에 존재할 수 있고, 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터, 5'-말단으로부터 시작하거나; 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내에서 제1 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드에서 시작한다. 일부 구현예에서, Y 'Y 'Y '모티프는 위치 11, 12, 13에서 존재한다.

[0324] 특정 구현예에서, Y 'Y 'Y '모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드이다.

[0325] 특정 구현예에서, k는 1이고 I은 0이거나, k는 0이고 I은 1이거나, k 및 I 둘 모두는 1이다.

[0326] 안티센스 가닥은 따라서 하기의 화학식으로 나타낼 수 있다:

[0327] 5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p' 3' (IIb);

[0328] 5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p' 3' (IIc); 또는

[0329] 5' n_q'-N_a'- Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'- X'X'X'-N_a'-n_p' 3' (IId).

[0330] 안티센스 가닥을 화학식 IIb로 나타내는 경우, N_b'는 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a'는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0331] 안티센스 가닥을 화학식 IIc로 나타내는 경우, N_b'는 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a'는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0332] 안티센스 가닥을 화학식 IId로 나타내는 경우, 각각의 N_b'는 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a'는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 일부 구현예에서, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0333] 또 다른 구현예에서, k는 0이고 l은 0이고, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 나타낼 수 있다:

[0334] 5' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'- N_a'-n_q' 3' (Ia).

[0335] 안티센스 가닥을 화학식 IIa로 나타내는 경우, 각각의 N_a'는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0336] X', Y' 및 Z' 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0337] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오타이드는 LNA, CRN, UNA, cEt, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-하이드록실, 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센

스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오타이드는 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. 각각의 X, Y, Z, X', Y' 및 Z'는 특히 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.

[0338] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥은 듀플렉스 영역이 21개의 뉴클레오타이드인 경우에 가닥의 9, 10, 및 11 위치에서 존재하는 YYY 모티프를 포함할 수 있고, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내에서 제1 쌍형성 뉴클레오타이드에서 시작하고; Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스 가닥은 추가로 듀플렉스 영역의 반대 말단에 윙 변형으로서 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 포함할 수 있고; XXX 및 ZZZ는 각각 독립적으로 2'-OMe-변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0339] 일부 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12, 13에서 존재하는 Y'Y'Y' 모티프를 포함할 수 있고, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내에서 제1 쌍형성 뉴클레오타이드에서 시작하고; Y'는 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 추가로 듀플렉스 영역의 반대 말단에 윙 변형으로서 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 포함할 수 있고; X'X'X' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 2'-OMe-변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0340] 위의 화학식 Ia, Ib, Ic, 및 Id 중 어느 하나에 의해 나타낸 센스 가닥은 듀플렉스를 형성하고, 여기서 안티센스 가닥은 각각 화학식 IIa, IIb, IIc, 및 IId 중 어느 하나에 의해 나타낸다.

[0341] 따라서, 발명의 방법에 사용하기 위한 dsRNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있고, 각각의 가닥은 14 내지 30개 뉴클레오타이드를 갖고, iRNA 듀플렉스는 하기 화학식 III에 의해 나타낸다:

[0342] 센스: 5' n_p -N_a-(X X X)$_i$ -N_b- Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3'

[0343] 안티센스: 3' n_p'-N_a '-(X'X'X')$_k$-N_b '- Y'Y'Y'-N_b '-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'-n_q' 5'

[0344] (III)

[0345] 여기서:

[0346] i, j, k, 및 l는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0347] p, p ', q, 및 q '는 각각 독립적으로 0~6이고;

[0348] 각각의 N_a 및 N_a'는 독립적으로 0~25개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고;

[0349] 각각의 N_b 및 N_b'는 독립적으로 0~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 나타내고;

[0350] 여기서, 각각의 n_p', n_p, n_q', 및 n_q는 이의 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있고, 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;

[0351] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.

[0352] 일 구현예에서, i는 0이고 j는 0이거나; i는 1이고 j는 0이거나; i는 0 이고 j는 1이거나; i 및 j 둘 모두는 0이거나; i 및 j 둘 모두는 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 0이고 I는 0이거나; k는 1이고 I는 0이고; k는 0이고 I는 1이거나; k 및 I 둘 모두는 0이거나; k 및 I 둘 모두는 1이다.

[0353] iRNA 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합은 하기 화학식을 포함한다:

[0354] 5' N_p - N_a -Y Y Y -N_a-n_q 3'

[0355] 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'-$N_a'$$n_q'$ 5'

[0356] (IIIa)

[0357] 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

[0358] 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'-N_b'- Z'Z'Z'-$N_a'$$n_q'$ 5'

[0359] (IIIb)

[0360] 5' n_p-N_a- X X X -N_b -Y Y Y - N_a-n_q 3'

[0361] 3' n_p'-N_a'- X'X'X'-N_b'- Y'Y'Y'-$N_a'$$n_q'$ 5'

[0362] (IIIc)

[0363] 5' n_p -N_a -X X X -N_b-Y Y Y -N_b- Z Z Z -N_a-n_q 3'

[0364] 3' n_p'-N_a'- X'X'X'-N_b'- Y'Y'Y'-N_b'- Z'Z'Z'-N_a-n_q' 5'

[0365] (IIId)

[0366] dsRNAi 제제를 화학식 IIIa로 나타내는 경우, 각각의 N_a는 독립적으로 2~20, 2~15, 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0367] dsRNAi 제제를 화학식 IIIb로 나타내는 경우, 각각의 N_b는 독립적으로 1~10, 1~7, 1~5, 또는 1~4개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0368] dsRNAi 제제를 화학식 IIIc로 나타내는 경우, 각각의 N_b, N_b'는 독립적으로 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0369] dsRNAi 제제를 화학식 IIId로 나타내는 경우, 각각의 N_b, N_b'는 독립적으로 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a, N_a'는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a, N_a', N_b, 및 N_b'는 독립적으로 교호 패턴의 변형을 포함한다.

[0370] 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId의 X, Y, 및 Z 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0371] dsRNAi 제제를 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId로 나타내는 경우, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 Y' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; Y 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0372] dsRNAi 제제를 화학식 IIIb 또는 화학식 IIId로 나타낸는 경우, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 Z' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; Z 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0373] dsRNAi 제제를 화학식 IIIc 또는 화학식 IIId로 나타내는 경우, X 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 X' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, X 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; X 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0374] 특정 구현예에서, Y 뉴클레오타이드 상의 변형은 Y ' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하거나, Z 뉴클레오타이드 상의 변형은 Z' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하거나, X 뉴클레오타이드 상의 변형은 X ' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하다.

[0375] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제를 화학식 IIId로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 다른 구현예에서, RNAi 제제를 화학식 IIId로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형

이고, n_p'>0이고 적어도 하나의 n_p'는 이웃하는 뉴클레오타이드에 포스포로티오에이트 결합을 통해 결합된다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제를 화학식 IIId로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p' >0이고 적어도 하나의 n_p'는 이웃하는 뉴클레오타이드에 포스포로티오에이트 결합을 통해 결합되고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커(후술됨)를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 접합된다. 다른 구현예에서, RNAi 제제를 화학식 IIId로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'>0이고 적어도 하나의 n_p'는 이웃하는 뉴클레오타이드에 포스포로티오에이트 결합을 통해 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 접합된다.

[0376] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제를 화학식 IIIa로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p'>0이고 적어도 하나의 n_p'는 이웃하는 뉴클레오타이드에 포스포로티오에이트 결합을 통해 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 접합된다.

[0377] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제는 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId로 나타낸 적어도 2개의 듀플렉스를 함유하는 다량체이고, 여기서 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단가능하거나 절단가능하지 않을 수 있다. 선택적으로, 다량체는 추가로 리간드를 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적화할 수 있거나; 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적화할 수 있다.

[0378] 일부 구현예에서, dsRNAi 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId로 나타낸 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 듀플렉스를 함유하는 다량체이고, 여기서 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단가능하거나 절단가능하지 않을 수 있다. 선택적으로, 다량체는 추가로 리간드를 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적화할 수 있거나; 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적화할 수 있다.

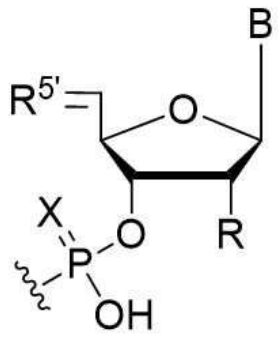
[0379] 일 구현예에서, 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId 중 적어도 하나로 나타낸 2개의 dsRNAi 제제는 5' 말단, 및 3' 말단의 하나 또는 둘 모두에서 서로 연결되고, 선택적으로 리간드에 접합된다. 제제의 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적화할 수 있거나; 제제의 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적화할 수 있다.

[0380] 특정 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 함유하는 적은 수의 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 2'-플루오로 변형을 갖는 10개 이하의 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 예를 들어, RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0개 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 10개 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 4개 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 6개 뉴클레오타이드를 함유한다. 또 다른 특정 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 6개 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 4개 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 2개 뉴클레오타이드를 함유한다.

[0381] 다른 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 함유하는 매우 낮은 수의 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 2'-플루오로 변형을 함유하는 2개 이하의 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 예를 들어, RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 0개의 뉴클레오타이드 중 2개, 1개를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 2개 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 센스 가닥에서 2-플루오로 변형을 갖는 0개 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 2개 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다.

[0382] 다양한 공보는 발명의 방법에 사용될 수 있는 다량체 iRNA를 기술한다. 이러한 공개 공보는 WO2007/091269, 미국 특허 제7,858,769호, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887, 및 WO2011/031520를 포함하고, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0383] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 본원에 기술된 것과 같은 RNAi 제제의 비닐 포스포네이트(VP) 변형을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시내용의 5'-비닐 포스포네이트 변형 뉴클레오타이드는 하기의 구조를 갖고:



[0384]

[0385] 여기서 X는 O 또는 S이고;

[0386] R은 수소, 하이드록시, 플루오로, 또는 C_{1-20}알콕시(*예를 들어*, 메톡시 또는 n-헥사데실옥시)이고;

[0387] $R^{5'}$는 =C(H)-P(O)$(OH)_2$이고, C5' 탄소와 $R^{5'}$ 사이의 이중 결합은 *E* 또는 *Z* 배향(*예를 들어*, E 배향)이고;

[0388] B는 뉴클레오염기 또는 변형된 뉴클레오염기이고, 선택적으로 여기서 B는 아데닌, 구아닌, 시토신, 티민 또는 우라실이다.

[0389] 본 발명의 비닐 포스포네이트는 발명의 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 비닐 포스포네이트는, 선택적으로, dsRNA의 안티센스 가닥의 5' 말단에서 dsRNA의 안티센스 가닥에 부착된다.

[0390] 비닐 포스포네이트 변형은 또한 본 발명의 조성물 및 방법을 위해 고 려된다. 예시적인 비닐 포스포네이트 구조는 선행하는 구조를 포함하며, 여기서 R5'는 =C(H)-OP(O)(OH)2이고, C5' 탄소와 R5' 사이의 이중 결합은 E 또는 Z 배향(*예를 들어*, E 배향)이다.

[0391] 하기에서 더 상세히 기술된 것과 같이, 하나 이상의 탄수화물 모이어티의 iRNA로의 접합을 함유하는 iRNA는 iRNA의 하나 이상의 성질을 최적화할 수 있다. 많은 경우에, 탄수화물 모이어티는 iRNA의 변형된 서브유닛에 부착될 것이다. 예를 들어, iRNA의 하나 이상의 리보뉴클레오타이드 서브유닛의 리보스 당은 또 다른 모이어티, *예를 들어*, 탄수화물 리간드가 부착된 비-탄수화물(예컨대, 환형) 캐리어로 대체될 수 있다. 서브유닛의 리보스 당이 그렇게 대체된 리보뉴클레오타이드 서브유닛은 본원에서 리보스 대체 변형 서브유닛(RRMS)으로 지칭된다. 환형(cyclic) 캐리어는 카보사이클릭 고리 시스템일 수 있고, *즉*, 모든 고리(ring) 원자는 탄소 원자, 또는 헤테로사이클릭(heterocyclic) 고리 시스템이고, *즉*, 하나 이상의 환 원자는 헤테로원자, *예를 들어* 질소, 산소, 황일 수 있다. 환형 캐리어는 모노사이클릭(monocyclic) 고리 시스템일 수 있거나, 2개 이상의 고리, *예를 들어*, 융합된 고리를 함유할 수 있다. 환형 캐리어는 완전히 포화된 고리 시스템일 수 있거나, 이것은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있다.

[0392] 리간드는 캐리어를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 캐리어는 (i) 적어도 하나의 "골격 부착점", 예컨대 2개의 "골격 부착점" 및 (ii) 적어도 하나의 "테더링 부착점"을 포함한다. 본원에 사용된 "골격 부착점"은 작용기, *예를 들어*, 하이드록실기, 또는 일반적으로 이를 위해 이용가능한 결합을 지칭하고, 이는 골격, *예를 들어*, 리보핵산의 포스페이트, 또는 변형 포스페이트, *예를 들어* 황 함유 골격으로의 캐리어의 혼입에 적합하다. 일부 구현예에서 "테더링 부착점"(TAP)은 선택된 모이어티를 연결하는, 환형 캐리어의 구성 고리 원자, *예를 들어*, 탄소 원자 또는 헤테로원자(골격 부착점을 제공하는 원자와 구별됨)를 지칭한다. 모이어티는 *예를 들어*, 탄수화물, *예를 들어*, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류, 또는 다당류일 수 있다. 선택적으로, 선택된 모이어티는 환형 캐리어로의 삽입 테더에 의해 연결된다. 따라서, 환형 캐리어는 종종 작용기, *예를 들어*, 아미노기를 포함하거나, 일반적으로 또 다른 화학적 실체, *예를 들어*, 구성 고리에 대한 리간드의 혼입 또는 테더링에 적합한 결합을 제공한다.

[0393] iRNA는 캐리어를 *통해* 리간드에 접합될 수 있으며, 여기서 캐리어는 환형기 또는 비환형(acyclic)기일 수 있다. 일부 구현예에서, 환형 기는 피롤리디닐, 파라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 피리다지노닐, 테트라하이드로푸릴, 및 데칼린으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 비환형기는 세

리놀 골격 또는 디에탄올아민 골격이다.

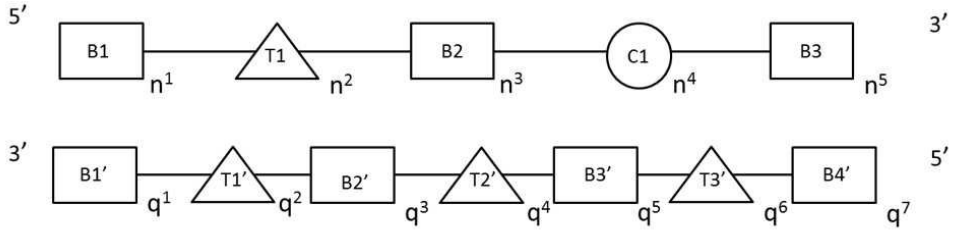
[0394] *i. 열 불안정화 변형*

[0395] 특정 구현예에서, dsRNA 분자는 안티센스 가닥의 시드 영역에 열 불안정화 변형을 혼입시킴으로써 RNA 간섭에 대해 최적화될 수 있다. 본원에서 사용되는 것과 같이, "시드 영역"은 참조된 가닥의 5' 말단의 위치 2~9 또는 참조된 가닥의 5' 말단의 위치 2~8을 의미한다. 예를 들어, 열 불안정화 변형은 안티센스 가닥의 시드 영역에 혼입되어 오프-타겟 유전자 침묵을 감소시키거나 억제할 수 있다.

[0396] 용어 "열 불안정화 변형(들)"은 dsRNA이 그러한 변형(들)을 갖지 않는 dsRNA의 용융 온도(Tm)보다 낮은 전체 Tm을 갖도록 하는 변형(들)을 포함한다. 예를 들어, 열 불안정화 변형(들)은 dsRNA의 Tm을 1~4° C, 예컨대 1, 2, 3 또는 4도만큼 감소시킬 수 있다. 또한, 용어 "열 불안정화 뉴클레오타이드"는 하나 이상의 열 불안정화 변형을 포함하는 뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0397] 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수하여 처음 9개 뉴클레오타이드 위치 내 듀플렉스의 적어도 하나의 열 불안정화 변형을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 dsRNA가 오프-표적 유전자 침묵 활성을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 일부 구현예에서, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 5' 영역의 처음 9개 뉴클레오타이드 위치 내에 듀플렉스의 적어도 하나(*예를 들어*, 1, 2, 3, 4 또는 5개 이상)의 열 불안정화 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 듀플렉스의 하나 이상의 열 불안정화 변형(들)은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 2~9, 예컨대 위치 4~8에 위치한다. 일부 추가 구현예에서, 듀플렉스의 열 불안정화 변형(들)은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 6, 7 또는 8에 위치한다. 또 일부 추가의 구현예에서, 듀플렉스의 열 불안정화 변형은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 7에 위치한다. 일부 구현예에서, 듀플렉스의 열 불안정화 변형은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부 위치 2, 3, 4, 5 또는 9에 위치한다.

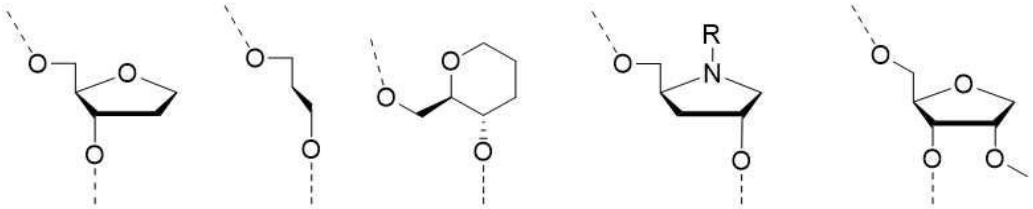
[0398] iRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14 내지 40개 뉴클레오타이드를 갖는다. RNAi 제제는 화학식 L로 나타낼 수 있다:

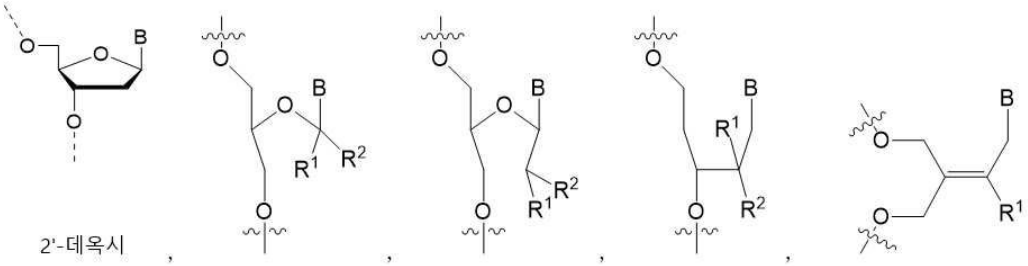
[0399] 

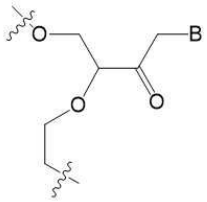
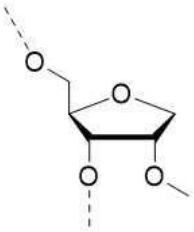
(L),

[0400] 화학식 L에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4'는 각각 독립적으로 2'-O-알킬, 2'-치환 알콕시, 2'-치환 알킬, 2'-할로, ENA, 및 BNA/LNA로 이루어진 군으로부터 선택된 변형을 함유하는 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4'는 각각 2'-OMe 변형을 함유한다. 일 구현예에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4'는 각각 2'-OMe 또는 2'-F 변형을 함유한다. 일 구현예에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4' 중 적어도 하나는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA, , 2'O-CH2C(O)N(Me)H) 변형을 함유한다.

[0401] C1은 안티센스 가닥의 시드 영역에 대향하는 부위(즉, 안티센스 가닥의 5'-말단의 위치 2~8 또는 참조된 가닥의 5'-말단의 위치 2~9에)에 위치하는 열 불안정화 뉴클레오타이드이다. 예를 들어, C1은 안티센스 가닥의 5'-말단의 위치 2~8에서 뉴클레오타이드와 쌍을 이루는 센스 가닥의 위치에 존재한다. 일 실시예에서, C1은 센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 15에 존재한다. C1 뉴클레오타이드는 무염기 변형; 듀플렉스 내 반대 뉴클레오타이드와의 미스매치; 및 당 변형, 예컨대 2'-데옥시 변형 또는 비환형 뉴클레오타이드, *예를 들어*, 잠김 해제된 핵산(UNA) 또는 글리세롤 핵산(GNA) 및 2'-5'-결합 리보뉴클레오타이드("3'-RNA")를 포함할 수 있는 열 불안정화 변형을 갖는다. 일 구현예에서, C1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 열 불안정화 변형을 갖고: i) 안티센스 가닥 내 반대 뉴클레오타이드와의 미스매치; ii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 무염기 변형:

[0402]  ; 및 iii) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 당 변형:

[0403] 

, , , , 및  , 여기서 B는 변형 또는 미변형 뉴클레오염기이고, R^1 및 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, OR_3, 또는 알킬이고; R_3은 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 당이다. 일 구현예에서, C1에서의 열 불안정화 변형은 G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T, 및 U:T로 이루어진 군으로부터 선택된 미스매치이고; 선택적으로, 미스매치 쌍 내의 적어도 하나의 뉴클레오염기는 2'-데옥시 뉴클레오염기이다. 일 실시예에서, C1에서의 열 불안정화 변형은 GNA 또는  이다.

[0404] T1, T1', T2', 및 T3'은 각각 독립적으로 뉴클레오타이드에 2'-OMe 변형의 입체 벌크 이하인 입체 벌크를 제공하는 변형을 포함하는 뉴클레오타이드를 나타낸다. 입체 벌크는 변형의 입체 효과의 합을 지칭한다. 뉴클레오타이드의 변형의 입체 효과를 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 변형은 뉴클레오타이드의 리보스 당의 2' 위치에 있을 수 있거나, 비-리보스 뉴클레오타이드, 비환형 뉴클레오타이드, 또는 리보스 당의 2' 위치와 유사하거나 동등한 뉴클레오타이드의 골격에 대한 변형일 수 있고, 뉴클레오타이드에 2'-OMe 변형의 입체 벌크보다 이하인 입체 벌크를 제공한다. 예를 들어, T1, T1', T2', 및 T3'은 DNA, RNA, LNA, 2'-F, 및 2'-F-5'-메틸로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, T1은 DNA이다. 일 구현예에서, T1'은 DNA, RNA 또는 LNA이다. 일 구현예에서, T2'는 DNA 또는 RNA이다. 일 구현예에서, T3'은 DNA 또는 RNA이다.

[0405] n^1, n^3, 및 q^1은 독립적으로 길이가 4 내지 15개 뉴클레오타이드이다.

[0406] n^5, q^3, 및 q^7은 독립적으로 길이가 1~6개 뉴클레오타이드(들)이다.

[0407] n^4, q^2, 및 q^6은 독립적으로 길이가 1~3개 뉴클레오타이드(들)이고; 대안적으로, n^4는 0이다.

[0408] q^5는 독립적으로 길이가 0~10개 뉴클레오타이드(들)이다.

[0409] n^2 및 q^4는 독립적으로 길이가 0~3개 뉴클레오타이드(들)이다.

[0410] 대안적으로, n^4는 길이가 0~3개 뉴클레오타이드(들)이다.

[0411] 일 구현예에서, n^4는 0일 수 있다. 일 실시예에서, n^4는 0이고, q^2 및 q^6은 1이다. 또 다른 예에서, n^4는 0이고, q^2 및 q^6은 1이고, 센스 가닥의 위치 1~5 내에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0412] 일 구현예에서, n^4, q^2, 및 q^6은 각각 1이다.

[0413] 일 구현예에서, n^2, n^4, q^2, q^4, 및 q^6은 각각 1이다.

[0414] 일 구현예에서, C1은 센스 가닥이 길이가 19~22개 뉴클레오타이드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단의 위치 14~17에 있고, n^4는 1이다. 일 구현예에서, C1은 센스 가닥의 5'-말단의 위치 15에 있다.

[0415] 일 구현예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에서 시작한다. 일 실시예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있고, q^6은 1과 같다.

[0416] 일 구현예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에서 시작한다. 일 실시예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있고, q^2은 1과 같다.

[0417] 예시적인 구현예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에서 시작하고, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에서 시작한다. 일 실시예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2번에서 시작하고, q^6은 1과 같고, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에서 시작하고, q^2는 1과 같다.

[0418] 일 구현예에서, T1' 및 T3'는 길이가 11개 뉴클레오타이드에 의해 분리된다(*즉, T1' 및 T3' 뉴클레오타이드를 계수*하지 않음).

[0419] 일 구현예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있다. 일 실시예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있고, q^2는 1과 같고, 변형은 2' 위치 또는 비-리보스 내 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스보다 덜 입체적인 벌크를 제공한다.

[0420] 일 구현예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있다. 일 실시예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있고, q^6은 1과 같고, 변형은 2' 위치 또는 비-리보스 내 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스 보다 덜 하거나 동등한 입체적인 벌크를 제공한다.

[0421] 일 구현예에서, T1은 센스 가닥의 절단 부위에 있다. 일 실시예에서, T1은 센스 가닥이 길이가 19~22개 뉴클레오타이드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 11에 있고, n^2는 1이다. 예시적인 구현예에서, T1은 센스 가닥이 길이가 19~22개 뉴클레오타이드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 11에 있는 센스 가닥의 절단 부위에 있고, n^2는 1이다.

[0422] 일 구현예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 6에서 시작한다. 일 실시예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 6~10에 있고, q^4는 1이다.

[0423] 예시적인 구현예에서, T1은, 예를 들어, 센스 가닥이 길이가 19~22개 뉴클레오타이드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 11에 있는 센스 가닥의 절단 부위에 있고, n^2는 1이고; T1'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있고, q^2는 1과 같고, T1'에 대한 변형은 리보스 당의 2' 위치에 또는 비-리보스 내의 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스 보다 덜 입체적인 벌크를 제공하고; T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 6~10에 있고, q^4는 1이고; T3'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있고, q^6는 1과 같고, T3'에 대한 변형은 2' 위치에 또는 비-리보스 내 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스 보다 덜 하거나 동등한 입체적인 벌크를 제공한다.

[0424] 일 구현예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 8에서 시작한다. 일 실시예에서, T2'는 안티센스

가닥의 5' 말단으로부터 위치 8에서 시작하고, q^4는 2이다.

[0425] 일 구현예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 9에서 시작한다. 일 실시예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 9에 있고, q^4는 1이다.

[0426] 일 구현예에서, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 6이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 인터뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0427] 일 구현예에서, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 6이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0428] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다.

[0429] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0430] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 6이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 7이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, T2'은 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다.

[0431] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 6이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 7이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0432] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7

이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 1이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 6이고, T3'는 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다.

[0433] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 6이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0434] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 5이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 1이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 선택적으로, 안티센스 가닥의 3'-말단에 적어도 2개의 추가 TT를 갖는다.

[0435] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 5이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 선택적으로, 안티센스 가닥의 3' 말단에 적어도 2개의 추가 TT를 갖고; 센스 가닥의 위치 1~5 내에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함)을 포함한다.

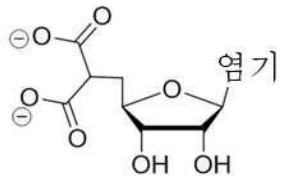
[0436] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

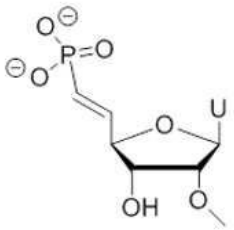
[0437] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

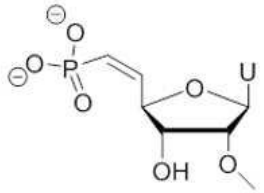
[0438] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0439] RNAi 제제는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 인 함유기를 포함할 수 있다. 5'-말단 인 함유기는 5'-말단 포스페이트(5'-P), 5'-말단 포스포로티오에이트(5'-PS), 5'-말단 포스포로디티오에이트(5'-PS_2), 5'-말단 비닐포스포네이트(5'-VP), 5'-말단 메틸포스포네이트(MePhos), 또는 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐

(

)일 수 있다. 5'-말단 인 함유기가 5'-말단 비닐포스포네이트(5'-VP)인 경우, 5'-VP는 5'-*E*-VP 이성질체(즉, 트랜스-비닐포스포네이트, 

), 5'-Z-VP 이성질체(즉, *시스*-비닐포스포네이트, 

), 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0440] 일 구현예에서, RNAi 제제는 센스 가닥의 5'-말단에 인 함유기를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 5'-말단에 인 함유기를 포함한다.

[0441] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-P를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-P를 포함한다.

[0442] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-PS를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-PS를 포함한다.

[0443] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-VP를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-VP를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-*E*-VP를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-*Z*-VP를 포함한다.

[0444] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-PS_2를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-PS_2를 포함한다.

[0445] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-PS_2를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0446] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.

[0447] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0448] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0449] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0450] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0451] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0452] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.

[0453] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0454] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0455] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0456] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0457] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. dsRNA 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.

[0458] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0459] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고,

T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0460] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0461] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0462] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.

[0463] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0464] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0465] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에

이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0466] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0467] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- PS를 포함한다.

[0468] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0469] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. dsRNAi RNA 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0470] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0471] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0472] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- PS를 포함한다.

[0473] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0474] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0475] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0476] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0477] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- PS를 포함한다.

[0478] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7

이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0479] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0480] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3는 4이고, q^4는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0481] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0482] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- PS를 포함한다.

[0483] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0484] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2를 포함한다.

[0485] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐을 포함한다.

[0486] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0487] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0488] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP(*예를 들어*, 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다.

[0489] 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0490] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- PS_2 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS_2는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0491] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0492] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0493] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0494] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP(*예를 들어*, 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또

는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0495] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS_2는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0496] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0497] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0498] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0499] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의

2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP(*예를 들어*, 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0500] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS_2 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS_2는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0501] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0502] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0503] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0504] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7

이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- VP(*예를 들어*, 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP, 또는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0505] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- PS_2 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS_2는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0506] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1은 8이고, T1은 2'F이고, n^2는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3은 7이고, n^4는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3은 4이고, q^4는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-*C*-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0507] 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0508] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0509] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0510] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드; 및

[0511] (iii) 위치 1, 3, 5, 7, 9 내지 11, 13, 17, 19 및 21에서의 2'-F 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 12, 14 내지 16, 18 및 20에서의 2'-OMe 변형(5' 말단으로부터 계수함);

[0512] 및

[0513] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0514] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0515] (ii) 위치 1, 3, 5, 9, 11 내지 13, 15, 17, 19, 21, 및 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4, 6 내지 8, 10, 14, 16, 18, 20, 및 22에서의 2'F 변형(5' 말단으로부터 계수함);

[0516] (iii) 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0517] 여기서, dsRNA 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-

말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0518] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0519] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0520] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0521] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0522] (iii) 위치 1, 3, 5, 7, 9 내지 11, 13, 15, 17, 19 및 21에서의 2'-F 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18 및 20에서의 2'-OMe 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0523] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0524] 및

[0525] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0526] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0527] (ii) 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11 내지 13, 15, 17, 19, 및 21 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 및 20에서의 2'F 변형(5' 말단으로부터 계수함);

[0528] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단에서 계수함);

[0529] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0530] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0531] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0532] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0533] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0534] (iii) 위치 1 내지 6, 8, 10 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 위치 7 및 9에서의 2'-F 변형, 및 위치 11에서의 데옥시-뉴클레오타이드(*예를 들어*, dT)(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0535] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0536] 및

[0537] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0538] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0539] (ii) 위치 1, 3, 7, 9, 11, 13, 15, 17 및 19 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4 내지 6, 8, 10, 12, 14, 16, 및 18에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0540] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합(5' 말단에서 계수함);

[0541] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0542] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0543] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0544] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0545] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0546] (iii) 위치 1 내지 6, 8, 10, 12, 14, 및 16 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 7, 9, 11, 13, 및 15에서의 2'-F 변형; 및

[0547] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0548] 및

[0549] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0550] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0551] (ii) 위치 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 및 21 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2 내지 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 및 20에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0552] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단에서 계수함);

[0553] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0554] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0555] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0556] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0557] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0558] (iii) 위치 1 내지 9, 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 10 및 11에서의 2'-F 변형; 및

[0559] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0560] 및

[0561] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0562] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0563] (ii) 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11 내지 13, 15, 17, 19, 및 21 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 및 20에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함);

[0564] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단에서 계수함);

[0565] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0566] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0567] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0568] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0569] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의

GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0570] (iii) 위치 1, 3, 5, 7, 9 내지 11, 및 13에서의 2’-F 변형, 및 위치 2, 4, 6, 8, 12, 및 14 내지 21에서의 2’-OMe 변형; 및

[0571] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5’ 말단으로부터 계수함);

[0572] 및

[0573] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0574] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0575] (ii) 위치 1, 3, 5 내지 7, 9, 11 내지 13, 15, 17 내지 19, 및 21 내지 23에서의 2’-OMe 변형, 및 위치 2, 4, 8, 10, 14, 16, 및 20에서의 2’-F 변형(5’ 말단으로부터 계수함); 및

[0576] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5’ 말단에서 계수함);

[0577] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3’-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5’-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0578] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0579] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0580] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0581] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0582] (iii) 위치 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 17, 및 19 내지 21에서의 2'-OMe 변형 및 위치 3, 5, 7, 9 내지 11, 13, 16, 및 18에서의 2'-F 변형; 및

[0583] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0584] 및

[0585] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0586] (i) 25개 뉴클레오타이드의 길이;

[0587] (ii) 위치 1, 4, 6, 7, 9, 11 내지 13, 15, 17, 및 19 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 3, 5, 8, 10, 14, 16, 및 18에서의 2'-F 변형, 및 위치 24 및 25에서의 데옥시-뉴클레오타이드(*예를 들어*, dT)(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0588] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단에서 계수함);

[0589] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 4개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0590] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0591] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0592] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0593] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0594] (iii) 위치 1 내지 6, 8 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 7 및 9 내지 11에서의 2'-F 변형; 및

[0595] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0596] 및

[0597] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0598] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0599] (ii) 위치 1, 3 내지 5, 7, 8, 10 내지 13, 15, 및 17 내지 23에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 2, 6, 9, 14, 및 16에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0600] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단에서 계수함);

[0601] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0602] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0603] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0604] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0605] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0606] (iii) 위치 1 내지 6, 8 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 7 및 9 내지 11에서의 2'-F 변형; 및

[0607] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0608] 및

[0609] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0610] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;

[0611] (ii) 위치 1, 3 내지 5, 7, 10 내지 13, 15, 및 17 내지 23에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 2, 6, 8, 9, 14, 및 16에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0612] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단에서 계수함);

[0613] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0614] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0615] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0616] (i) 19개 뉴클레오타이드의 길이;

[0617] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

[0618] (iii) 위치 1 내지 4, 6 및 10 내지 19에서의 2'-OMe 변형 및 위치 5 및 7 내지 9에서의 2'-F 변형; 및

[0619] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0620] 및

[0621] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0622] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;

[0623] (ii) 위치 1, 3 내지 5, 7, 10 내지 13, 15, 및 17 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 2, 6, 8, 9, 14, 및 16에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0624] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 19와 20 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 20과 21 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합(5' 말단에서 계수함);

[0625] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0626] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 iRNA는 표 2, 3, 5, 6 및 8~13 중 어느 하나에 열거된 제제로부터 선택된 제제이다. 이들 제제는 리간드를 추가로 포함할 수 있다.

[0627] **IV. 리간드에 접합된 iRNA**

[0628] 본 발명의 iRNA의 RNA의 또 다른 변형은, *예를 들어*, 세포로의 iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키는 iRNA 하나 이상의 리간드, 모이어티 또는 접합체에 화학적으로 결합하는 것을 포함한다. 이러한 모이어티는 콜레스테롤 모이어티와 같은 지질 모이어티를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(문헌참조: Letsinger *등*, *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86: 6553~6556). 다른 구현예에서, 리간드는 콜산(문헌참조: Manoharan *등*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1994, 4:1053~1060), 티오에테르, *예를 들어*, 베릴-S-트리틸티올(문헌참조: Manoharan *등*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306~309; Manoharan *등*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765~2770), 티오콜레스테롤(문헌참조: Oberhauser *등*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533~538), 지방족 사슬, *예를 들어*, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌참조: Saison-Behmoaras *등*, *EMBO J*, 1991, 10:1111~1118; Kabanov *등*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327~330; Svinarchuk *등*, *Biochimie*, 1993, 75:49~54), 인지질, *예를 들어*, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트(문헌참조: Manoharan *등*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651~3654; Shea *등*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777~3783), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌참조: Manoharan *등*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969~973), 또는 아다만탄 아세트산(문헌참조: Manoharan *등*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651~3654), 손바닥 모이어티(문헌참조: Mishra *등*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229~237), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(문헌참조: Crooke *등*, J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923~937)이다.

[0629] 특정 구현예에서, 리간드는 이것이 혼입되는 iRNA 제제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경시킨다. 일부 구현예에서 리간드는, *예를 들어*, 이러한 리간드가 부재하는 종과 비교하여 선택된 표적, *예를 들어*, 분자, 세포 또는 세포 유형, 구획, *예를 들어* 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체의 영역에 대해 증진된 친화성을 제공한다. 일부 구현예에서, 리간드는 듀플렉스된 핵산에서 듀플렉스 쌍형성에 관여하지 않는다.

[0630] 리간드는 천연 발생 물질, 예컨대 단백질(*예를 들어*, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질단백질(LDL) 또는 글로불린); 탄수화물(*예를 들어*, 덱스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 시클로덱스트린, N-아세틸글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한 합성 중합체, *예를 들어*, 합성 폴리아미노산과 같은 재조합 또는 합성 분자일 수 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리라이신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L- 락티드-코-글리콜화된) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체 (HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예는 다음을 포함한다: 폴리에틸렌이민, 폴리리신(PLL), 스퍼민, 스퍼미딘, 폴리아민, 슈도펩타이드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염 또는 알파 나선 펩타이드.

[0631] 리간드는 또한 표적화 군, *예를 들어*, 세포 또는 조직 표적화 제제, *예를 들어*, 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, *예를 들어*, 콩팥 세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. 표적화 그룹은 티로트로핀, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토스아민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 글리코실화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴, 또는 RGD 펩타이드 또는 RGD 펩타이드 모사체일 수 있다. 특정 구현예에서, 리간드는 다가 갈락토스, *예를 들어*, N-아세틸-갈락토사민이다.

[0632] 리간드의 다른 예는 염료, 중간증량제(*예를 들어*, 아크리딘), 가교제(*예를 들어*, 소랄렌, 미토마이신 C), 포르

피린(TPPC4, 텍사피린, 삭피린), 다환 방향족 탄화수소(*예를 들어*, 페나진, 디히드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제(*예를 들어*, EDTA), 친유성 분자, *예를 들어*, 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-Bis-O(헥사데실)글리세롤, 게라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르놀, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스트산,O3-(올레오일)리소콜산, O3-(올레오일)콜레산, 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩타이드 접합체(*예를 들어*, 안테나피디아 펩타이드, Tat 펩타이드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(*예를 들어*, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성 표지된 마커, 효소, 합텐(*예를 들어*, 비오틴), 수송/흡수 촉진자(*예를 들어*, 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(*예를 들어*, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 접합체, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.

[0633] 리간드는 단백질, *예를 들어*, 당단백질, 또는 펩타이드, *예를 들어*, 공동-리간드에 대한 특이적 친화성을 갖는 분자, 또는 항체, *예를 들어*, 간세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체일 수 있다. 리간드는 또한 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 이들은 또한 비-펩타이드 종, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N- 아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스 또는 다가 푸코스를 포함할 수 있다. 리간드는, 예를 들어, 리포폴리사카라이드, p38 MAP 키나제의 활성화제 또는 NF-κB의 활성화제일 수 있다.

[0634] 리간드는, *예를 들어*, 세포의 미세소관, 마이크로필라멘트 또는 중간 필라멘트를 붕괴시킴에 의해 세포의 세포골격을 예를 들어 파괴함으로써 iRNA 제제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 물질, *예를 들어* 약물일 수 있다. 약물은, 예를 들어, 탁솔, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 시토칼라신, 노코다졸, 자플라키놀리드, 라트런쿨린 A, 팔로이딘, 스윈홀리드 A, 인다노신, 또는 미오세빈일 수 있다.

[0635] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 iRNA에 부착된 리간드는 약동학적 조절제(PK 조절제)로서 작용한다. PK 조절제는 친유성체, 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩타이드, 단백질 결합제, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적인 PK 조절제는 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스핑고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 또한 혈청 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있고, 따라서, 짧은 올리고뉴클레오타이드, *예를 들어*, 골격 내 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 약 5개 염기, 10개 염기, 15개 염기 또는 20개 염기의 올리고뉴클레오타이드도 본 발명에 리간드로서(*예를 들어*, PK 조절 리간드로서) 적용될 수 있다. 또한, 혈청 성분(*예를 들어*, 혈청 단백질)에 결합하는 압타머 또한 본원에 기술된 구현예에서 PK 조절 리간드로서 사용하기에 적합하다.

[0636] 본 발명의 리간드-접합 iRNA는 (하기에서 기술하는 것과 같이) 올리고뉴클레오타이드 상으로의 결합 분자의 부착으로부터 유래된 것과 같은 펜던트 반응성 관능기를 함유하는 올리고뉴클레오타이드의 사용에 의해 합성될 수 있다. 이러한 반응성 올리고뉴클레오타이드는 상업적으로 이용가능한 리간드, 임의의 다양한 보호기를 보유하는 합성된 리간드, 또는 이에 부착된 결합 모이어티를 갖는 리간드와 직접 반응할 수 있다.

[0637] 본 발명의 접합체에 사용되는 올리고뉴클레오타이드는 널리 공지된 고체상 합성 기술을 통해 편리하고 통상적으로 제조될 수 있다. 그러한 합성을 위한 기기는 여러 판매업자에 의해 시판되고 있고, 예를 들어, Applied Biosystems®(Foster City, Calif.)을 포함한다. 당업계에 공지된 그러한 합성을 위한 임의의 다른 방법은 추가로 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 또한 다른 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 포스포로티오에이트 및 알킬화된 유도체를 제조하기 위한 유사한 기술을 사용하는 것이 공지되어 있다.

[0638] 본 발명의 리간드-접합된 iRNA 및 리간드-분자 함유 서열-특이적 연결된 뉴클레오시드에서, 올리고뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오사이드는 표준 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오사이드 전구체, 또는 이미 연결 모이어티를 보유하는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오사이드 접합 전구체, 이미 리간드 분자를 보유하는 리간드-뉴클레오타이드 또는 뉴클레오사이드-접합체 전구체, 또는 비-뉴클레오사이드 리간드-보유 빌딩 블록을 사용하여 적합한 DNA 합성기 상에서 제조될 수 있다.

[0639] 이미 연결 모이어티를 보유하는 뉴클레오사이드 접합 전구체를 사용하는 경우, 서열-특이적 연결된 뉴클레오사이드의 합성은 통상적으로 완료되고, 리간드 분자는 연결 모이어티와 반응하여 리간드-접합 올리고뉴클레오타이드를 형성한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 연결된 뉴클레오사이드는 상업적으로 이용가능하고 올리고뉴클레오타이드 합성에 통상적으로 사용되는 표준 포스포르아미디트 및 비표준 포스포르아미디트에 추가하여 리간드-뉴클레오사이드 접합체로부터 유래된 포스포르아미디트를 사용하여 자동화된 합성기

에 의해 합성된다.

[0640] *A. 지질 접합체*

[0641] 특정 구현예에서, 리간드 또는 접합체는 지질 또는 지질 기반 분자이다. 그러한 지질 또는 지질 기반 분자는 혈청 단백질, *예를 들어,* 인간 혈청 알부민(HSA)에 결합할 수 있다. HSA 결합 리간드는 표적 조직, *예를 들어,* 신체의 비-콩팥 표적 조직으로의 접합체의 분포를 가능하게 한다. 예를 들어, 표적 조직은 간의 실질 세포를 포함하는 간일 수 있다. HSA에 결합할 수 있는 다른 분자는 또한 리간드로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센 또는 아스피린이 사용될 수 있다. 지질 또는 지질 기반 리간드는 (a) 접합체의 분해에 대한 내성을 증가시킬 수 있거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로의 표적화 또는 수송을 증가시킬 수 있거나, (c) 혈청 단백질, *예를 들어,* HSA로의 결합을 조정하는 데에 사용될 수 있다.

[0642] 또한 지질 기반 리간드를 사용하여 접합체의 표적 조직으로의 결합을 억제, *예를 들어,* 제어할 수 있다. 예를 들어, 보다 강하게 HSA에 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드는 콩팥으로 표적화될 가능성이 적고 따라서 신체로부터 제거될 가능성이 적다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드를 사용하여 접합체를 콩팥에 표적화시킬 수 있다.

[0643] 특정 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 결합한다. 일부 구현예에서, 이는 접합체가 비-콩팥 조직에 분포되기에 충분한 친화도로 HSA에 결합한다. 그러나, 친화성은 HSA-리간드 결합이 역행될 수 없을 정도로 강하지 않는 것이 바람직하다.

[0644] 다른 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 약하게 결합하거나 전혀 결합하지 않아, 접합체가 콩팥에 분포될 것이다. 콩팥 세포를 표적화하는 다른 모이어티는 또한 지질 기반 리간드 대신에 또는 이에 추가로 사용될 수 있다.

[0645] 또 다른 양태에서, 리간드는 모이어티, *예를 들어,* 표적 세포, *예를 들어,* 증식 세포에 의해 흡수되는 비타민이다. 이들은 특히, *예를 들어,* 악성 또는 비악성 유형의 원치 않는 세포 증식을 특징으로 하는 장애, *예를 들어* 암세포를 치료하는 데에 유용하다. 예시적인 비타민은 비타민 A, E, 및 K를 포함한다. 다른 예시적인 비타민은 B 비타민, *예를 들어,* 폴산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는 간 세포와 같은 표적 세포에 의해 흡수되는 다른 비타민 또는 영양물을 포함한다. 또한 HSA 및 저밀도 지질단백질(LDL)이 포함된다.

[0646] *B. 세포 투과 제제*

[0647] 또 다른 양태에서, 리간드는 나선 세포-투과 제제와 같은 세포-투과 제제이다. 일부 구현예에서, 제제는 양친매성이다. 예시적인 제제는 tat 또는 안테노페디아와 같은 펩타이드이다. 제제가 펩타이드인 경우, 이는 펩티딜모사체, 인버토머, 비펩타이드 또는 슈도-펩타이드 연결 및 D-아미노산의 사용을 포함하여 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 나선형 제제는 친유성 및 소유성 상을 갖는 알파-나선 제제이다.

[0648] 리간드는 펩타이드 또는 펩티도모사체일 수 있다. (본원에서 올리고펩티도모사체라고도 지칭되는) 펩티도모사체는 천연 펩타이드와 유사한 한정된 3차원 구조로 폴딩할 수 있는 분자이다. iRNA 제제로의 펩타이드 및 펩티도모사체의 부착은 예를 들어, 세포 인지 및 흡착을 증진시킴에 의해 iRNA의 약동학적 분포에 영향을 미칠 수 있다. 펩타이드 또는 펩티도모사체 모이어티는 약 5~50개 아미노산 길이, *예를 들어,* 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개 아미노산 길이일 수 있다.

[0649] 펩타이드 또는 펩티도모사체는 예를 들어, 세포 투과 펩타이드, 양이온성 펩타이드, 양친매성 펩타이드 또는 소수성 펩타이드(*예를 들어,* 주로 Tyr, Trp, 또는 Phe로 이루어진)일 수 있다. 펩타이드 모이어티는 덴드리머 펩타이드, 구속된 펩타이드 또는 가교결합된 펩타이드일 수 있다. 또 다른 대안에서, 펩타이드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩타이드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP (서열번호 14)를 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 함유하는 RFGF 유사체(*예를 들어,* 아미노산 서열 AALLPVLLAAP(서열번호 15)는 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 펩타이드 모이어티는 "전달" 펩타이드일 수 있으며, 이는 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드, 및 단백질을 포함하는 큰 극성 분자를 세포막을 가로질러 운반할 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRRPPQ(서열번호 16) 및 드로소필라 안테나피디아 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK(서열번호 17)) 유래의 서열은 전달 펩타이드로서 기능할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 펩타이드 또는 펩티도모사체는 DNA의 무작위 서열, 예를 들어 파지-디스플레이 라이브러리, 또는 OBOC(one-bead-one-compound) 조합 라이브러리로부터 식별된 펩타이드)에 의해 암호화될 수 있다(문헌참조: Lam 등, Nature, 354:82~84, 1991. 세포 표적화 목표를 위해 혼입된 단량체 단위를 *통해* dsRNA 제제에 테터링된 펩타이드 또는 펩티도모사체의 예는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩타이드, 또는 RGD 모방체이다. 펩타이드 모이어티는 길이가 약 5개 아미노산 내지

약 40개 아미노산 범위일 수 있다. 펩타이드 모이어티는 예를 들어, 안정성을 증가시키거나 형태적 성질을 지시하기 위해 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기 기술된 임의의 구조적 변형이 사용될 수 있다.

[0650] 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 RGD 펩타이드는 선형 또는 환형일 수 있고, 변형되어, *예를 들어*, 글리코실화되거나 메틸화되어 특이적 조직(들)로의 표적화를 촉진시킬 수 있다. RGD-함유 펩타이드 및 펩티도모사체는 합성 RGD 모방체 뿐만 아니라 D-아미노산을 포함할 수 있다. RGD에 추가로, 당업자는 인테그린 리간드를 표적으로 하는 다른 모이어티, *예를 들어*, PECAM-1 또는 VEGF를 사용할 수 있다.

[0651] "세포 투과 펩타이드"는 세포, *예를 들어*, 박테리아 또는 진균류 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유동물 세포를 투과할 수 있다. 미생물 세포-투과 펩타이드는 예를 들어, α-나선 선형 펩타이드(*예를 들어*, LL-37 또는 세로핀 P1), 디설파이드 결합-함유 펩타이드(*예를 들어*, α-데펜신, β-데펜신 또는 박테네신), 또는 단지 하나 또는 2개의 주요 아미노산을 함유하는 펩타이드(*예를 들어*, PR-39 또는 인돌리시딘)일 수 있다. 또한 세포 투과 펩타이드는 핵 국소화 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 투과 펩타이드는 HIV-1 gp41의 융합 펩타이드 도메인 및 SV40 대형 T 항원의 NLS로부터 유래된 MPG와 같은 이분형 양친매성 펩타이드일 수 있다(문헌참조: Simeoni 등, Nucl. Acids Res. 31:2717~2724, 2003).

[0652] *C. 탄수화물 접합체*

[0653] 발명의 조성물 및 방법의 일부 구현예에서, iRNA는 추가로 탄수화물을 포함한다. 탄수화물 접합된 iRNA는 본원에 기술된 것과 같이, 핵산의 *생체내* 전달뿐만 아니라 *생체내* 치료적 사용에 적합한 조성물에 유리하다. 본원에서 사용된 것과 같이, "탄수화물"은 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 적어도 6개의 탄소 원자를 갖는 하나 이상의 단당류 유닛(선형, 분지형 또는 환형일 수 있는)으로 이루어진 탄수화물 *자체*인 화합물; 또는 이의 일부로서 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 각각 적어도 6개의 탄소 원자를 갖는 하나 이상의 단당류 유닛(선형, 분지형 또는 환형일 수 있는)으로 이루어진 탄수화물 모이어티를 갖는 화합물을 지칭한다. 대표적인 탄수화물은 당(모노-, 디-, 트리-, 및 약 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 단당류 유닛을 함유하는 올리고사카라이드) 및 폴리사카라이드, 예를 들어, 전분, 글리코겐, 셀룰로스 및 폴리사카라이드 검을 포함한다. 특이적 단당류는 C5 이상(*예를 들어*, C5, C6, C7, 또는 C8) 당을 포함하고; 이당류 및 삼당류는 2개 또는 3개의 단당류 유닛(*예를 들어*, C5, C6, C7, 또는 C8)을 갖는 당을 포함한다.

[0654] 특정 구현예에서, 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 접합체는 단당류이다.

[0655] 특정 구현예에서, 단당류는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)이다. 하나 이상의 N-아세틸갈락토스아민(GalNAc) 유도체를 포함하는 GalNAc 접합체는 예를 들어, 미국 특허번호 제8,106,022호에 기술되어 있고, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 iRNA를 특정 세포로 표적화하는 리간드로서 작용한다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 *예를 들어*, 간 세포(*예를 들어*, 간 세포(hepatocyte))의 아시알로당단백질(asialoglycoprotein) 수용체에 대해 리간드로서 작용함에 의해 iRNA를 간 세포로 표적화한다.

[0656] 일부 구현예에서, 탄수화물 접합체는 하나 이상의 GalNAc 유도체를 포함한다. GalNAc 유도체는 링커, *예를 들어*, 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 센스 가닥의 3' 말단에 접합된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 링커, *예를 들어*, 본원에 기술된 것과 같은 링커를 통해 iRNA 제제에 (*예를 들어*, 센스 가닥의 3' 말단에) 접합된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 센스 가닥의 5' 말단에 접합된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 링커, *예를 들어*, 본원에 기술된 것과 같은 링커를 통해 iRNA 제제에 (*예를 들어*, 센스 가닥의 5' 말단에) 접합된다.

[0657] 본 발명의 특정 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 1가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 일부 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 2가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 3가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 본 발명의 다른 구현에에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 4가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다.

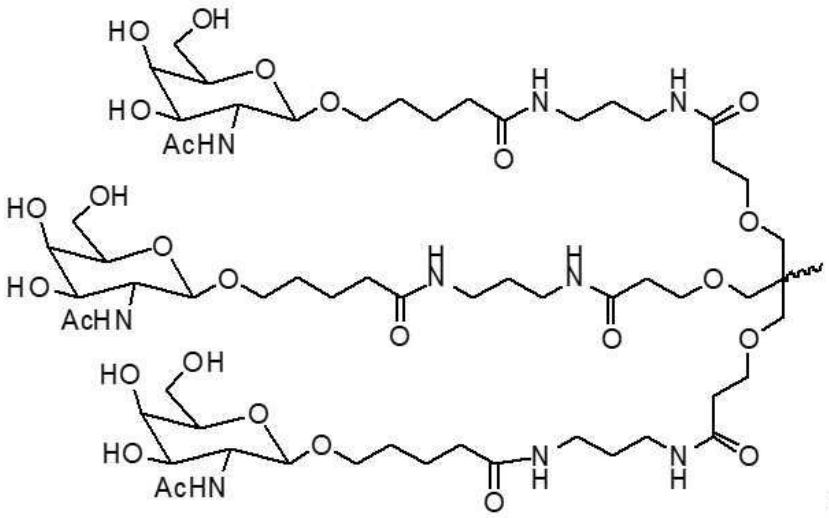
[0658] 특정 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 iRNA 제제에 부착된 하나의 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다. 특정 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 다수의(*예를 들어*, 2, 3, 4, 5, 또는 6개) GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함하고, 각각은 독립적으로 다수의 1가 링커를 통해 이중가닥 RNAi 제제의 다수의 뉴클레오타이드에 부착된다.

[0659] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 iRNA 제제의 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 중단되지 않은 뉴클레오타이드 쇄에 의해 연결되어 다수의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드를 포함하는 헤어핀 루프를 형성하는 하나의 더 큰 분자의 일부인 경우, 헤어핀 루프 내 각각의 쌍을 형성하

지 않은 뉴클레오타이드는 1가 링커를 통해 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 독립적으로 포함할 수 있다. 헤어핀 루프는 또한 듀플렉스의 하나의 가닥에 연장된 오버행에 의해 형성될 수 있다.

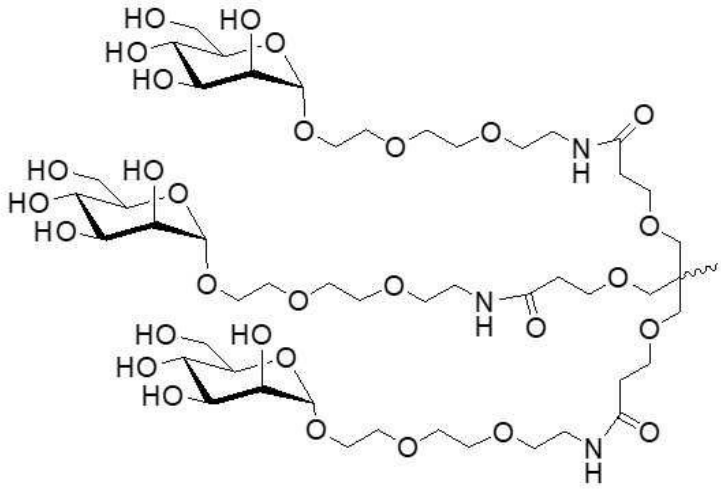
[0660] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 iRNA 제제의 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 중단되지 않은 뉴클레오타이드 쇄에 의해 연결되어 다수의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드를 포함하는 헤어핀 루프를 형성하는 하나의 더 큰 분자의 일부인 경우, 헤어핀 루프 내 각각의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드는 1가 링커를 통해 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 독립적으로 포함할 수 있다. 헤어핀 루프는 또한 듀플렉스의 하나의 가닥에 연장된 오버행에 의해 형성될 수 있다.

[0661] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 접합체는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



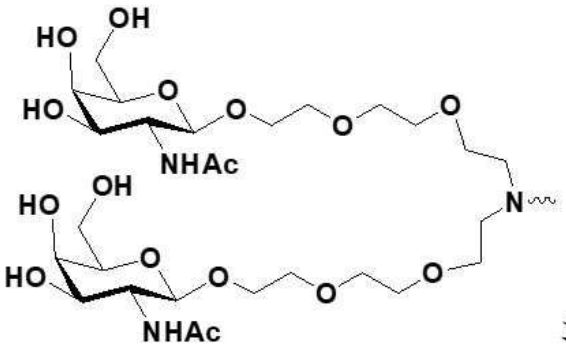
화학식 II,

[0662]



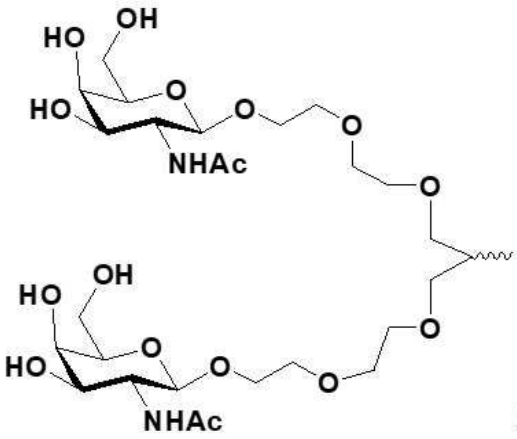
화학식 III,

[0663]



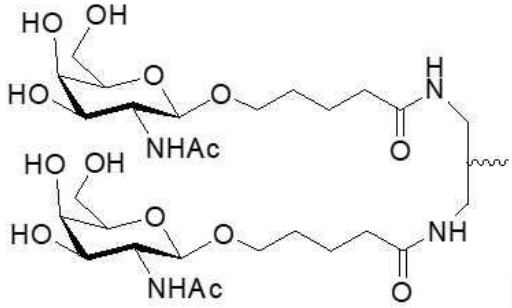
화학식 IV,

[0664]



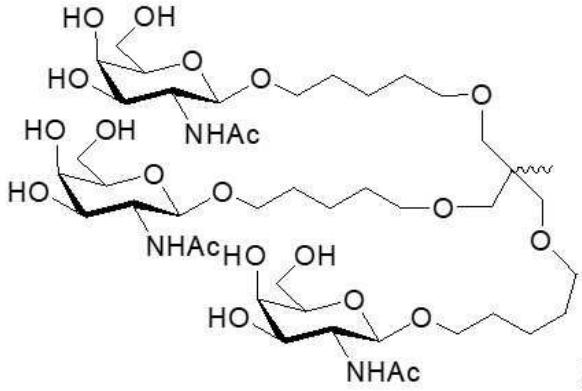
화학식 V,

[0665]



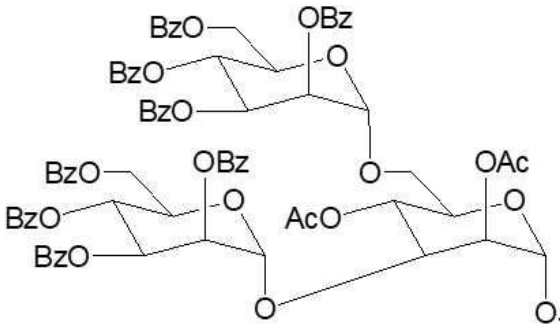
화학식 VI,

[0666]



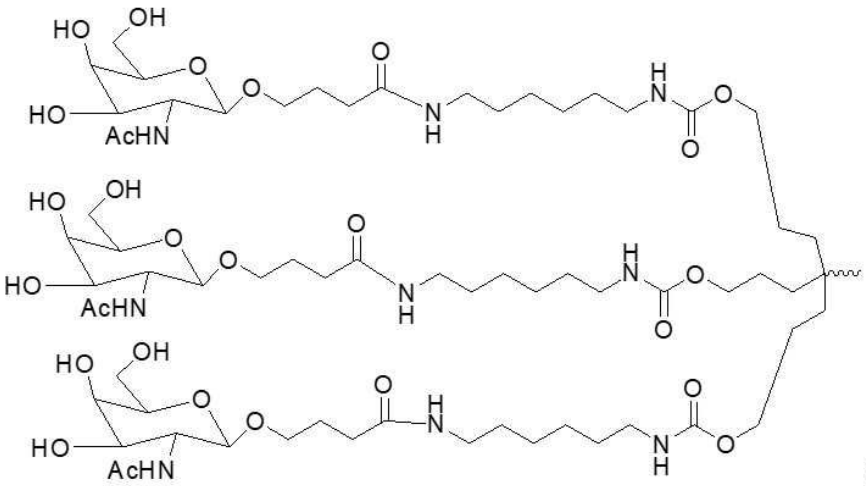
화학식 VII,

[0667]



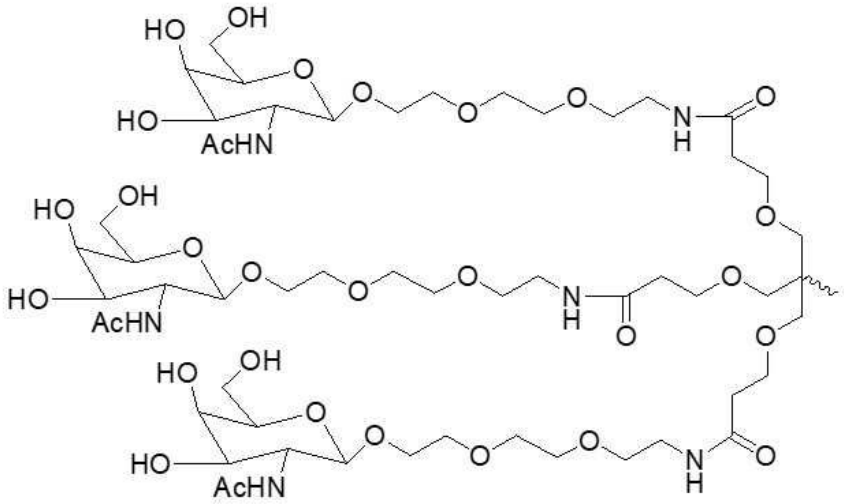
화학식 VIII,

[0668]



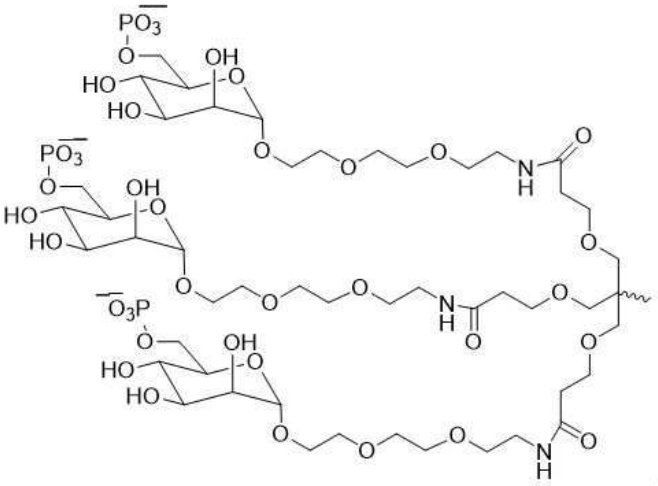
화학식 IX,

[0669]



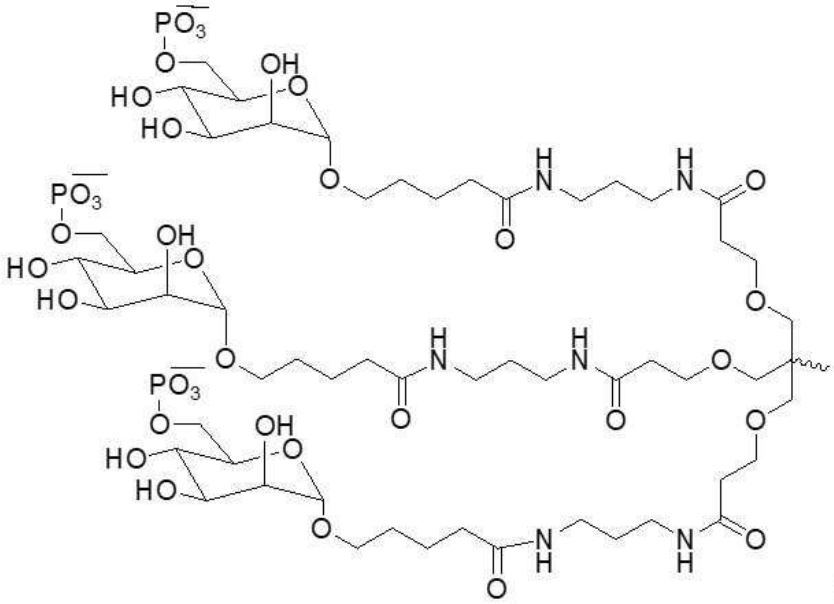
화학식 X,

[0670]



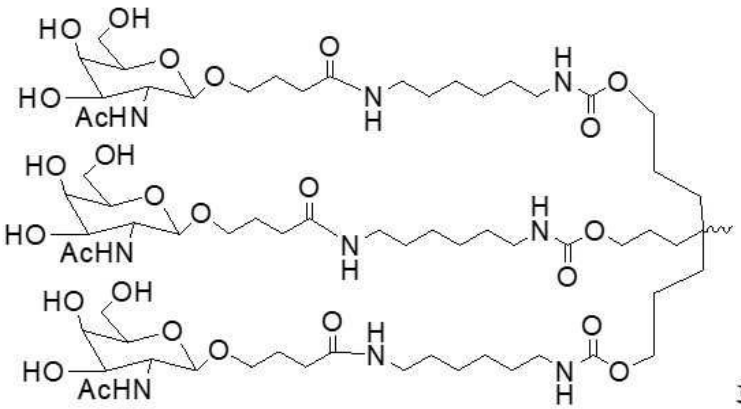
화학식 XI,

[0671]



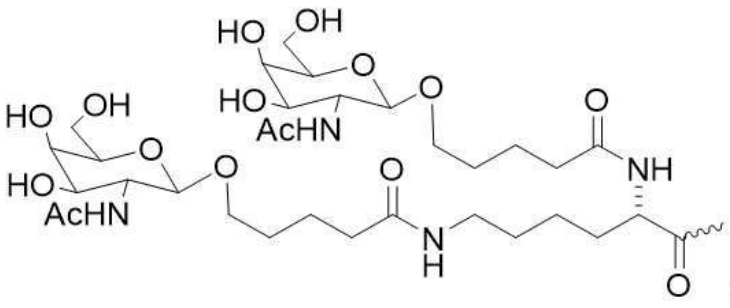
화학식 XII,

[0672]



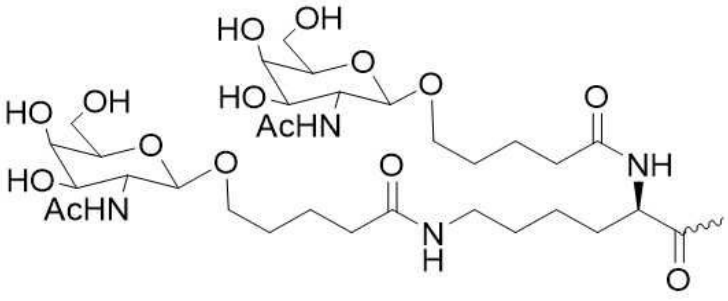
화학식 XIII,

[0673]



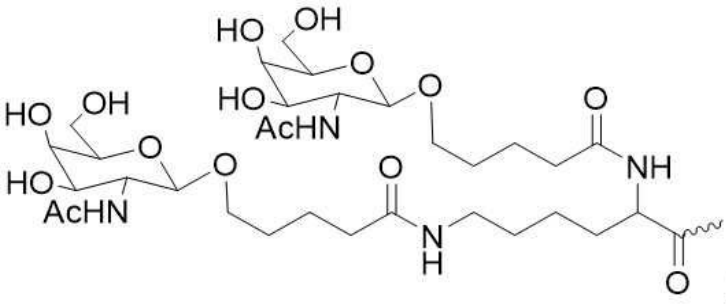
화학식 XIV,

[0674]



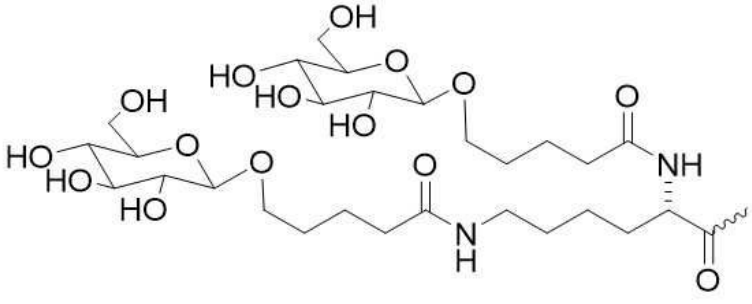
화학식 XV,

[0675]



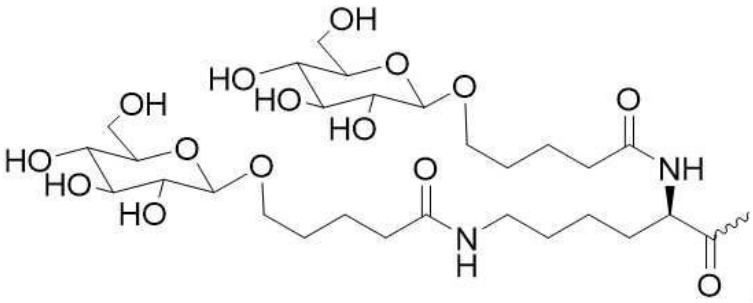
화학식 XVI,

[0676]



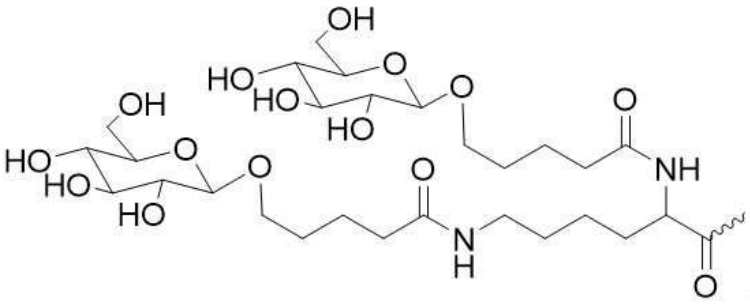
화학식 XVII,

[0677]



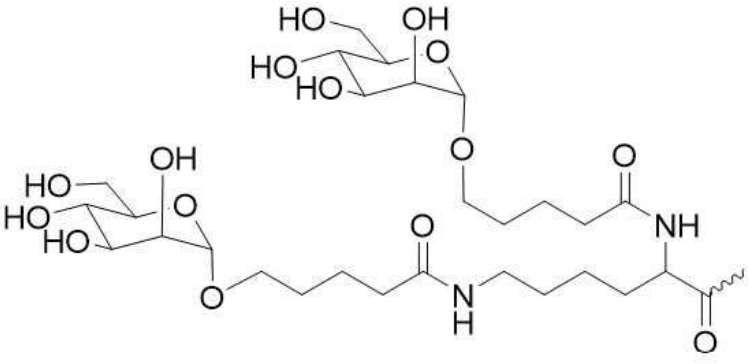
화학식 XVIII,

[0678]



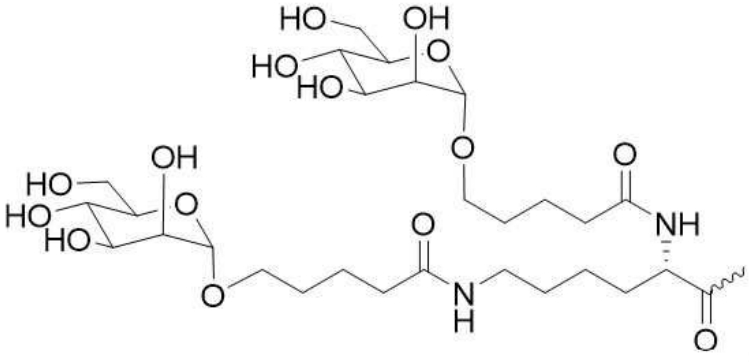
화학식 XIX,

[0679]



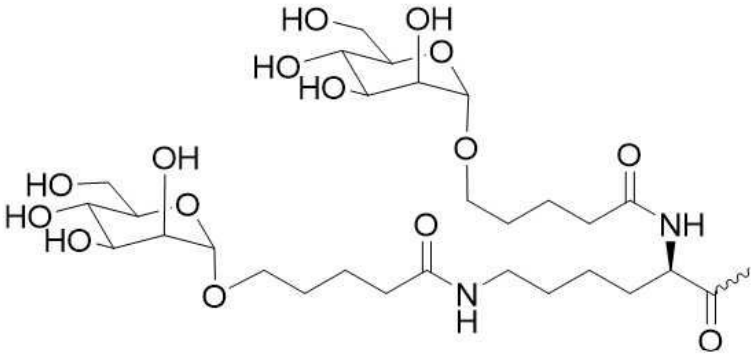
화학식 XX,

[0680]



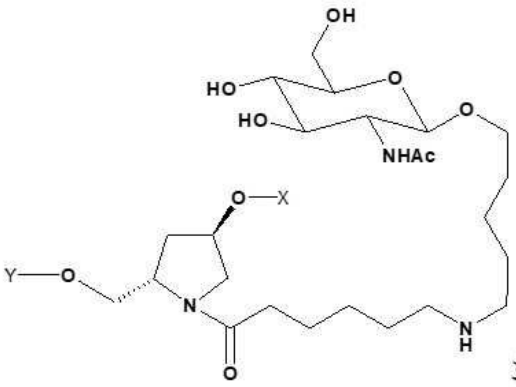
화학식 XXI,

[0681]



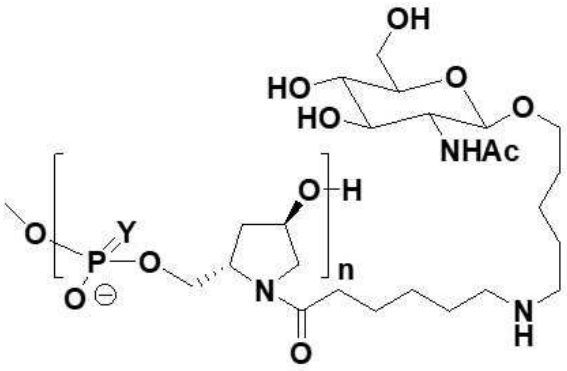
화학식 XXII,

[0682]

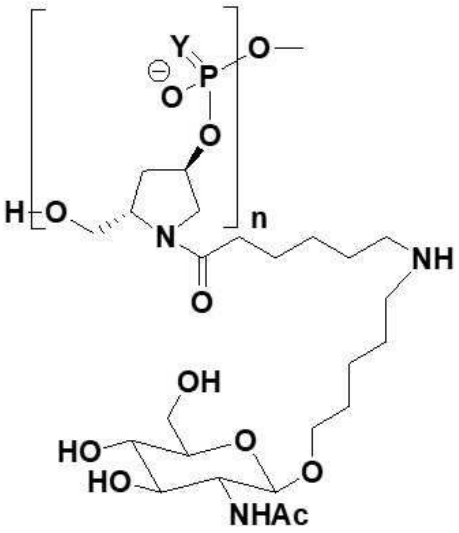


화학식 XXIII;

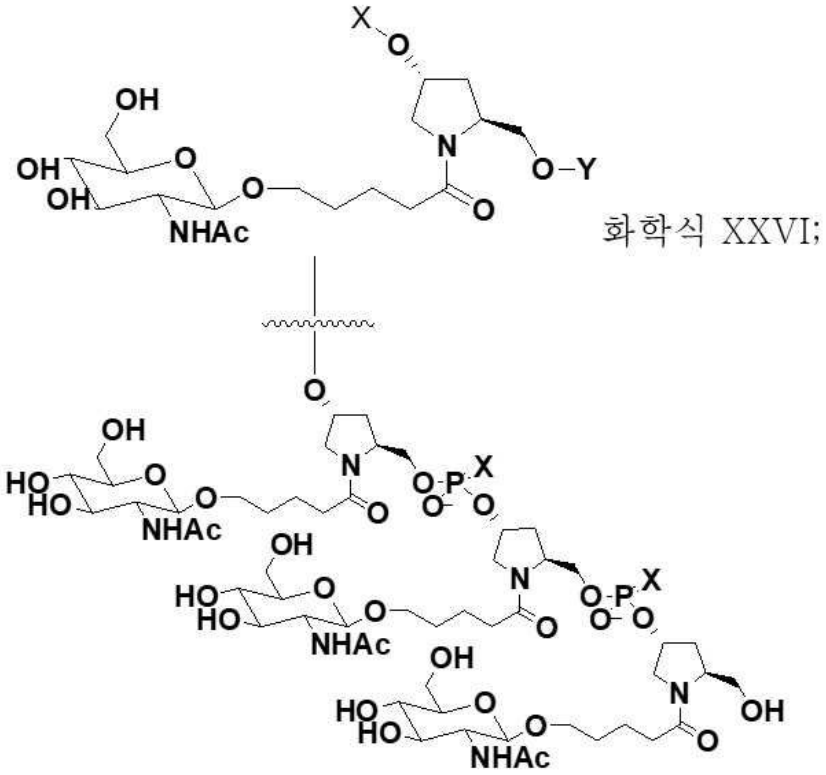
[0683]



[0684] , 여기서, Y는 O 또는 S이고, n은 3~6이고(화학식 XXIV);

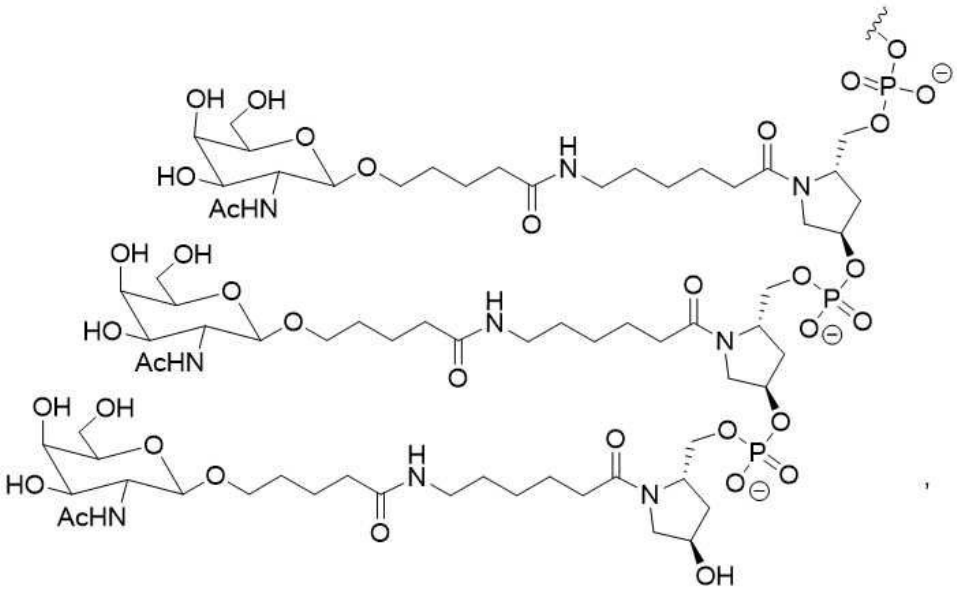


[0685] , 여기서, Y는 O 또는 S이고, n은 3~6이고(화학식 XXV);

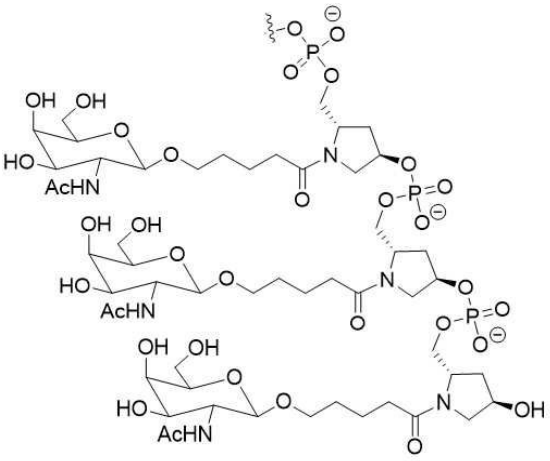


화학식 XXVI;

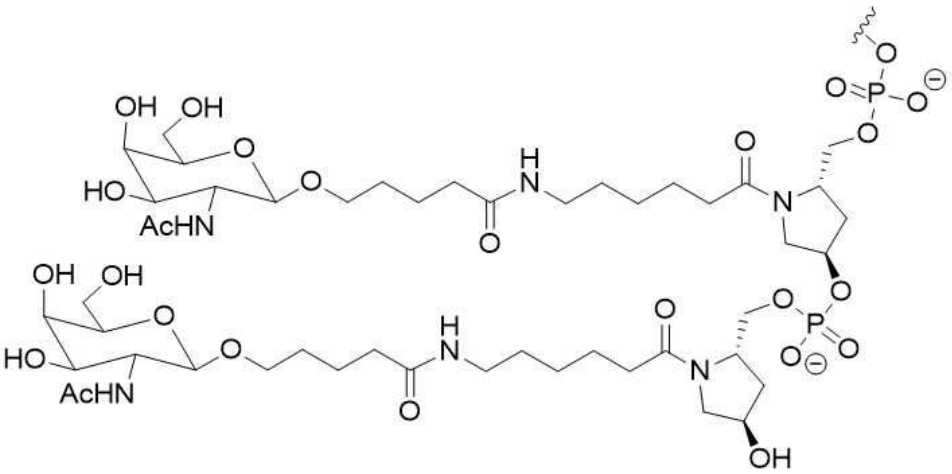
[0686] , 여기서 X는 O 또는 S이고(화학식 XXVII);



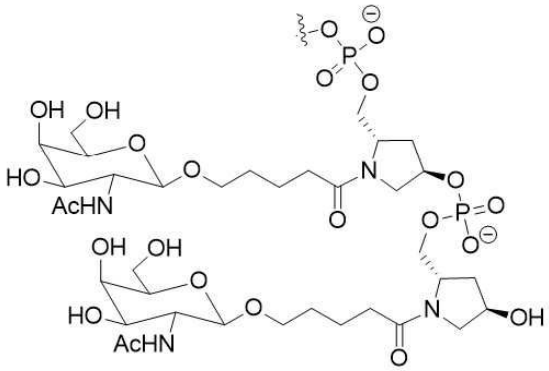
[0687]



[0688] 화학식 XXVII; 화학식 XXIX;



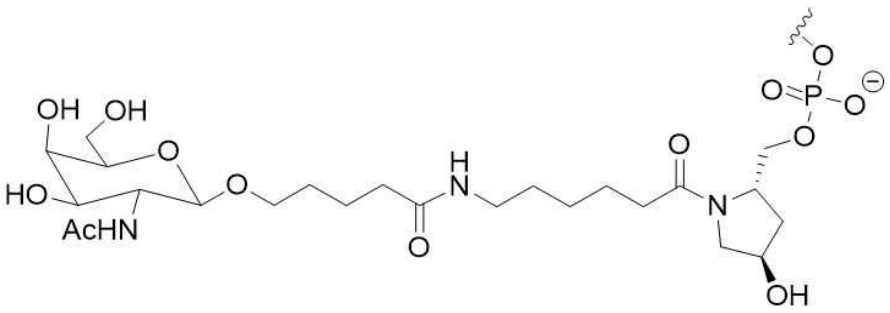
[0689]



화학식 XXX;

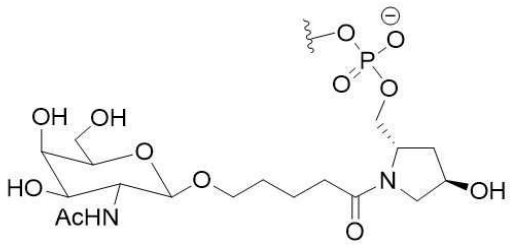
화학식 XXXI;

[0690]



, 및

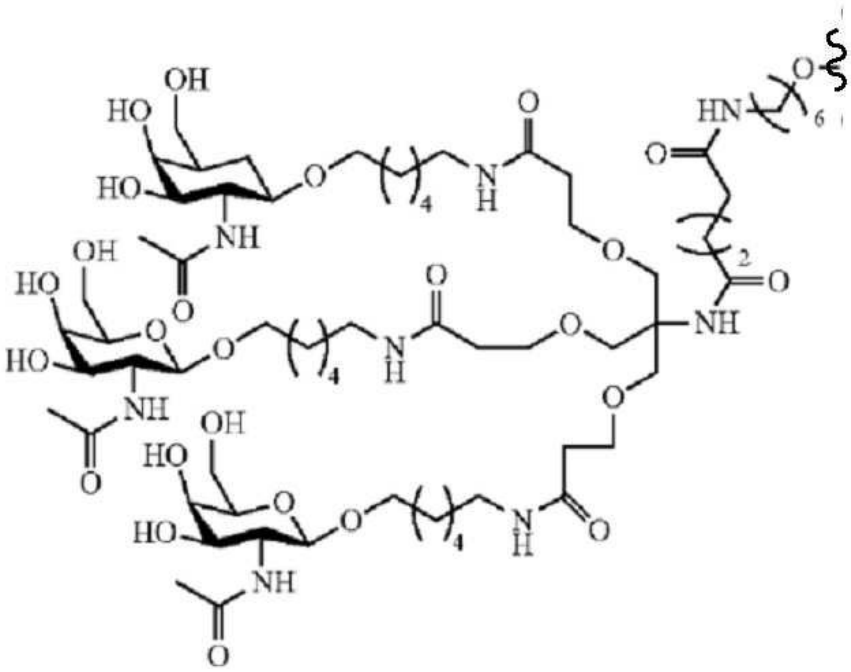
[0691]



화학식 XXXII;

화학식 XXXIII.

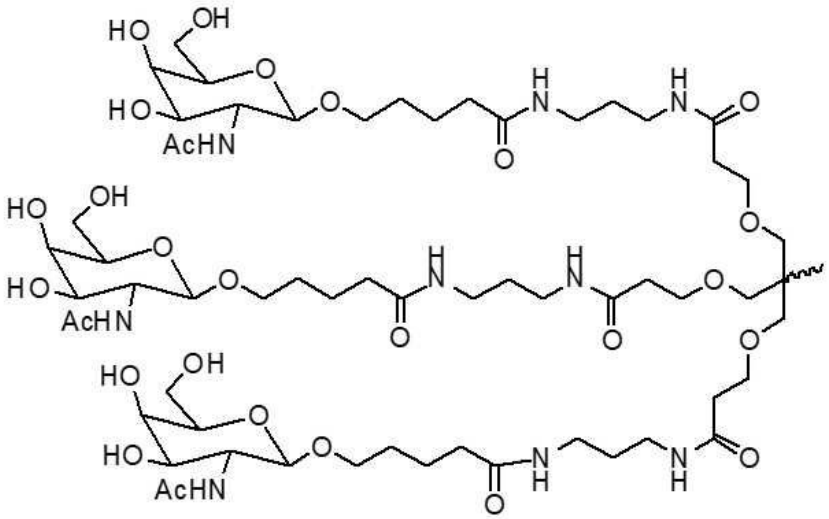
[0692]



[0693]

[0694] 화학식 XXXIV.

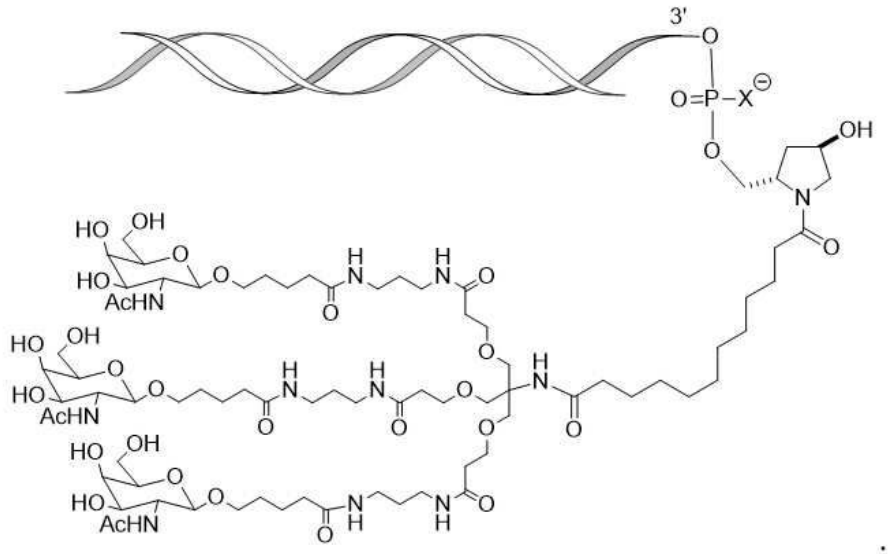
[0695] 또 다른 구현예에서, 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 접합체는 단당류이다. 일 구현예에서, 단당류는 N-아세틸갈락토사민, 예컨대



[0696] 화학식 II이다.

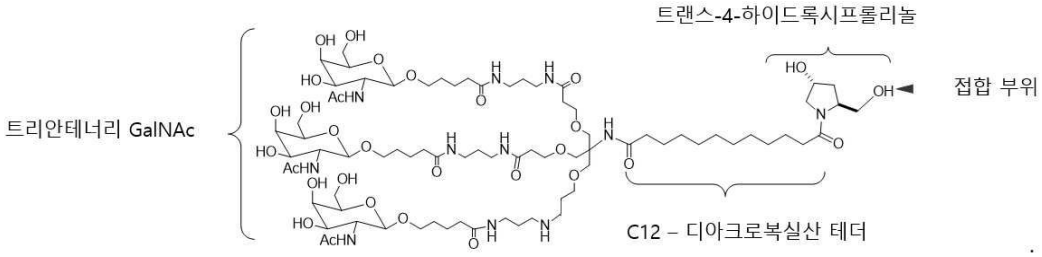
[0697] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 하기의 도식에 나타낸 것과 같이 링커를 통해 탄수화물 접합체에 부착되고, 여기

서 X는 O 또는 S이다.



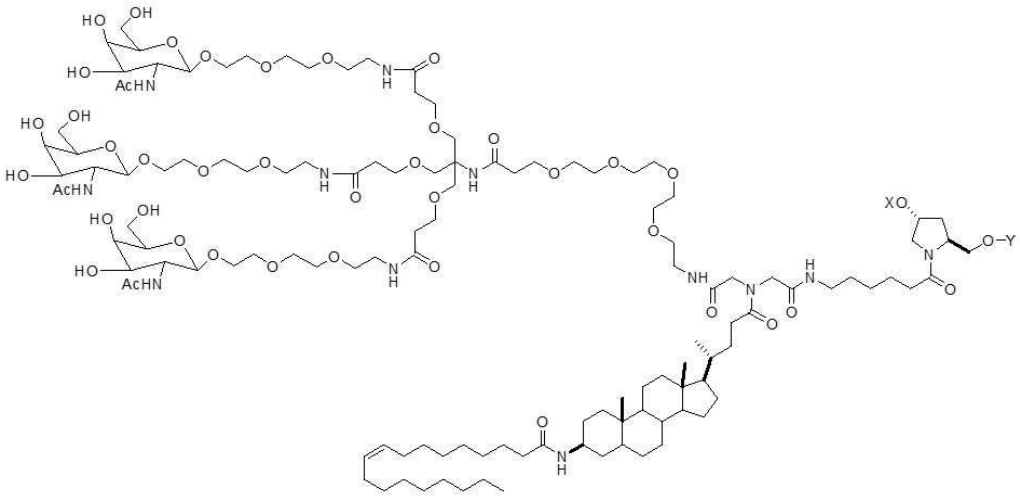
[0698]

[0699] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 표 1에 정의되고 아래에 도시된 것과 같이 L96에 접합된다:



[0700]

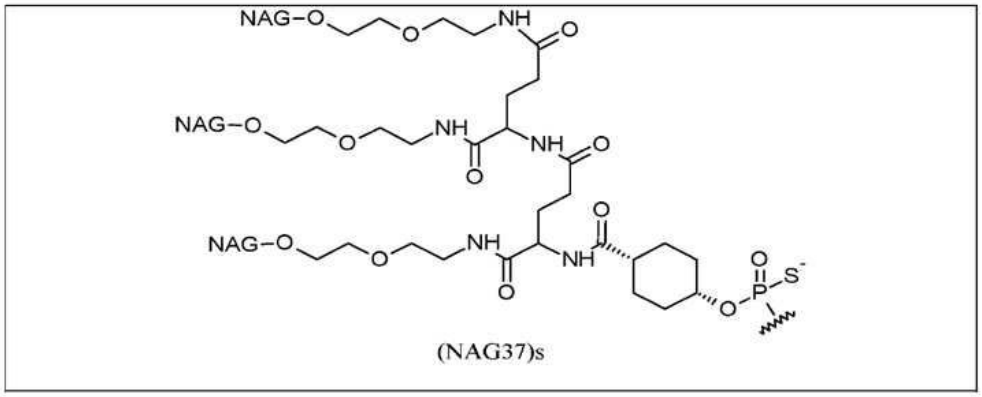
[0701] 본원에 기술된 구현예에 사용하기 위한 또 다른 대표적인 탄수화물 접합체는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않고



[0702]

[0703] (화학식 XXXVI), X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

[0704] 일부 구현예에서, 적합한 리간드는 국제특허번호 제2019/055633호에 기술된 리간드이고, 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다. 일 구현예에서, 리간드는 하기의 구조를 포함한다:



[0705]

[0706] 본 발명의 특정 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 1가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 일부 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 2가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 3가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다.

[0707] 일 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 iRNA 제제에 부착된 하나 이상의 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다. GalNAc은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상에서 링커를 통해 임의의 뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. GalNac는 센스 가닥의 5'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단 또는 안티센스 가닥의 3'-말단에 부착될 수 있다. 일 구현예에서, GalNAc은, *예를 들어*, 3가 링커를 통해 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다.

[0708] 다른 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 다수의(*예를 들어*, 2, 3, 4, 5, 또는 6개) GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함하고, 각각은 독립적으로 다수의 링커, *예를 들어* 1가 링커를 통해 이중가닥 RNAi 제제의 다수의 뉴클레오타이드에 부착된다.

[0709] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 iRNA 제제의 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 중단되지 않은 뉴클레오타이드 쇄에 의해 연결되어 다수의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드를 포함하는 헤어핀 루프를 형성하는 하나의 더 큰 분자의 일부인 경우, 헤어핀 루프 내 각각의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드는 1가 링커를 통해 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 독립적으로 포함할 수 있다.

[0710] 일부 구현예에서, 탄수화물 접합체는 전술된 하나 이상의 추가 리간드, 예를 들어 PK 조절제 또는 세포 투과 펩타이드를 추가로 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0711] 본 발명에 사용하기에 적합한 추가 탄수화물 접합체 및 링커는 PCT 공개번호 국제특허번호 제2014/179620호 및 국제특허번호 제2014/179627호에 기술된 것들을 포함하고, 이의 각각의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0712] *D. 링커*

[0713] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 접합체 또는 리간드는 절단될 수 있거나 절단될 수 없는 다양한 링커로 iRNA 올리고뉴클레오타이에 부착될 수 있다.

[0714] 용어 "링커" 또는 "결합기"는 화합물의 두 부분을 연결하는, *예를 들어* 화합물의 두 부분을 공유적으로 부착시키는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 통상적으로 직접 결합 또는 산소 또는 황과 같은 원자, NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH와 같은 단위 또는 원자 사슬, 예를 들어, 하지만 비제한적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알키닐, 알케닐헤테로사이클릴알킬, 알케닐헤테로사이클릴알케닐, 알케닐헤테로사이클릴알키닐, 알키닐헤테로사이클릴알킬, 알키닐헤테로사이클릴알케닐, 알키닐헤테로사이클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 알키닐헤테로아릴을 포함하고, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O),

치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭에 의해 중단되거나 종결될 수 있고; 여기서 R8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다. 일 구현예에서, 링커는 약 1~24개 원자, 2~24, 3~24, 4~24, 5~24, 6~24, 6~18, 7~18, 8~18, 7~17, 8~17, 6~16, 7~17, 또는 8~16개 원자이다.

[0715] 절단가능한 결합기는 세포 외부에서 충분히 안정할 수 있지만 표적 세포로 진입 시 절단되어 링커가 함께 유지하고 있는 2개의 부분을 방출시키는 그룹이다. 일 구현예에서, 절단가능한 결합기는 대상체의 혈액에서 또는 제2 참조 조건(*예를 들어*, 혈액 또는 혈청 중에서 발견되는 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는) 하에서 보다 표적 세포에서 또는 제1 참조 조건(*예를 들어*, 세포내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는) 하에서 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 이상 또는 적어도 100배 더 신속하게 절단된다.

[0716] 절단가능한 결합기는 절단제, *예를 들어*, pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감할 수 있다. 일반적으로, 절단제는 혈청 또는 혈액에서 보다 세포 내부에서 보다 높은 수준 또는 활성인 상태로 보다 만연해 있거나 발견된다. 그러한 분해제의 예는 다음을 포함한다: 특정 기질에 대해 선택되거나 어떠한 기질 특이성을 갖지 않는 산화환원제로서, 이는 *예를 들어*, 산화 또는 환원 효소 또는 환원제, 예를 들어, 환원에 의해 산화환원 절단가능한 결합기를 분해시킬 수 있는 세포에 존재하는 머캅탄을 포함하는 산화환원제; 에스테라제; 엔도좀 또는 산성 환경을 생성시킬 수 있는 제제, *예를 들어*, 5 이하의 pH를 유도하는 것들; 일반산으로서 작용함에 의해 산 절단가능한 결합기를 가수분해시키거나 분해할 수 있는 효소, 펩티다제(이는 기질 특이적일 수 있다), 및 포스파타제.

[0717] 절단가능한 결합기, 예를 들어, 디설파이드 결합은 pH에 민감할 수 있다. 사람 혈청의 pH는 7.4이고, 평균 세포내 pH는 약간 더 낮아 약 7.1~7.3 범위이다. 엔도좀은 5.5~6.0의 범위에서 보다 산성의 pH를 갖고, 리소좀은 약 5.0에서 심지어 보다 산성의 pH를 갖는다. 일부 링커는 선택된 pH에서 절단되어 세포 내부의 리간드로부터 양이온성 지질을 방출하거나 세포의 목적하는 구획으로 양이온성 지질을 방출하는 절단가능한 결합기를 갖는다.

[0718] 링커는 특정 효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 결합기를 포함할 수 있다. 링커로 혼입된 절단가능한 결합기의 유형은 표적화될 세포에 의존할 수 있다. 예를 들어, 간-표적화 리간드는 에스테르 군을 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 결합될 수 있다. 간 세포는 에스테라제가 풍부함으로, 링커는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형에서 보다 간 세포에서 보다 효율적으로 절단된다. 에스테라제가 풍부한 다른 세포 유형은 폐, 신피질 및 고환의 세포를 포함한다.

[0719] 펩타이드 결합을 함유하는 링커는 간 세포 및 활막세포와 같은 펩티다제가 풍부한 세포 유형을 표적화하는 경우 사용될 수 있다.

[0720] 일반적으로, 후보 절단가능한 결합기의 적합성은 후보 결합기를 절단하는 분해제(또는 조건)의 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한 혈액 내에서 또는 다른 비표적 조직과 접촉할 때 절단에 저항하는 능력에 대해 후보 절단가능한 결합기를 테스트하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 따라서, 당업자는 제1 조건 과 제2 조건 사이의 절단에 대한 상대적인 감수성을 결정할 수 있고, 여기서 제1 조건은 표적 세포에서 절단을 나타내도록 선택되고, 제2 조건은 다른 조직 또는 생물학적 유체, *예를 들어* 혈액 또는 혈청 내 절단을 나타내도록 선택된다. 평가는 무세포 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건에서 초기 평가를 수행하고 전체 동물에서 추가적으로 평가함으로써 확인하는 것이 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액 또는 혈청(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 *시험관내* 조건 하에서)과 비교하여 세포(또는 *세포내* 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100배 더 신속하게 절단된다.

[0721] *i. 산화환원 절단가능한 결합기*

[0722] 특정 구현예에서, 절단가능한 결합기는 환원 또는 산화 시 절단되는 산화환원 절단가능한 결합기이다. 환원 절단가능한 결합기의 예는 디설파이드 결합기(-S-S-)이다. 후보 절단 가능한 결합기가 적합한 "환원 절단가능한 결합기"인지 또는 예를 들어 특정 iRNA 모이어티 및 특정 표적화제와 함께 사용하기에 적합한지의 여부를 결정하기 위해, 당업자는 본원에 기술된 방법을 살펴볼 수 있다. 예를 들어, 후보물은 세포, *예를 들어* 표적 세포에서 관찰되는 절단 속도를 모방하는 당업계에 공지된 시약을 사용하여 디티오트레이톨(DTT) 또는 기타 환원제를 사용한 항온처리에 의해 평가될 수 있다. 후보물은 또한 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택된 조건 하에서 평가될 수 있다. 하나에서, 후보 화합물은 혈액에서 최대 약 10%만큼 절단된다. 다른 구현예에서, 유용한 후보

화합물은 혈액(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 *시험관내* 조건하에서)과 비교하여 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 *시험관내* 조건하에서)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 약 100배 보다 신속하게 분해 된다. 후보 화합물의 절단 속도는 세포내 배지를 모방하도록 선택된 조건 및 세포외 배지를 모방하도록 선택된 조건과 비교하여 표준 효소 동역학 검정을 사용하여 결정될 수 있다.

[0723] *ii. 포스페이트 기반 절단가능한 결합기*

[0724] 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 포스페이트 기반 절단가능한 결합기를 포함한다. 표스페이트 기반 절단가능한 결합기는 포스페이트 그룹을 분해하거나 가수분해하는 제제에 의해 절단된다. 세포에서 포스페이트 그룹을 절단하는 제제의 예는 세포의 포스파타제와 같은 효소이다. 포스파타제 기반 결합기의 예는 -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-이고, 여기서 Rk는 각 경우에 독립적으로 C1-C20 알킬, C1-C20 할로알킬, C6-C10 아릴 또는 C7-C12 아르알킬일 수 있다. 예시적인 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, 및 -O-P(S)(H)-S-를 포함한다. 특정 구현예에서, 포스페이트-기반 결합기는 -O-P(O)(OH)-O-이다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0725] iii. *산 절단가능한 결합기*

[0726] 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 산 절단가능한 결합기를 포함한다. 산 절단가능한 결합기는 산성 조건 하에서 절단되는 결합기이다. 일부 구현예에서, 산 절단가능한 결합기는 pH가 약 6.5 이하(*예를 들어*, 약 6.0, 5.5, 5.0 이하)인 산성 환경에서 또는 일반 산으로서 작용할 수 있는 효소와 같은 제제에 의해 절단된다. 세포에서, 엔도좀 및 리소좀과 같은 특정 낮은 pH 기관은 산 절단가능한 결합기에 대한 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단가능한 결합기의 예는 하이드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 산 절단가능한 그룹은 화학식 -C=NN-, C(O)O, 또는 -OC(O)를 가질 수 있다. 예시적인 구현예는 에스테르의 산소에 부착된 탄소(알콕시 그룹)가 아릴 그룹, 치환된 알킬 그룹 또는 3급 알킬 그룹, 예를 들어, 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우이다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

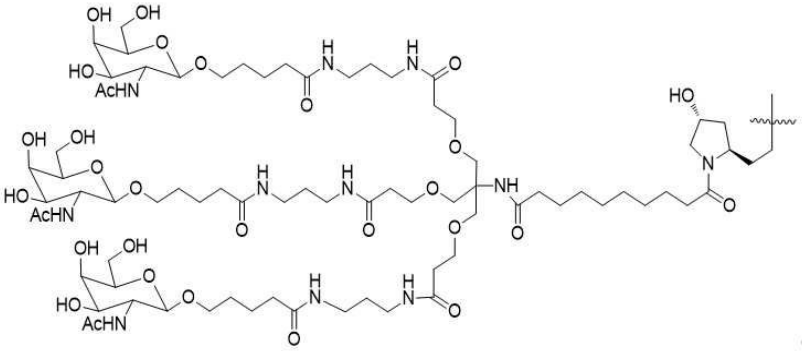
[0727] *iv. 에스테르 기반 결합기*

[0728] 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 에스테르 기반 절단가능한 결합기를 포함한다. 에스테르 기반 절단가능한 결합기는 세포내 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르 기반 절단가능한 결합기의 예는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 그룹의 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에스테르 절단가능한 결합기는 화학식 -C(O)O- 또는 -OC(O)-를 갖는다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0729] *v. 펩타이드 기반 절단기*

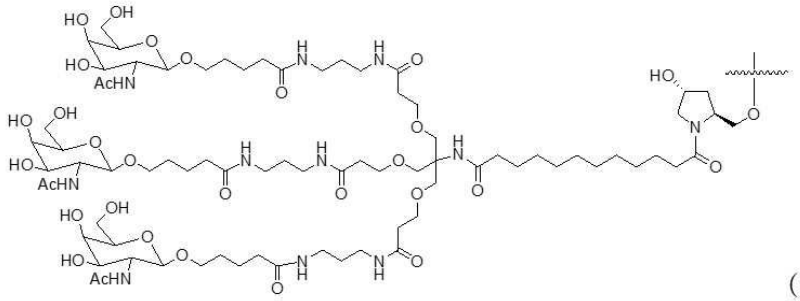
[0730] 또 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 펩타이드 기반 절단가능한 결합기를 포함한다. 펩타이드 기반 절단가능한 결합기 세포내 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩타이드-기반 절단가능한 결합기는 아미노산 사이에 형성된 펩타이드 결합이고 올리고펩타이드(*예를 들어*, 디펩타이드, 트리펩타이드 등) 및 폴리펩타이드를 생성한다. 펩타이드-기반 절단가능한 군은 아미드 군(-C(O)NH-)을 포함하지 않는다. 아미드 군은 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키넬렌 사이에 형성될 수 있다. 펩타이드 결합은 아미노산 사이에 형성된 특별한 유형의 아미드 결합이고 펩타이드 및 단백질을 생성한다. 펩타이드 기반 절단 군은 일반적으로 펩타이드 및 단백질을 생성하는 아미노산 사이에 형성된 펩타이드 결합(즉, 아미드 결합)으로 제한되고, 전체 아미드 작용기를 포함하지 않는다. 펩타이드-기반 절단가능한 결합기는 화학식 - NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-을 갖고, 여기서 RA 및 RB는 2개의 인접한 아미노산의 R 군이다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0731] 일부 구현예에서, 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 접합된다. 발명의 조성물 및 방법의 링커와 iRNA 탄수화물 접합체의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



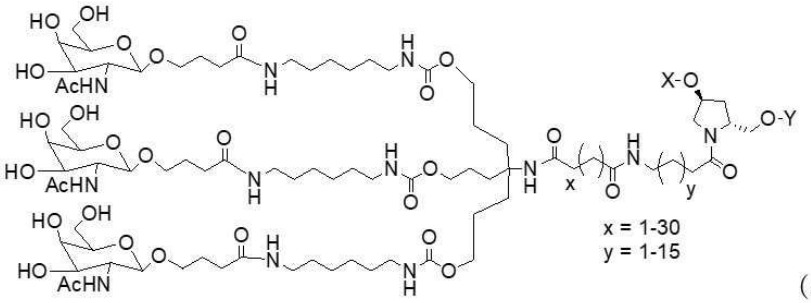
(화학식 XXXVII),

[0732]



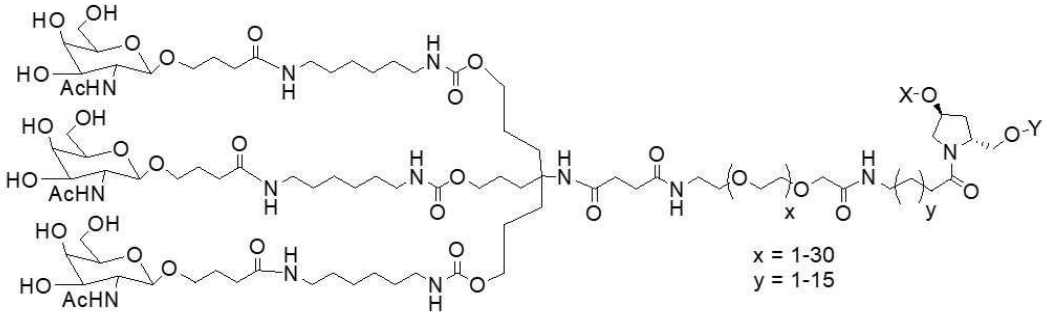
(화학식 XXXVIII),

[0733]



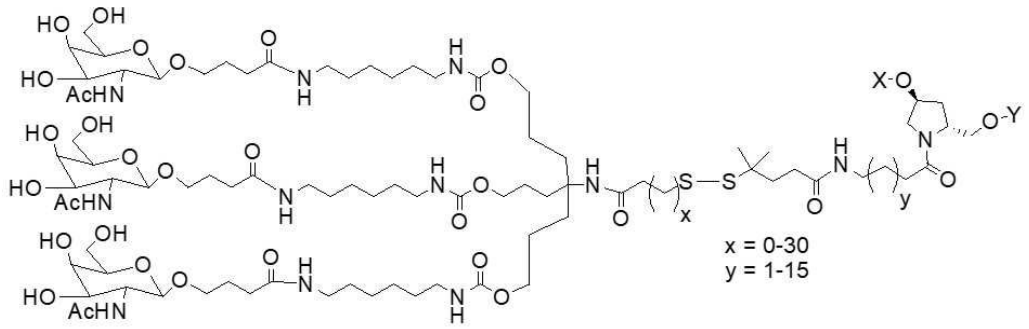
(화학식 XXXIX),

[0734]



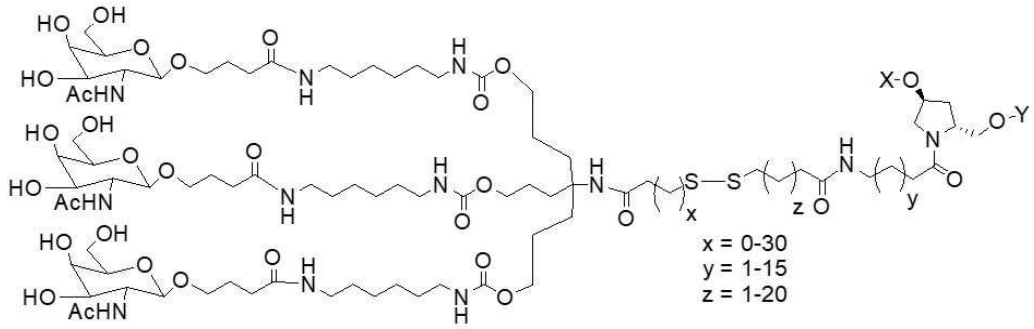
(화학식 XL),

[0735]



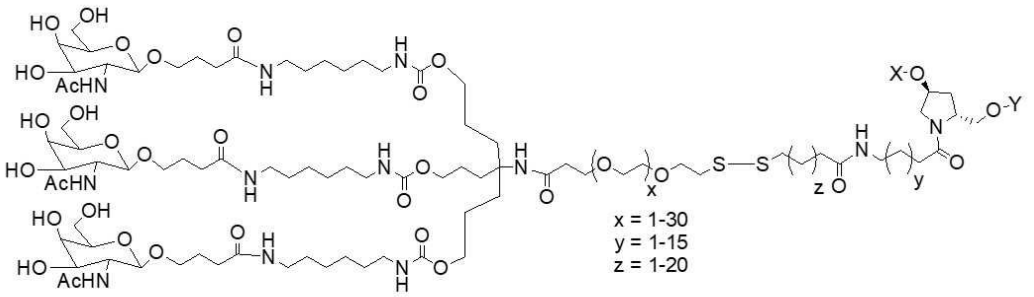
(화학식 XLI),

[0736]



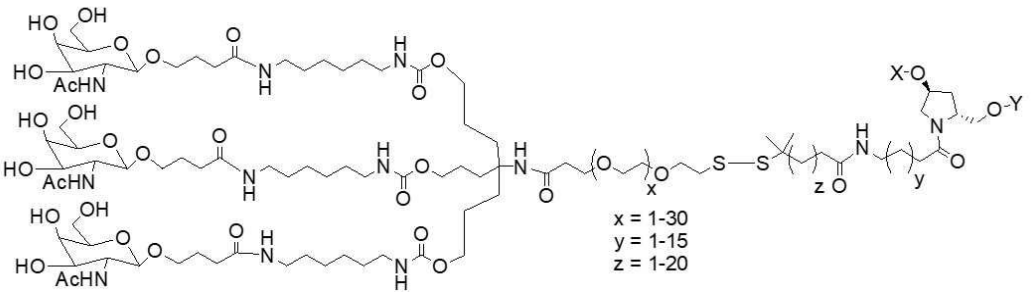
(화학식 XLII),

[0737]



(화학식 XLIII), 및

[0738]



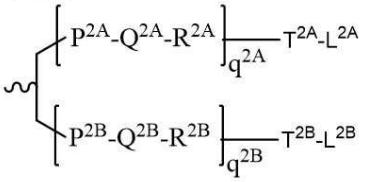
[0739]

[0740] (화학식 XLIV), X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

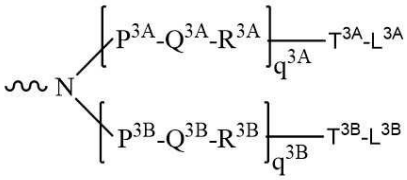
[0741] 본 발명의 조성물 및 방법의 특정 구현예에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 "GalNAc"(N-아세틸갈락토사민) 유도체이다.

[0742] 일 구현예에서, 발명의 dsRNA는 화학식 (XLV) - (XLVI) 중 임의의 것에 나타낸 구조의 군으로부터 선택된 2가 또는 3가 분지형 링커에 접합된다:

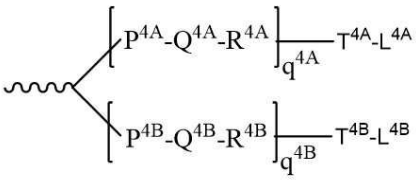
화학식 XXXXV



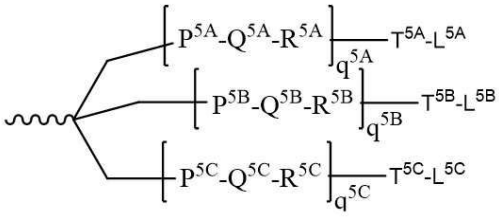
화학식 XLVI



,



,



;

화학식 XLVII

화학식 XLVIII

[0743]

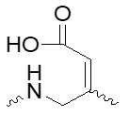
[0744] 여기서:

[0745] q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B 및 q5C는 각 경우에 독립적으로 0~20을 나타내고, 여기서 반복 단위는 동일하거나 상이할 수 있고;

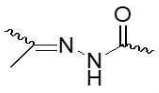
[0746] P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}는 부재하는 각 경우에 각각 독립적으로 CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH 또는 CH_2O이고;

[0747] Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}는 부재하는 각 경우에 독립적으로 알킬렌, 치환된 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 종결될 수 있고;

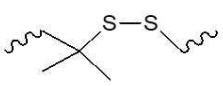
[0748] R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}는 부재하는 각각의 경우에 각각 독립적으로 NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, -C(O)-$CH(R^a)$-NH-, CO, CH=N-O,



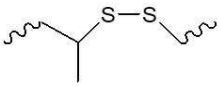
,



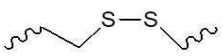
,



,



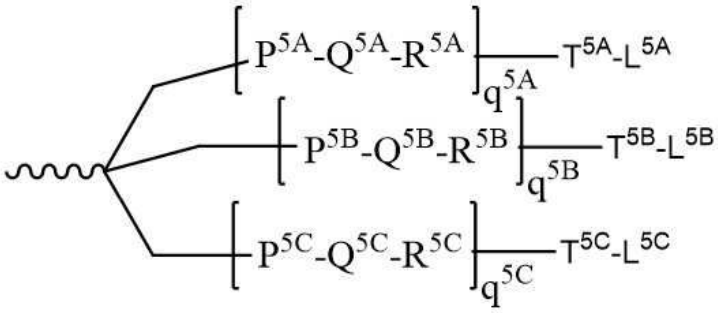
,



또는 헤테로시클릴이고;

[0749] L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 리간드를 나타내고; 즉, 각각의 발생에 대해 각각 독립적으로 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 또는 다당류를 나타내고; R^a는 H 또는 아미노산 측쇄이다. 3가 결합 GalNAc 유도체는, 화학식 XLIX의 것과 같은 표적 유전자의 발현을 억제하기 위해 RNAi 제제와 함께 사용하기에 특히 유용하다:

화학식 XLIX



화학식 VII

[0750] .

[0751] 여기서 L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 GalNAc 유도체와 같은 단당류를 나타낸다.

[0752] GalNAc 유도체를 접합시키는 적합한 2가 및 3가 분지형 링커 군의 예는 화학식 II, VII, XI, X, 및 XIII로서 앞서 언급된 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0753] RNA 접합체의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허번호 제4,828,979호; 제4,948,882호; 제5,218,105호; 제5,525,465호; 제5,541,313호; 제5,545,730호; 제5,552,538호; 제5,578,717호, 제5,580,731호; 제5,591,584호; 제5,109,124호; 제5,118,802호; 제5,138,045호; 제5,414,077호; 제5,486,603호; 제5,512,439호; 제5,578,718호; 제5,608,046호; 제4,587,044호; 제4,605,735호; 제4,667,025호; 제4,762,779호; 제4,789,737호; 제4,824,941호; 제4,835,263호; 제4,876,335호; 제4,904,582호; 제4,958,013호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,245,022호; 제5,254,469호; 제5,258,506호; 제5,262,536호; 제5,272,250호; 제5,292,873호; 제5,317,098호; 제5,371,241호, 제5,391,723호; 제5,416,203호, 제5,451,463호; 제5,510,475호; 제5,512,667호; 제5,514,785호; 제5,565,552호; 제5,567,810호; 제5,574,142호; 제5,585,481호; 제5,587,371호; 제5,595,726호; 제5,597,696호; 제5,599,923호; 제5,599,928호; 제5,688,941호; 제6,294,664호; 제6,320,017호; 제6,576,752호; 제6,783,931호; 제6,900,297호; 제7,037,646호; 및 제8,106,022호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 각각의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0754] 주어진 화합물의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없으며 실제로 앞서 언급한 변형 중 하나 이상이 단일 화합물 또는 심지어 iRNA 내의 단일 뉴클레오사이드에 도입될 수 있습니다. 본 발명은 또한 키메라 화합물인 iRNA 화합물을 포함한다.

[0755] 본 발명의 맥락에서, "키메라" iRNA 화합물 또는 "키메라"는 iRNA 화합물, 예컨대 dsRNAi 제제이고, 이는 2개 이상의 화학적으로 상이한 영역을 함유하고, 이들 각각은 적어도 하나의 단량체 유닛, 즉, dsRNA 화합물의 경우에는 뉴클레오타이드로 구성된다. 이들 iRNA는 통상적으로 적어도 하나의 영역을 함유하고, 여기서 RNA는 iRNA에 뉴클레아제 분해에 대해 증가된 내성, 증가된 세포 취득, 또는 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화성을 부여하도록 변형된다. iRNA의 추가의 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 하이브리드를 절단할 수 있는 효소에 대한 기질로서 작용할 수 있다. 예를 들어, RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. RNase H의 활성화는 따라서 RNA 표적을 절단하여 유전자 발현의 iRNA 억제의 효율을 증진시킨다. 결과적으로, 상응하는 결과는 흔히 키메라 dsRNA가 사용되는 경우 동일한 표적 영역에 하이브리드화하는 포스포로티오에이트 데옥시 dsRNA와 비교하여, 보다 짧은 iRNA를 사용하여 수득될 수 있다. RNA 표적의 절단은 통상적으로 겔 전기영동 및 필요한 경우, 당업계에 공지된 연합된 핵산 하이브리드화 기술에 의해 검출될 수 있다.

[0756] 특정 경우에, iRNA의 RNA는 비-리간드 군에 의해 변형될 수 있다. 다수의 비-리간드 분자는 iRNA에 접합되어 iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 취득을 증진시키고, 이러한 접합을 수행하기 위한 과정은 과학 문헌에서 이용가능하다. 이러한 비-리간드 모이어티는 지질 모이어티, 예컨대 콜레스테롤(문헌참조: Kubo, T. *등*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54~61; Letsinger *등*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553), 콜산(문헌참조: Manoharan *등*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053), 티오에테르, *예를 들어*, 헥실-S-트리

틸티올(문헌참조: Manoharan 등, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306; Manoharan 등, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765), 티오콜레스테롤(문헌참조: Oberhauser 등, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533), 지방족 사슬, *예를 들어* 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌참조: Saison-Behmoaras 등, *EMBO J.*, 1991, 10:111; Kabanov 등, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327; Svinarchuk 등, *Biochimie*, 1993, 75:49), 인지질, *예를 들어* 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(문헌참조: Manoharan 등, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651; Shea 등, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777), 폴리아민 또는 폴리에틸렌글리콜 사슬(문헌참조: Manoharan 등, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969), 또는 아다만탄 아세트산(문헌참조: Manoharan 등, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651), 손바닥 모이어티(문헌참조: Mishra 등, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(문헌참조: Crooke 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923)를 포함한다. 이러한 RNA 접합체의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 앞서 열거되었다. 통상적인 접합 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치에서 아미노링커를 함유하는 RNA의 합성을 포함한다. 아미노 군은 이어서 적당한 커플링 또는 활성화 시약을 사용하여 접합된 분자와 반응시킨다. 접합 반응은 고체 지지체에 여전히 결합된 RNA를 사용하거나 용액 상에서 RNA의 절단 후 수행될 수 있다. HPLC에 의한 RNA 접합체의 정제는 통상적으로 순수한 접합체를 제공한다.

[0757] **V. 본 발명의 iRNA의 전달**

[0758] 본 발명의 iRNA를 세포, *예를 들어*, 인간 대상체(*예를 들어*, 본원에서 기술된 것과 같이, KHK-관련 장애에 취약하거나 이를 진단받은 대상체와 같은 치료를 필요로 하는 대상체)와 같은 대상체 내 세포로의 전달은 다수의 상이한 방식으로 달성될 수 있다. 예를 들어, 전달은 세포를 본 발명의 iRNA와 *시험관내* 또는 *생체내* 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. *생체내* 전달은 또한 iRNA, *예를 들어*, dsRNA를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함으로써 직접적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, *생체내* 전달은 iRNA를 암호화하고 이를 지시하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 간접적으로 수행될 수 있다. 이들 대안은 하기에서 추가로 논의된다.

[0759] 일반적으로, (*시험관내* 또는 *생체내*) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법은 본 발명의 iRNA와 사용하기 위해 채택될 수 있다(문헌참조: *예를 들어*, Akhtar S. 및 Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139~144 및 WO94/02595, 이의 전문은 본원에 참조로서 통합된다). *생체내* 전달을 위해, iRNA 분자를 전달하기 위해 고려할 인자들에는, 예를 들어, 전달된 분자의 생물학적 안정성, 비-특이적 효과의 예방, 및 표적 조직에서의 전달된 분자의 축적이 포함된다. 또한 RNA 간섭은 직접 주사에 의한 CNS로의 국소 전달에 성공한 것으로 나타났다(문헌참조: Dorn, G., 등(2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., 등(2005) *Gene Ther.* 12:59~66; Makimura, H., 등(2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., 등(2004) *Neuroscience* 129:521~528; Thakker, ER., 등(2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270~17275; Akaneya,Y., 등(2005) *J. Neurophysiol.* 93:594~602). RNA 또는 약제학적 캐리어의 변형은 또한 iRNA를 표적 조직으로 표적화할 수 있도록 하고, 바람직하지 않은 오프-표적 효과를 피할 수 있도록 한다. iRNA 분자는 콜레스테롤과 같은 친유성 기에 대한 화학적 접합에 의해 변형되어 세포 취득을 향상시키고 분해를 방지할 수 있다. 예를 들어, 친유성 콜레스테롤 모이어티에 접합된 ApoB에 대해 지시된 iRNA가 마우스에 전신 주사되고 간과 공장 둘 모두에서 apoB mRNA의 녹다운을 초래하였다(문헌참조: Soutschek, J., 등(2004) *Nature* 432:173~178).

[0760] 대안적인 구현예에서, iRNA는 나노입자, 덴드리머, 폴리머, 리포좀 또는 양이온성 전달 시스템과 같은 약물 전달 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 양으로 하전된 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음으로 하전된)의 결합을 촉진시키고 또한 음으로 하전된 세포막에서 상호작용을 증진시켜 세포에 의한 iRNA의 효율적인 흡수를 가능하게 한다. 양이온성 지질, 덴드리머 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나 iRNA를 내장하는 소포 또는 마이셀을 형성하도록 유도될 수 있다(문헌참조: *예를 들어*, Kim SH, 등(2008) Journal of Controlled Release 129(2):107~116) 소포 또는 마이셀의 형성은 전신 투여되는 경우 iRNA의 분해를 추가로 방지한다. 양이온성-iRNA 복합체를 제조하고 투여하기 위한 방법은 능히 당업자의 능력 범위 내에 있다(문헌참조: *예를 들어*, Sorensen, DR, 등(2003) *J. Mol. Biol* 327:761~766; Verma, UN, 등(2003) Clin. *Cancer Res.* 9:1291~1300; Arnold, AS 등(2007) *J. Hypertens.* 25:197~205, 이의 전문이 본원에 참조로서 통합된다). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 비제한적인 예는 DOTAP(문헌참조: Sorensen, DR., 등(2003), 전술됨; Verma, UN, 등(2003), 전술됨), "고체 핵산 지질 입자"(문헌참조: Zimmermann, TS, 등(2006) *Nature* 441:111~114), 카디오리핀(문헌참조: Chien, PY, 등(2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321~328; Pal, A, 등(2005) *Int J. Oncol.* 26:1087~1091), 폴리에틸렌이민(문헌참조: Bonnet ME, 등(2008) *Pharm. Res.* Aug 16 인쇄 전 Epub; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), Arg-Gly-Asp(RGD) 펩타이드(문헌참조: Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472~487), 및 폴리아미도아민(문헌참조: Tomalia, DA, 등(2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61~67; Yoo, H.,

등(1999) *Pharm. Res.* 16:1799~1804)을 포함한다. 일부 구현예에서, iRNA는 전신 투여를 위해 사이클로덱스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 사이클로덱스트린의 투여 및 약제학적 조성물 위한 방법은 미국 특허번호 제7,427,605호에서 찾을 수 있고, 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0761] *A. 본 발명의 iRNA를 암호화하는* 벡터

[0762] KHK 유전자를 표적으로 하는 iRNA는 DNA 또는 RNA 벡터에 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(문헌참조: *예를 들어*, Couture, A, *등*, *TIG.* (1996), 12:5~10; Skillern, A, *등*, 국제 PCT 공개번호 WO 00/22113, Conrad, 국제 PCT 공개번호 WO 00/22114, 및 Conrad, 미국 특허번호 제6,054,299호). 발현은 사용된 특정 작제물 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라 일시적(수 시간 내지 수 주의 순서로)이거나 지속될(수 주 내지 수 개월 또는 그 이상) 수 있다. 이들 전이유전자는 선형 작제물, 원형 플라스미드 또는 바이러스 벡터로서 도입될 수 있고, 이는 통합 또는 비-통합 벡터일 수 있다. 전이유전자는 또한 염색체외 플라스미드로서 유전될 수 있도록 구성될 수 있다(문헌참조: Gassmann, *등*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

[0763] 본원에 기술된 방법 및 조성물과 사용될 수 있는 바이러스 벡터 시스템은 (a) 아데노바이러스 벡터; (b) 렌티바이러스 벡터, 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스 *등*을 포함하지만 이에 제한되지 않는 레트로바이러스 벡터; (c) 아데- 관련 바이러스 벡터; (d) 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터; (e) SV 40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 파필로마 바이러스 벡터; (h) 피코나바이러스 벡터; (i) 폭스 바이러스 벡터, 예컨대, 오르토폭스, *예를 들어*, 백시니아 바이러스 벡터 또는 아비폭스, *예를 들어,* 카나리 폭스 또는 파울 폭스; 및 (j) 헬퍼-의존성 또는 거트리스(gutless) 아데노바이러스를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 복제 결함 바이러스가 또한 유리할 수 있다. 상이한 벡터는 세포의 게놈에 도입되거나 도입되지 않는다. 작제물은 경우에 따라 형질감염을 위한 바이러스 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 작제물은 에피좀 복제가 가능한 벡터, *예를 들어*, EPV 및 EBV 벡터 내로 혼입될 수 있다. iRNA의 재조합 발현을 위한 작제물은 일반적으로 표적 세포 내 iRNA의 발현을 확실히 하기 위해 조절 요소, *예를 들어*, 프로모터, 증진제 *등*을 필요로 한다. 벡터 및 작제물을 위해 고려할 다른 양태는 당업계에 공지되어 있다.

[0764] **VI. 본 발명의 약제학적 조성물**

[0765] 본 발명은 또한 본 발명의 iRNA를 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 iRNA를 함유하는 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어가 본원에 제공된다. iRNA를 함유하는 약제학적 조성물은 KHK의 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 데 유용하다. 이러한 약제학적 조성물은 전달 방식을 기준으로 제형화된다. 일례로는 비경구 전달을 통한, *예를 들어* 피하(SC), 또는 정맥내(IV) 전달에 의한 전신 투여용으로 제형화된 조성물이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 KHK 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 용량으로 투여될 수 있다.

[0766] 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균성이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 발열성 물질이 없다.

[0767] 본 발명의 약제학적 조성물은 KHK 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 용량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적합한 용량은 하루 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위이고, 일반적으로 하루 체중 킬로그램 당 약 1 내지 50mg의 범위이다. 통상적으로, 본 발명의 iRNA의 적합한 용량은 약 0.1mg/kg 내지 약 5.0mg/kg, 약 0.3mg/kg 내지 약 3.0mg/kg의 범위일 것이다. 반복 투여 용법은 정기적으로, 예컨대 매월, 3~6개월 마다 1회, 또는 일년에 1회로 치료적 양의 iRNA를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, iRNA는 매월 약 1회 내지 6개월 마다 약 1회로 투여된다.

[0768] 초기 치료 용법 후, 치료제는 덜 빈번한 기준으로 투여될 수 있다. 치료 기간은 질환의 중증도에 기초하여 결정될 수 있다.

[0769] 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 단일 용량은 오래 지속되어, 용량은 1, 2, 3, 또는 4개월 이하의 간격으로 투여될 수 있다. 발명의 일부 구현예에서, 발명의 약제학적 조성물의 단일 용량은 1개월마다 1회 투여 된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 단일 용량은 분기마다(즉, 약 3개월마다) 투여된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 단일 용량은 일년에 2번(즉, 약 6개월마다 1회) 투여된다.

[0770] 당업자는 특정 요인들이 대상체를 효과적으로 치료하기 위해 요구되는 용량 및 타이밍에 영향을 줄 수 있음을 인지하며, 이는 대상체에 존재하는 돌연변이, 이전의 치료, 대상체의 일반 건강 및/또는 연령 및 존재하는 다른 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 적절한 예방학적 또는 치료학적 유효량의 조성물을 사용한 대

상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0771] iRNA는 특정 조직(*예를 들어, 간세포)을 표적화하는 방식으로 전달될 수 있다.*

[0772] 발명의 약제학적 조성물은 용제, 에멀젼 및 리포좀 함유 제형을 포 함하지만 이에 제한되지 않는다. 이들 조성물은 미리 형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 성분으로부터 생성 될 수 있다. 제형은 간을 표적으로 하는 것을 포함한다.

[0773] 유닛 투여 형태로 편리하게 제시될 수 있는 발명의 약제학적 제형은 제약 산업에 잘 공지된 종래의 기술에 따라 제조될 수 있다. 그러한 기술들은 활성 성분을 약제학적 담체(들) 또는 부형제(들)과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 액체 담체와 활성 성분을 균일하게 및 친밀하게 연합시킴으로써 제조된다.

[0774] *A. 추가의 제형*

[0775] *i. 에멀젼*

[0776] 본 발명의 조성물은 에멀젼으로 제조되고 제형화될 수 있다. 통상적으로 에멀젼은 일반적으로 직경이 0.1㎛를 초과하는 액적 형태인 또 다른 액체에 분산된 하나의 액체의 이종성 시스템이다(문헌참조: *예를 들어*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *등*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). 에멀젼은 종종 서로 밀접하게 혼합되고 분산된 2개의 비혼화성 액체 상을 포함하는 이상성 시스템이다. 일반적으로, 에멀젼은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 다양성 중 어느 하나일 수 있다. 수성상이 미세하게 나누어져 미세한 액적으로서 벌크 오일상으로 분산되는 경우, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 에멀젼으로 불리운다. 대안적으로 오일상이 미세하게 나누어져 미세한 액적으로서 벌크 수성상으로 분산되는 경우, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 에멀젼으로 불리운다. 에멀젼은 분산상 외에 추가 성분을 함유할 수 있으며, 수성상, 오일상 또는 별도의 상으로 자체적으로 용액으로 존재할 수 있는 활성 약물을 함유할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 항산화제와 같은 약제학적 부형제는 또한 필요에 따라 에멀젼에 존재할 수 있다. 약제학적 에멀젼은 또한 예를 들어 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀젼의 경우에 2개 이상의 상으로 이루어진 다중 에멀젼일 수 있다. 이러한 복합 제형은 종종 단순 이원 에멀젼이 제공하지 않는 특정 이점을 제공한다. o/w 에멀젼의 개별 오일 액적이 작은 물 액적을 내포하는 다중 에멀젼은 w/o/w 에멀젼을 구성한다. 또한, 오일 연속 상으로 안정화된 물의 구체에 내포된 오일 액적 시스템은 o/w/o 에멀젼을 제공한다.

[0777] 에멀젼은 거의 열역학 안정성이 없음을 특징으로 한다. 흔히, 에멀젼의 분산 또는 불연속 상은 외부 또는 연속 상으로 잘 분산되고 유화제 또는 제형의 점도를 통해 이러한 형태로 유지된다. 에멀젼을 안정화시키는 다른 수단은 에멀젼의 어느 하나의 상에 도입될 수 있는 유화제의 사용을 수반한다. 유화제는 광범위하게 4가지 범주로 분류될 수 있다: 합성 계면활성제, 천연 유화제, 흡수 기제, 및 미세 분산 고체(문헌참조: *예를 들어*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

[0778] 표면 활성제로도 공지된 합성 계면활성제는 에멀젼의 제형에서 광범위하게 적용할 수 있음을 발견했고, 문헌에서 검토되었다(문헌참조: *예를 들어*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., 및 Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 및 Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1권, 페이지. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 및 Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, 1권, 페이지. 199). 계면활성제는 통상적으로 양친매성이고 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성 특성의 비율을 친수성/친유성 균형(HLB)이라고 하며 제형의 제조에서 계면활성제를 분류하고 선택하는데 유용한 도구이다. 계면활성제는 친수성기의 특성에 따라 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성의 상이한 부류로 분류될 수 있다(문헌참조: *예를 들어*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel

HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285).

[0779] 다양한 비-유화 재료는 또한 에멀젼 제형에 포함되고, 에멀젼의 성질에 기여한다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 방부제 및 항산화제를 포함한다(문헌참조: Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

[0780] 피부과, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀젼 제제의 적용 및 이들의 제조를 위한 방법이 문헌에서 검토되었다(문헌참조: *예를 들어*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

[0781] *ii. 마이크로에멀젼*

[0782] 본 발명의 일 구현예에서, iRNA 조성물 및 핵산의 조성물은 마이크에멀젼으로 제형화되었다. 마이크로에멀젼은, 단일 광학적으로 등방성이며 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 오일 및 양친매체의 시스템으로서 정의될 수 있다(문헌참조: *예를 들어*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). 통상적으로 마이크로에멀젼은 먼저 수성 계면활성제 용액에 오일을 분산시킨 다음 충분한 양의 제4 성분, 일반적으로 중간 쇄 길이의 알코올을 첨가하여 투명한 시스템을 형성함으로써 제조되는 시스템이다. 따라서, 마이크로에멀젼은 또한 표면 활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 두 개의 불혼화성 액체의 열역학적으로 안정하고 등방성으로 투명한 분산액으로 기술되었다(문헌참조: Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215).

[0783] *iii. 마이크로입자*

[0784] 발명의 iRNA는 입자, *예를 들어*, 마이크로입자 내에 혼입될 수 있다. 마이크로입자는 분무 건조에 의해 생성될 수 있지만 또한 동결건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조 또는 이러한 기술의 조합을 비롯한 다른 방법에 의해 생성될 수도 있다.

[0785] *iv. 투과 증진제*

[0786] 일 구현예에서, 본 발명은 핵산, 특히 iRNA를 동물의 피부에 효율적으로 전달하기 위해 다양한 투과 증진제를 사용한다. 대부분의 약물은 이온화된 및 비이온화된 형태 둘 모두로 용액 중에 존재한다. 그러나, 일반적으로 지용성 또는 친유성 약물만이 용이하게 세포막을 통과한다. 심지어 비친유성 약물이 통과될 막이 투과 증진제로 처리되는 경우 세포막을 통과할 수 있다는 것이 발견되었다. 세포막을 통한 비친유성 약물의 확산을 돕는 것 외에도, 투과 증진제는 친유성 약물의 투과성 또한 증진시킨다.

[0787] 침투 증진제는 크게 다섯 가지 범주, *즉*, 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(문헌참조: *예를 들어*, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *등*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92). 전술한 침투 증진제의 부류 및 이들의 약제학적 조성물의 제조 및 약제학적 제제의 전달에서의 용도 각각은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0788] *v. 부형제*

[0789] 담체 화합물과 대조적으로, "약제학적 담체" 또는 "부형제"는 하나 이상의 핵산을 동물에게 전달하기 위한 약제학적으로 허용되는 용매, 현탁제, 또는 임의의 다른 약리학적 불활성 비히클이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있고 주어진 약제학적 조성물의 핵산 및 기타 성분과 조합될 때 목적하는 벌크, 일관성 등을 제공하기 위해 계획된 투여 방식을 염두에 두고 선택된다. 이러한 제제는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0790] *vi. 다른 성분*

[0791] 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 부가 성분을 당업계에 확립된 사용 수준으로 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 예를 들어 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제와 같은 추가의 상용성 약제학적 활성 물질을 함유할 수 있거나 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태를 물리적으로 제형화하는 데 유용한 추가 물질, 예를 들어, 염료, 착향제, 방부제, 항산화제, 불투명화제, 증점제 및 안정제를 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 물질은 첨가될 때 본 발명의 조성물의 성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해해서는 안 된다. 제형은 멸균화될 수 있고, 바람직한 경우, 보조제, *예를 들어,* 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 향미제 또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있고, 이들은 제형의 핵산(들)과 해롭게 상호 작용하지 않는다.

[0792] 수성 현탁액은 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 소르비톨 또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

[0793] 일부 구현예에서, 본 발명에서 특징화된 약제학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 및 (b) 비-iRNA 메커니즘에 의해 작용하며 KHK-관련 장애, *예를 들어*, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망을 치료하는 데에 유용한 하나 이상의 제제를 포함한다.

[0794] 그러한 화합물의 독성 및 예방학적 효능은, *예를 들어* LD50(집단의 50%에게 치명적인 용량) 및 ED50(집단의 50%에 예방학적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위한 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료학적 효과 사이의 용량비가 치료 지수이며, 이는 LD50/ED50 비율로 나타낼 수 있다. 높은 치료학적 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다.

[0795] 세포 배양물 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에게 사용하기 위한 용량의 범위를 정하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 본 명세서에서 특징화된 조성물의 투여량은 일반적으로 ED50, 예컨대 ED80 또는 ED90을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있으며, 독성은 거의 없거나 전혀 없다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 발명에서 특징화된 방법에 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료학적 유효량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 평가될 수 있다. 투여량은 동물 모델에서 정해져 화합물의 순환 혈장 농도 범위를 달성하거나, 적절한 경우, 세포 배양물 중에서 결정된 것과 같이 IC50 (즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도) 또는 그보다 높은 수준의 억제를 포함하는, (*예를 들어,* 폴리펩타이드의 감소된 농도를 달성하는) 표적 서열의 폴리펩타이드 생성물의 순환 혈장 농도 범위를 성취할 수 있다. 이러한 정보를 사용하여 사람에게 유용한 용량을 보다 정확하게 결정할 수 있다. 혈장 내 수준은 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0796] 위에서 논의된 바와 같이, 이들의 투여에 더해, 본 발명에서 특징화된 iRNA는 KHK-관련 장애, *예를 들어*, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망의 예방 또는 치료를 위해 사용되는 기타 공지된 제제와 조합하여 투여될 수 있다. 어떠한 경우에도, 투여하는 의사는 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 것과 같은 표준 효능 측정을 사용하여 관찰된 결과에 기초하여 iRNA 투여의 양 및 타이밍을 조정할 수 있다.

[0797] **Ⅶ. KHK 발현을 억제하는 방법**

[0798] 본 발명은 또한 세포 내 KHK 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제 공한다. 방법은 세포를 RNAi 제제, *예를 들어*, 세포 내 KHK의 발현을 억제하는 데에 유효한 양의 이중 가닥 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 세포 내 KHK의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0799] 세포와 iRNA, *예를 들어* 이중 가닥 RNA 제제의 접촉은 *시험관내* 또는 *생체내에서* 수행될 수 있다. 세포와 iRNA 제제의 *생체내* 접촉은 대상체, *예를 들어* 인간 대상체 내 세포 또는 세포군과 iRNA를 접촉시키는 단계를 포함한다. 세포를 접촉시키는 *시험관내* 및 *생체내* 방법의 조합도 가능하다. 세포와의 접촉은 앞서 논의된 것과 같이

직접적이거나 간접적일 수 있다. 또한, 세포와의 접촉은 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 리간드를 포함하는 표적화 리간드를 통해 성취될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적화 리간드는 탄수화물 모이어티, *예를 들어* $GalNAc_3$ 리간드, 또는 RNAi 제제를 관심 부위로 지시하는 임의의 다른 리간드이다.

[0800] 본원에서 사용되는 용어 "억제하는(inhibiting)"은 "감소시키는(reducing)", "침묵시키는(silencing)" "하향조절하는(downregulating)", "억제하는(suppressing)", 및 기타 유사 용어와 상호교환적으로 사용되고, 임의의 억제 수준을 포함한다.

[0801] 문구 "KHK의 발현을 억제하는"은 (*예를 들어*, 마우스 KHK 3 유전자, 랫트 KHK 유전자, 원숭이 KHK 유전자, 또는 인간 KHK 유전자와 같은) 임의의 KHK 유전자뿐만 아니라 KHK 유전자의 변이체 또는 돌연변이의 발현의 억제를 지칭하도록 의도된다. 따라서, KHK 유전자는 유전적으로 조작된 세포, 세포군 또는 유기체의 맥락에서 야생형 KHK 유전자, 돌연변이 KHK 유전자, 또는 유전자이식 KHK 유전자일 수 있다.

[0802] "KHK 유전자의 발현 억제"는 KHK 유전자의 임의의 억제 수준, *예를 들어*, KHK 유전자 발현의 적어도 부분적인 억제를 포함한다. KHK 유전자의 발현은 KHK 유전자 발현과 관련된 임의의 변수의 수준 또는 수준의 변화, *예를 들어* KHK mRNA 수준 또는 KHK 단백질의 수준에 기초하여 평가될 수 있다. 이 수준은, 예를 들어, 대상체로부터 유래된 샘플을 포함하는 개별 세포 또는 세포군에서 평가될 수 있다.

[0803] 억제는 대조군 수준과 비교하여 KHK 발현과 관련된 하나 이상의 변수의 절대적 또는 상대적 수준의 감소에 의해 평가될 수 있다. 대조군 수준은 당업계에서 사용되는 임의의 유형의 대조군 수준, *예를 들어*, 투여 전 베이스라인 수준, 또는 처리되지 않거나 대조군(*예를 들어*, 완충제 단독 대조군 또는 불활성 제제 대조군)으로 처리된 유사 대상체, 세포, 또는 시료로부터 결정된 수준일 수 있다.

[0804] KHK-관련 질환 징후의 상승 정도 및 지속 기간은 징후에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다. 예를 들어, 지질 징후, *예를 들어*, 공복 지질 수준, NAFLD, NASH, 비만; 간 및 신장 기능의 징후, 및 포도당 또는 인슐린 반응은, 하루 이내에 또는 심지어 일주일 이내에 임상적으로 유의미한 방식으로 변하지 않는 지속적인 징후이다. 다른 마커, *예를 들어*, 혈청 요산 및 포도당 수준, 및 소변 과당 수준은 수일 내에 그리고 수일 사이에 달라질 수 있다. 혈압은 과당에 반응하여 일시적으로 그리고 지속적으로 상승될 수 있다. 과당은 적어도 부분적으로 포만 상태를 짧게 만들어 체중 증가를 초래할 가능성이 높기 때문에, 열량 제한과 함께 과당 소비는 체중 증가를 초래하지 않을 수 있다.

[0805] 또한, 대상체의 질환 상태에 따라, *예를 들어*, 장 내 GLUT5 수송체의 발현 변이로 인해 성인의 최대 3분의 1 및 아동의 3분의 2가 과당을 흡수한다(문헌참조: Johnson 등(2013) Diabetes. 62:3307~3315). 그러나, 과당에 대한 반복적인 노출은 과당 흡수를 증가시킬 수 있다. 과당 대사는 과당의 공급원에 따라, *예를 들어*, 고과당 옥수수 시럽 대 천연 과일의 과당에 따라 상이한 것으로 입증되었으며, 청량음료에 의해 제공되는 것과 같은 고농도에서, 포도당은 폴리올 경로에 의해 과당으로 변환될 수 있다. 그러나, 과당은 포도당보다 대사 효과가 더 크다. 체성분, *예를 들어*, 체지방량이 적더라도 과당 대사에 영향을 미치는 것으로 입증되었다. 따라서, 시험 및 제어 시점 모두 신중하게 선택되어야 한다.

[0806] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, KHK 유전자의 발현은 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%만큼, 또는 검정의 검출 수준 미만으로 억제된다. 일부 구현예에서, KHK 유전자의 발현은 적어도 70%만큼 억제된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은 적절한 종 일치 세포주에서 10nM siRNA 농도로 실시예 2에 제공된 검정 방법을 사용하여 결정된다.

[0807] 특정 구현예에서, *생체내* 발현의 억제는, *예를 들어*, RNA 발현 최하점에서, *예를 들어*, 3mg/kg의 단일 용량으로 투여될 때, 인간 유전자를 발현하는 설치류, *예를 들어*, 인간 표적 유전자(즉, KHK)를 발현하는 AAV-감염 마우스 내 인간 유전자의 녹다운에 의해 결정된다. 또한, *예를 들어*, RNA 발현 최하점에서, *예를 들어*, 3mg/kg의 단일 용량을 투여한 후, 모델 동물 시스템에서 내인성 유전자 발현의 녹다운이 결정될 수 있다. 이러한 시스템은 인간 유전자의 핵산 서열과 모델 동물 유전자가 충분히 근접해 인간 iRNA가 iRNA가 모델 동물 유전자의 효과적인 녹다운을 제공할 때 유용하다. 간에서의 RNA 발현은 실시예 2에 제공된 PCR 방법을 사용하여 결정된다.

[0808] KHK 유전자의 발현 억제는 제1 세포 또는 세포군(이러한 세포는 예를 들어 대상체로부터 유래된 시료에 존재)에 의해 발현된 mRNA 양의 감소에 의해 분명해질 수 있고, 여기서 KHK 유전자는 전사되고 (*예를 들어*, 세포 또는 세포들을 본 발명의 iRNA와 접촉시킴으로써, 또는 본 발명의 iRNA를 세포가 존재하거나 존재했던 대상체에게 투여함으로써) 처리되어, 제1 세포 또는 세포군과 실질적으로 동일하지만 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포군과 비교하여 KHK 유전자의 발현이 억제된다(대조군 세포(들)는 iRNA로 처리되지 않거나 관심 유전자에 대해

표적화된 iRNA로 처리되지 않음). 일부 구현예에서, 억제는 종 일치 세포주에서 10nM siRNA 농도를 사용하여 실시예 2에서 제공된 방법에 의해 평가되어, 치료된 세포의 mRNA 수준을 대조군 세포의 mRNA 수준의 백분율로서 하기 화학식을 사용하여 표현한다:

$$\frac{(\text{대조군 세포 내 mRNA})-(\text{처리된 세포 내 mRNA})}{(\text{대조군 세포 내 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0809]

[0810] 다른 구현예에서, KHK 유전자의 발현 억제는 KHK 유전자 발현에 기능적으로 연결된 파라미터, *예를 들어*, 대상체로부터의 혈액 또는 혈청 내 KHK 단백질 수준의 감소의 측면에서 평가될 수 있다. KHK 유전자 침묵은 발현 작제물로부터 내인성 또는 이종성인 KHK를 발현하는 임의의 세포에서, 그리고 당업계에 공지된 임의의 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0811] KHK 단백질의 발현 억제는 세포 또는 세포군에 의해 또는 대상체 시료에서 발현되는 KHK 단백질의 수준(*예를 들어*, 대상체로부터 유래된 시료 내 단백질의 수준)의 감소에 의해 분명해질 수 있다. 위에서 설명한 것과 같이, mRNA 억제 평가의 경우, 처리된 세포 또는 세포군 내 단백질 발현 수준의 억제는 대조군 세포 또는 세포군 내 단백질 수준의 백분율, 또는 대상체 시료, *예를 들어* 혈액 또는 그로부터 유래된 혈청 내 단백질 수준의 변화로서 유사하게 표현될 수 있다.

[0812] KHK 유전자의 발현 억제를 평가하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포, 세포군, 또는 대상체 시료는 아직 본 발명의 RNAi 제제와 접촉되지 않은 세포, 세포군, 또는 대상체 시료를 포함한다. 예를 들어, 대조군 세포, 세포군, 또는 대상체 시료는 RNAi 제제를 사용한 대상체의 치료 전에 개별 대상체(*예를 들어*, 인간 또는 동물 대상체) 또는 적절하게 매칭된 집단 대조군으로부터 유래될 수 있다.

[0813] 세포 또는 세포군에 의해 발현되는 KHK mRNA의 수준은 mRNA 발현을 평가하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 샘플의 KHK의 발현 수준은 전사된 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 일부, *예를 들어*, KHK 유전자의 mRNA를 검출함으로써 결정된다. RNA는, 예를 들어, 산 페놀/구아니딘 이소티오시아네이트 추출물(RNAzol B; 생체발생), RNeasy™ RNA 제조 키트(Qiagen®) 또는 PAXgene™(PreAnalytix™, 스위스) 사용을 포함하는 RNA 추출 기술을 사용하여 세포로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 혼성화를 사용하는 통상적인 검정 포맷은 핵 런-온 검정, RT-PCR, RNase 보호 검정, 노던 블롯팅, *제자리* 혼성화 및 마이크로어레이 분석을 포함한다.

[0814] 일부 구현예에서, KHK의 발현 수준은 핵산 프로브를 사용하여 결정된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로브"는 특정 KHK에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 프로브는 당업자에 의해 합성될 수 있거나 적당한 생물학적 제제로부터 유래될 수 있다. 프로브는 특이적으로 표지되도록 설계될 수 있다. 프로브로서 사용될 수 있는 분자의 예는 RNA, DNA, 단백질, 항체 및 유기 분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0815] 단리된 mRNA는 서던 또는 노던 분석, 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 분석 및 프로브 어레이를 포함하지만 이에 제한되지 않는 혼성화 또는 증폭 검정에 사용될 수 있다. mRNA 수준 결정을 위한 한 가지 방법은 단리된 mRNA를 KHK mRNA에 대해 혼성화할 수 있는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, mRNA는 고체 표면 상에 고정되고, 예를 들어, 아가로스 겔 상에서 단리된 mRNA를 전개시키고 겔로부터 니트로셀룰로스와 같은 막 상으로 mRNA를 전달함으로써, 프로브와 접촉된다. 대안적 구현예에서, 프로브(들)는 고체 표면 상에 고정되고, mRNA는, 예를 들어, Affymetrix® 유전자 칩 어레이에서 프로브(들)와 접촉된다. 당업자는 KHK mRNA의 수준을 결정하는 데 사용하기 위해 공지된 mRNA 검출 방법을 용이하게 적용할 수 있다.

[0816] 시료에서 KHK의 발현 수준을 결정하기 위한 대안적인 방법은, *예를 들어*, RT-PCR(실험적 구현예가 Mullis, 1987, 미국 특허번호 제4,683,202호에 제시됨), 리가제 연쇄 반응(문헌참조: Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189~193), 자체 지속 시퀀스 복제(문헌참조: Guatelli 등(1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874~1878), 전사 증폭 시스템(문헌참조: Kwoh 등(1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173~1177), Q-베타 레플리카제(문헌참조: Lizardi 등(1988) *Bio/Technology* 6:1197), 롤링 서클 복제(문헌참조: Lizardi 등, 미국 특허번호 제5,854,033호) 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법에 이어서 당업자에게 잘 공지된 기술을 사용한 증폭된 분자의 검출에 의해, 시료 중의, 예를 들어, mRNA의 핵산 증폭 또는 역전사 효소(cDNA를 제조하기 위한)의 프로세스를 포함한다. 이들 검출 기획은 핵산 분자가 매우 적은 수로 존재하는 경우 핵산 분자의 검출에

특히 유용하다. 본 발명의 특정 양태에서, KHK의 발현 수준은 정량적 형광 RT-PCR(즉, TaqMan™ 시스템)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은, 종 일치 세포주에서 *예를 들어,* 10nM siRNA 농도를 사용하여 실시예 2에 제공된 방법에 의해 결정된다.

[0817] KHK mRNA의 발현 수준은 (노던, 서던, 도트 등과 같은 혼성화 분석에 사용된 것과 같은) 막 블롯, 또는 마이크로웰, 샘플 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합된 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)를 사용하여 모니터링 될 수 있다. 본원에 참조로서 통합된 미국 특허번호 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조한다. KHK 발현 수준의 결정은 또한 용액 중 핵산 프로브 사용을 포함할 수 있다.

[0818] 일부 구현예에서, mRNA 발현의 수준은 분지형 DNA(bDNA) 검정 또는 실시간 PCR(qPCR)을 사용하여 평가된다. 이들 방법의 사용은 본 명세서에 제공된 실시예에서 기술되고 예시된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은, 종 일치 세포주에서 10nM siRNA 농도를 사용하여, 실시예 2에 제공된 방법에 의해 결정된다.

[0819] KHK 단백질 발현의 수준은 단백질 수준의 측정을 위해 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어 전기영동, 모세관 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박층 크로마토그래피(TLC), 과확산 크로마토그래피, 유체 또는 겔 침전 반응, 흡수 분광법, 비색 검정, 분광광도측정 검정, 유동 세포측정, 면역확산(단일 또는 이중), 면역전기영동, 웨스턴 블롯팅, 방사선면역검정(RIA), 효소 결합된 면역흡착 검정(ELISA), 면역형광 검정, 전기화학발광 검정 등을 포함한다.

[0820] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법의 효능은 (*예를 들어*, 간 생검에서) KHK mRNA 또는 단백질 수준의 감소에 의해 평가된다.

[0821] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, iRNA가 대상체에게 투여되어 대상체 내의 특정 부위로 iRNA가 전달된다. KHK의 발현 억제는 대상체 내 특정 부위(*예를 들어, 간 또는 혈액*)로부터의 유체 또는 조직으로부터 유래된 시료에서 KHK mRNA 또는 KHK 단백질의 수준 또는 수준 변화의 측정을 사용하여 평가될 수 있다.

[0822] 본원에서 사용되는 것과 같이, 용어 분석물 수준의 검출 또는 결정은 물질, *예를 들어,* 단백질, RNA가 존재하는지 여부를 결정하기 위한 단계를 수행하는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 것과 같이, 검출 또는 결정 방법은 사용된 방법에 대한 검출 수준 미만인 분석물 수준의 검출 또는 측정을 포함한다.

[0823] **Ⅷ. 본 발명의 예방 및 치료 방법**

[0824] 본 발명은 또한 KHK의 발현을 억제하기 위해 본 발명의 iRNA 또는 본 발명의 iRNA를 함유하는 조성물을 사용함으로써, KHK-관련 장애, *예를 들어*, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에서, 세포는 siRNA와 *시험관내* 또는 *생체내* 접촉될 수 있는데, 즉, 세포는 대상체 내에 존재할 수 있다.

[0825] 본 발명의 방법을 사용하는 치료에 적합한 세포는 KHK 유전자를 발현하는 임의의 세포, *예를 들어* 간 세포일 수 있다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 세포는 포유류 세포, *예를 들어* 영장류 세포(예컨대, 키메라 비-인간 동물 내 인간 세포를 포함하는 인간 세포 또는 비-인간 영장류 세포, *예를 들어* 원숭이 세포 또는 침팬지 세포) 또는 비-영장류 세포일 수 있다. 특정 구현예에서, 세포는 인간 세포, *예를 들어* 인간 간 세포이다. 본 발명의 방법에서, KHK 발현은 세포에서 적어도 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95만큼, 또는 검정의 검출 수준 미만의 수준으로 억제된다.

[0826] 본 발명의 *생체내* 방법은 대상체에게 iRNA를 함유하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 iRNA는 RNAi 제제가 투여될 포유동물의 KHK 유전자의 RNA 전사체의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 조성물은 경구, 복강내 또는 두개내(*예를 들어*, 심실내, 실질내 및 척수강내), 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 비강, 직장을 포함하는 비경구 경로 및 국소(협측 및 설하 포함) 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 조성물은 근육내 주사에 의해 투여된다.

[0827] 일 양태에서, 본 발명은 또한 포유류에서 KHK 유전자의 발현을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 본 방법은 포유류에게 포유류의 세포 내 KHK 유전자를 표적으로 하는 dsRNA를 포함하는 조성물을 투여하는 단계 및 KHK 유전자의 mRNA 전사체의 분해를 수득하여 세포 내 KHK 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 시간 동안 포유류를 유지하는 단계를 포함한다. 유전자 발현의 감소는 당업계에 공지된 임의의 방법 및 본 명세서, *예를 들어* 실시예 2에 기술된 방법, *예를 들어* qRT-PCR에 의해 평가 될 수 있다. 단백질 생성의 감소는 당업계에 공지된 임의의 방법, *예를 들어* ELISA에 의해 평가될 수 있다. 특정 구현예에서, 천공 간 생검 시료는 KHK 유전자 또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서의 역할을 한다. 다른 구현예에서, 혈액 시료는 KHK 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 대상체 시료로서의 역할을 한다. KHK 발현의 감소는 또한 과당 대사의 하나 이상의 지표, *예를 들어*, 과당 대사의 결여를 나타내는 소변 내 과당의 존재를 검출하여 과당 대사의 감소를 측정함으로써 간접적으로 평가될 수 있다.

[0828] 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체, *예를 들어*, 간 질환(*예를 들어*, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(*예를 들어*, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어*, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(*예를 들어*, 고혈압, 내피 세포 기능장애), 신장 질환(*예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망과 같은 KHK-관련 장애를 진단받은 대상체를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0829] 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 예방 방법을 추가로 제공한다. 본 발명의 치료 방법은 본 발명의 iRNA를 대상체, *예를 들어* KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 받을 대상체에게 KHK 유전자를 표적으로 하는 iRNA 또는 KHK 유전자를 표적으로 하는 iRNA를 포함하는 약제학적 조성물의 예방학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0830] 일 양태에서, 본 발명은 KHK 발현의 감소로 혜택을 받을 장애, *예를 들어*, 간 질환(예를 들어, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(예를 들어, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(예를 들어, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(예를 들어, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(예를 들어, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망과 같은 KHK-관련 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0831] 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 간 질환, *예를 들어*, NAFLD 또는 NASH와 같은 지방간 질환이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 이상지질혈증, *예를 들어*, 혈청 중성지방 상승, 혈청 LDL 상승, 혈청 콜레스테롤 상승, 혈청 HDL 저하, 식후고중성지방혈증이다. 또 다른 구현예에서, KHK-관련 장애는 혈당 조절 장애, *예를 들어*, 인슐린에 대한 면역 반응으로 인한 것이 아닌 인슐린 저항성, 포도당 저항성, 제2형 당뇨병이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 심혈관 질환, *예를 들어*, 고혈압, 내피 세포 기능장애이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 질환은 신장 질환, *예를 들어*, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환이다. 특정 구현예에서, 질환은 대사 증후군이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 지질 침착 또는 기능장애 질환, *예를 들어*, 내장 지방 침착, 지방 간, 비만이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 요산 상승 질환, *예를 들어*, 통풍, 고요산혈증이다. 특정 구현예에서, KHK-관련 장애는 과도한 당 갈망과 같은 섭식 장애이다.

[0832] 본 발명의 iRNA는 "유리 iRNA"로서 투여될 수 있다. 유리 iRNA는 약제학적 조성물의 부재하에 투여된다. 나출된 iRNA는 적합한 완충 용액 중에 있을 수 있다. 완충 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 완충 용액은 포스페이트 완충 식염수(PBS)이다. iRNA를 함유하는 완충 용액의 pH 및 삼투압은 대상체에게 투여하기에 적합하도록 조정될 수 있다.

[0833] 대안적으로, 본 발명의 iRNA는 dsRNA 리포좀 제형과 같은 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.

[0834] KHK 유전자 발현의 억제로 혜택을 받을 대상체는 간 질환(예를 들어, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(예를 들어, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(예를 들어, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(예를 들어, 고혈압, 내피 세포 기능장애), 신장 질환(예를 들어, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망과 같은 KHK-관련 장애에 취약하거나 이를 진단받은 대상체이다.

[0835] 일 구현예에서, 본 방법은 표적 KHK 유전자의 발현이 예컨대 투여 당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1~6, 1~3, 또는 3~6개월 동안 감소되도록 본 명세서에서 특징화된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 3~6개월마다 일회 투여된다.

[0836] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 특징화된 방법 및 조성물에 유용한 iRNA는 표적 KHK 유전자의 RNA(일차 또는 가공된)를 특이적으로 표적으로 한다. iRNA를 사용하여 이들 유전자의 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법은 본원에 기술된 것과 같이 제조되고 수행될 수 있다.

[0837] 본 발명의 방법에 따른 iRNA의 투여는 KHK-관련 장애, *예를 들어*, 간 질환(예를 들어, 지방간, 지방간염, 비알코올성 지방간염(NASH)), 이상지질혈증(예를 들어, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(예를 들어, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 심혈관 질환(예를 들어, 고혈압, 내피세포 기능장애), 신장 질환(예를 들어, 급성 신장 장애, 관상 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 만성 신장 질환), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장지방 침착, 비만, 고요산혈증, 통풍, 섭식 장애, 및 과도한 당 갈망의 예방 또는 치료를 초래할 수 있다.

[0838] 대상체는 치료적 양의 iRNA, 예컨대 약 0.01mg/kg 내지 약 200mg/kg을 투여받을 수 있다.

[0839] 일부 구현예에서, iRNA는 피하, 즉 피하 주사에 의해 투여된다. 하나 이상의 주사를 사용하여 목적하는 용량의 iRNA를 대상체에게 전달할 수 있다. 주사는 일정 기간 동안 반복될 수 있다.

[0840] 투여는 정기적 주기로 반복될 수 있다. 특정 구현예에서, 초기 치료 용법 후, 치료는 덜 빈번한 주기로 투여될 수 있다. 반복 투여 용법은 치료적 양의 iRNA를 정기적으로, 예를 들어 매월 1회 내지 1년에 1회 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, iRNA는 약 매월 1회 내지 약 3개월에 1회, 또는 약 3개월에 1회 내지 약 6개월에 1회 투여된다.

[0841] 본 발명은 KHK 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 혜택을 받을 대상체, *예를 들어* KHK-관련 장애가 있는 대상체를 다른 약제 및/또는 다른 치료적 방법, *예를 들어* 이들 장애를 치료하기 위해 현재 사용되는 것들과 같은 공지된 약제 및/또는 공지된 치료적 방법과 조합하여 치료하기 위한 iRNA 제제 또는 이의 약제학적 조성물의 방법 및 용도를 추가로 제공한다.

[0842] 따라서, 본 발명의 일부 양태에서, 본 발명의 단일 iRNA 제제 중 하나를 포함하는 방법은 대상체에게 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0843] iRNA 제제 및 추가 치료제 및/또는 치료는 동시에 및/또는 동일한 조합으로, *예를 들어* 비경구 투여될 수 있거나, 추가 치료제는 별개의 조성물의 일부로서 또는 별개의 시간에 및/또는 당업계에 공지되거나 본 명세서에 기술된 또 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0844] **IX. KHK-관련 질환의 진단 기준 및 치료**

[0845] 다양한 KHK-관련 질환의 진단 기준, 치료제 및 치료를 위한 고려 사항이 아래에 제공된다.

[0846] *A. 고요산혈증*

[0847] 혈청 요산 수치는 임상 실험실 수치로서 일상적으로 획득되지 않는다. 그러나, 고요산혈증(요산 상승)은 통풍, NAFLD, NASH, 대사 장애, (인슐린에 대한 면역 반응으로 인한 것이 아닌) 인슐린 저항성, 심혈관 질환, 고혈압, 및 제2형 당뇨병을 포함하는 다수의 질환 및 병태와 관련된다. KHK 발현을 감소시키는 것이 상승된 혈청 요산 수치와 관련된 하나 이상의 병태를 예방하거나 치료하는 데에 유용할 수 있을 것으로 예상된다. 또한, 대상체는 상승된 요산과 관련된 하나 이상의 병태의 명백한 징후나 증상이 없는 경우에도, *예를 들어*, 6.8mg/dl 이하, 예컨대, 6mg/dl 이하인 정상 혈청 요산 수치를 향해 또는 정상 혈청 요산 수치로 혈청 요산 수치를 정상화시키는 것으로부터 임상적 혜택을 얻을 것으로 예상된다.

[0848] 고요산혈증의 동물 모델은, 예를 들어, 지방간을 포함하는 지방 축적, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 내장 비만을 포함하는 비만, 대사 증후군, 아디포넥틴 분비 감소, 신장 기능 감소, 및 염증 중 하나 이상을 유도할 수 있는, 랫트 및 마우스에서의 고과당 식이요법을 포함한다(문헌참조: *예를 들어*, Johnson 등(2013) Diabetes. 62:3307~3315). 요산분해효소 억제제인 옥소닉산의 투여는 고요산혈증을 유도하기 위해서도 사용될 수 있다(문헌참조: *예를 들어*, Mazalli 등(2001) Hypertens. 38:1101~1106). 10배 더 높은 수준의 혈청 요산 수치로 고요산혈증을 발생시키는, Jackson Laboratory(/jaxmice.jax.org/strain/002223.html)로부터 이용가능한 B6;129S7-Uox^{tm1Bay}/J 마우스가 고요산혈증의 유전자 모델에 포함된다.

[0849] 고요산혈증의 다양한 치료법이 당업계에 알려져 있다. 그러나, 일부 제제는 제한된 집단에서만 사용될 수 있다. 예를 들어, 알로푸리놀은 잔틴 산화효소 억제제로, 다수의 병태, *예를 들어*, 통풍, 허혈-재관류 손상, 고혈압, 동맥경화증, 및 뇌졸중을 포함하는 심혈관 질환, 및 염증성 질환의 치료를 위해 혈청 요산 수치를 감소시키는 데에 사용된다(문헌참조: Pacher *등*(2006) Pharma. Rev. 58:87~114). 그러나, 알로푸리놀은 신장 기능이 손상된 대상체, *예를 들어*, 만성 신장 질환, 갑상선 기능 저하증, 고인슐린혈증, 또는 인슐린 저항성이 있는 대상체; 또는 신장 질환 또는 신장 기능이 손상되기 쉬운 대상체, *예를 들어*, 고혈압, 대상 장애, 당뇨병, 및 고령의 대상체에서 사용이 금지된다. 또한, 알로푸리놀은 경구용 응고제 또는 프로베네시드를 복용 중인 대상체 뿐만 아니라 이뇨제, 특히 티아지드 이뇨제 또는 시장 기능을 저하시킬 수 있거나 잠재적인 신장 독성이 있을 수 있는 기타 약물을 복용 중인 대상체가 복용해서는 안 된다.

[0850] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 고요산혈증을 치료하기 위한 다른 조성물 및 방법, *예를 들어*, 알로푸리놀, 옥시푸리놀, 페북소스타트와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 신장 기능이 저하되었거나, *예를 들어*, 연령, 동반 질환, 또는 약물의 상호작용으로 인해 신장 기능이 저하되기 쉬운 대상체의 치료에 사용된다.

[0851] *B. 통풍*

[0852] 통풍은 성인 40명 중 약 1명에게 영향을 미치며, 가장 일반적으로는 30~60세의 남성에게 영향을 미친다. 통풍은 여성에게 덜 흔하게 발생한다. 통풍은 치료에 의해 향후 관절 손상을 피할 수 있는 관절염의 몇 가지 유형 중 하나이다. 통풍은 신장의 요산 제거가 충분하지 않거나 과도한 요산 생성으로부터 기인하는 고요산혈증으로 인한 관절 내 요산 결정체에 대한 염증 반응에 의해 유발되는 급성 염증성 관절염의 재발성 발병을 특징으로 한다. 과당 관련 통풍은 때때로 신장, 장 및 간에서 발현된 수송체의 변이체와 관련이 있다. 통풍은 관절 내에서 그리고 피하에서 결절, 요산 나트륨(MSU) 결정체의 형성 및 침착을 특징으로 한다. 통풍과 관련된 통증은 결절의 크기와 관련이 없지만, MSU 결정체에 대한 면역 반응의 결과이다. 혈청 요산과 결절 크기의 감소 속도 사이에는 선형의 역관계가 있다. 예를 들어, 기질성 통풍이 아닌 18명의 환자를 대상으로 한 한 연구에서, 요산염 저하 요법을 시작한 지 3개월 내에 모든 대상체에서 혈청 요산이 2.7~5.4mg/dL(0.16~0.32mM)으로 감소하였다(문헌참조: Pascual and Sivera (2007) Ann. Rheum. Dis. 66:1056~1058). 그러나, 10년 미만 동안 통풍이 있었던 환자의 경우 혈청 요산을 정상화시키는 것과 함께 MSU 결정체가 무증상 무릎 또는 첫 번째 MTP 관절에서 사라지는 데에 12개월이 소요된 반면, 10년 이상 통풍이 있었던 환자의 경우 18개월이 소요되었다. 따라서, 통풍의 효과적인 치료는 결절의 완전한 제거 또는 모든 증상, *예를 들어*, 관절 통증 및 부종, 염증의 완전한 해소를 요구하지는 않지만, 단순히 통풍의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 감소, *예를 들어*, 혈청 요산염 수준의 감소와 함께, 통풍 발병의 중증도 또는 빈도의 감소를 필요로 한다.

[0853] 통풍의 동물 모델은 옥소닉산-유도 고요산혈증을 포함한다(문헌참조: *예를 들어*, Jang *등*(2014) Mycobiology. 42:296~300).

[0854] 현재 이용 가능한 통풍 치료제는 다수의 대상체에서 금지되거나 효과가 없다. 통풍이 있는 대상체에서 요산 수치를 감소시키기 위한 일반적인 1차 치료제인 알로푸리놀은 다수의 집단, 특히 상기 논의된 바와 같이 신장 기능이 손상된 집단에서 금지된다. 또한, 다수의 대상체, *예를 들어*, 치료에도 불구하고 통풍 발적을 겪는 대상체, 또는 알로푸리놀과 관련된 발진 또는 과민 반응을 겪는 대상체는 알로푸리놀을 사용하는 치료에 실패한다.

[0855] 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 혈청 요산을 감소시키기 위한 다른 제제와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 통풍 증상의 치료를 위한 제제, *예를 들어*, 진통제 또는 항염증제, *예를 들어*, NSAIDS와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 신장 기능이 저하되었거나, *예를 들어*, 연령, 동반 질환, 또는 약물의 상호작용으로 인해 신장 기능이 저하되기 쉬운 대상체의 치료에 사용된다.

[0856] *C. 간 질환*

[0857] NAFLD는 고요산혈증과 관련이 있으며(문헌참조: Xu *등*(2015) J. Hepatol. 62:1412~1419), 이는 결과적으로 과당 대사의 상승과 관련이 있다. 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)의 정의는 (a) 영상촬영이나 조직학에 의한 간 지방증의 증거가 있고, (b) 상당한 알코올 섭취, 지방원성 약물 사용 또는 유전성 장애와 같은 이차적인 간 지방 축적의 원인이 없을 것을 요구한다. 대부분의 환자에서, NAFLD는 비만, 당뇨병 및 이상지질혈증과 같은 대사 위험 인자와 관련이 있다. NAFLD는 조직학적으로 비알코올성 지방간(NAFL) 및 비알코올성 지방간염(NASH)으로

추가 분류된다. NAFL은 간세포의 팽창(ballooning) 형태로 간세포 손상의 증거가 없는 간 지방증의 존재로서 정의된다. NASH는 섬유증을 동반하거나 동반하지 않는 간세포 손상(팽창)과 함께 간 지방증 및 염증의 존재로서 정의된다(문헌참조: Chalasani 등(2012) Hepatol. 55:2005~2023). 단순 지방증이 있는 환자는 조직학적 진행이 매우 느린 반면, NASH 환자는 간경변 단계 질환으로의 조직학적 진행을 나타낼 수 있다는 것이 일반적으로 동의된다. NAFLD 및 NASH 환자의 장기적인 결과는 여러 연구에서 보고되었다. 이들의 소견은 다음과 같이 요약될 수 있다; (a) NAFLD 환자는 상응하는 대조군 모집단과 비교하여 전체 사망률이 증가하였고, (b) NAFLD, NAFL 및 NASH 환자에게서 가장 흔한 사망 원인은 심혈관 질환이며, (c) (NAFL이 아닌) NASH 환자는 간 관련 사망률이 증가하였다.

[0858] NAFLD의 동물 모델에는 다양한 고지방 또는 고과당을 먹인 동물 모델이 포함된다. NAFLD의 유전자 모델은 The Jackson Laboratory로부터 이용 가능한 B6.129S7-Ldlr^{tm1Her}/J 및 B6.129S4-Pten^{tm1Hwu}/J 마우스를 포함한다.

[0859] NAFLD 치료는 통상적으로 NAFLD의 발생을 초래한 병태를 관리하는 것이다. 예를 들어, 이상지질혈증 환자는 필요에 따라, 콜레스테롤 또는 중성지방을 정상화시키는 제제로 치료되어 NAFLD를 치료하거나 이의 추가 진행을 방지한다. 제2형 당뇨병 환자는 포도당 또는 인슐린 민감도를 정상화시키는 제제로 치료된다. 또한 라이프스타일의 변화, *예를 들어*, 식이요법 및 운동의 변화가 NAFLD 치료하는 데에 이용된다. NAFLD의 마우스 모델에서, 알로푸리놀을 사용하는 치료는 간 지방증의 발생을 예방하였지만, 또한 마우스에서 확립된 간 지방증을 상당히 개선시키기도 했다(문헌참조: Xu 등, J. Hepatol. 62:1412~1419, 2015).

[0860] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 혈청 요산을 감소시키기 위한 다른 제제와 조합하여 사용된다. 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 NAFLD 증상의 치료를 위한 제제와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 신장 기능이 저하되었거나, *예를 들어*, 연령, 동반 질환, 또는 약물의 상호작용으로 인해 신장 기능이 저하되기 쉬운 대상체의 치료에 사용된다.

[0861] *D. 이상지질혈증, 혈당 조절 장애, 대사 증후군 및 비만*

[0862] 이상지질혈증(*예를 들어,* 고지질혈증, 고LDL 콜레스테롤, 저HDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증, 식후고중성지방혈증), 혈당 조절 장애(*예를 들어,* 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병), 대사 증후군, 지방세포 기능장애, 내장 지방 침착, 비만, 및 과도한 당 갈망은 과당 대사의 증가와 관련이 있다. 병태에 대한 특성 또는 진단 기준이 아래에 제공된다. 대사 장애 및 성분 특징의 동물 모델에는 다양한 고지방 또는 고과당을 먹인 동물 모델이 포함된다. 유전자 모델은 일반적으로 *ob* 또는 *ob/ob* 마우스로 알려져 있는, 렙틴 결핍 B6.Cg-*Lep*^{ob}/J를 포함하며, 이는 The Jackson Laboratory로부터 이용 가능하다.

[0863] 지질의 정상 공복 수준 및 비정상적인 공복 수준이 아래 표에 제공되어 있다.

지질	수치	설명
총 콜레스테롤	200mg/dL 미만	바람직함
	200~239mg/dL	경계선 높음
	240mg/dL 이상	높음
LDL 콜레스테롤	70mg/dL 미만	심장 질환이나 당뇨병이 있는 사람들에게 가장 적합.
	100mg/dL 미만	심장 질환 위험이 있는 사람들에게 최적.
	100~129mg/dL	심장 질환이 없는 경우, 최적에 근접. 심장 질환이 있는 경우 높음.
	130~159mg/dL	심장 질환이 없는 경우 경계선 높음. 심장 질환이 있는 경우 높음.
	160~189mg/dL	심장 질환이 없는 경우 높음. 심장 질환이 있는 경우 매우 높음.
	190mg/dL 이상	매우 높음
HDL 콜레스테롤	40mg/dL 미만(남성) 50mg/dL 미만(여성)	나쁨
	50~59mg/dL	보통
	60mg/dL 이상	정상
중성지방	150mg/dL 미만	바람직함
	150~199mg/dL	경계선 높음
	200~499mg/dL	높음
	500mg/dL 이상	매우 높음

[0864]

[0865] 식후고중성지방혈증은 주로 중성지방이 풍부한 지질단백질(TRL)의 과생성 또는 이화작용의 감소에 의해 개시되며, 유전적 변이 및 비만 및 인슐린 저항성과 같은 의학적 병태를 유발한 결과이다.

[0866] 인슐린 저항성은 다음 중 적어도 하나의 존재를 특징으로 한다:

[0867] 1. 상이한 두 시간대에 측정된 100~125mg/dL의 공복 혈당 수준; 또는

[0868] 2. 포도당 섭취 2시간 후 포도당 수준이 140~199mg/dL인 경구 포도당 내성 시험.

[0869] 본원에서 사용되는 바와 같이, 인슐린 저항성은 인슐린 의존성 당뇨병, 특히 제1형 당뇨병의 후기 단계에서 종종 발생하는 바와 같이, 투여된 인슐린에 대한 면역 반응의 결과로서 인슐린에 대한 반응 결여를 포함하지 않는다.

[0870] 제2형 당뇨병은 다음 중 적어도 하나를 특징으로 한다:

[0871] 1. 상이한 두 시간대에 측정된 126mg/dL 이상의 공복 혈당 수준;

[0872] 2. 6.5% 이상의 헤모글로빈 A1c(A1C) 시험 결과; 또는

[0873] 3. 포도당 섭취 2시간 후 포도당 수준이 200mg/dL 이상인 경구 포도당 내성 시험.

[0874] 제2형 당뇨병 및 인슐린 저항성에 대한 약리학적 치료는 메트포르민(*예를 들어*, 글루코파지, 글루메트자), 설포닐우레아(*예를 들어*, 글리부리드, 글리피지드, 글리메피리드), 메글리티니드(*예를 들어*, 레파글리니드, 네이트글리니드), 티아졸리딘디온(로시글리타존, 피오글리타존), DPP-4 억제제(시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴),

GLP-1 수용체 길항제(엑세나티드, 리라글루티드), 및 SGLT2 억제제(*예를 들어*, 카나글리플로진, 다파글리플로진)과 같은 혈당을 정상화시키는 제제를 사용하는 치료를 포함한다.

[0875] 비만은 체지방 과잉 질환으로 특징된다. 체중(킬로그램(kg) 단위)을 신장(미터(m) 단위)의 제으로 나누어 계산한 체질량 지수(BMI)는 모든 사람에 대한 것은 아니지만 대부분의 사람에 대한 체지방의 합리적인 추정치를 제공한다. 일반적으로, 18.5 미만의 BMI는 저체중, 18.5 내지 24.9는 정상, 25.0 내지 29.9는 과체중, 30.0 내지 34.9는 비만(클래스 I), 35 내지 39.9는 비만(클래스 II), 그리고 40.0 이상은 고도비만(클래스 III)인 것으로 특징된다.

[0876] 피하 대 내장 지방의 평가 방법은, 예를 들어, 문헌[Wajchenberg (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome, Endocr Rev. 21:697~738]에 제공되며, 이는 본원에 참조로서 통합된다.

[0877] 대사 증후군은 다음의 5가지 대사 위험 인자 중 적어도 3가지로 정의되는 병태의 군집(cluster)을 특징으로 한다:

[0878] 1. 큰 허리둘레(여성의 경우 ≥ 35인치 또는 남성의 경우 ≥ 40인치)

[0879] 2. 높은 중성지방 수준(≥ 150mg/dl);

[0880] 3. 저HDL 콜레스테롤(여성의 경우 ≤ 50mg/dl 또는 남성의 경우 ≤ 40mg/dl);

[0881] 4. 혈압 상승(≥ 130/85) 또는 고혈압 치료를 위한 약물 복용; 및

[0882] 5. 높은 공복 혈당(≥ 100mg/dl) 또는 고혈당을 치료하기 위해 약물을 복용하고 있는 경우.

[0883] NAFLD와 마찬가지로, 대사 증후군의 치료를 위한 제제는 존재하는 특정 위험 인자에 좌우되는데, *예를 들어*, 지질이 비정상인 경우 지질을 정상화하고, 포도당 또는 인슐린 민감도가 비정상인 경우 이들을 정규화한다.

[0884] 대사 증후군, 인슐린 저항성, 및 제2형 당뇨병은 종종 신장 기능 감소 또는 신장 기능 감소의 가능성과 관련이 있다.

[0885] 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 이상지질혈증, 혈당 조절 장애, 대사 증후군, 및 비만을 가진 대상체의 치료에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 대사 증후군, 인슐린 저항성, 또는 제2형 당뇨병 및 만성 신장 질환을 가진 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 조성물 및 방법은 심혈관 질환, 갑상선 기능 저하증 또는 염증성 질환 중 하나 이상을 앓고 있는 대사 증후군, 인슐린 저항성 또는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 대상체; 또는 고령 대상체(*예를 들어*, 65세 초과)에게 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 조성물 및 방법은 또한 약물 라벨에 의해 입증 시 신장 기능을 감소시킬 수 있는 약물을 복용 중인 대사 증후군, 인슐린 저항성, 또는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 경구용 응고제 또는 프로베네시드로 치료 중인 대사 증후군, 인슐린 저항성, 또는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 이뇨제, 특히 티아지드 이뇨제로 치료 중인 대사 증후군, 인슐린 저항성, 또는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다.

[0886] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 혈청 요산을 감소시키기 위한 다른 제제와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 대사 증후군, 인슐린 저항성, 또는 제2형 당뇨병의 증상을 치료하기 위한 제제와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 대상체는, *예를 들어*, 혈압을 낮추는 제제, *예를 들어*, 이뇨제, 베타-차단제, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 알파 차단제, 알파-2 수용체 길항제, 알파-차단제와 베타-차단제의 조합, 중앙 작용제, 말초 아드레날린 억제제, 및 혈관 확장제; 콜레스테롤을 감소시키는 제제, *예를 들어*, 스타틴, 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제, 수지, 또는 지질 저하 요법; 또는 혈당을 정상화시키는 제제, *예를 들어*, 메트포르민, 설포닐우레아, 메글리티나이드, 티아졸리딘디온, DPP-4 억제제, GLP-1 수용체 길항제, 및 SGLT2 억제제로 치료된다.

[0887] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 신장 기능이 저하되었거나, *예를 들어*, 연령, 동반 질환, 또는 약물의 상호작용으로 인해 신장 기능이 저하되기 쉬운 대상체의 치료에 사용된다.

[0888] iRNA 및 추가 치료제는 동시에 또는 동일한 조합으로, *예를 들어*, 비경구 투여될 수 있거나, 추가 치료제는 별도의 조성물의 일부로서 또는 별도의 시간에 또는 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 또 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0889] *E. 심혈관 질환*

[0890] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 심혈관 질환 및 만성 신장 질환을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 조성물 및 방법은 대사 장애, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 또는 염증성 질환 중 하나 이상을 앓고 있는 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 조성물 및 방법은 약물 라벨에 의해 입증 시 신장 기능을 감소시킬 수 있는 약물 또한 복용 중인 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 경구용 응고제 또는 프로베네시드로 치료 중인 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 이뇨제, 특히 티아지드 이뇨제로 치료 중인 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 알로푸리놀을 사용하는 치료에 실패한 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체에게 사용하기 위한 것이다.

[0891] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 혈청 요산을 감소시키기 위한 다른 제제와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 심혈관 질환의 증상을 치료하기 위한 제제, *예를 들어,* 혈압을 낮추는 제제, *예를 들어,* 이뇨제, 베타-차단제, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 알파 차단제, 알파-2 수용체 길항제, 알파-차단제와 베타-차단제의 조합, 중앙 작용제, 말초 아드레날린 억제제, 및 혈관 확장제; 또는 콜레스테롤을 감소시키는 제제, *예를 들어,* 스타틴, 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제, 수지, 또는 지질 저하 요법과 조합하여 사용된다.

[0892] *F. 신장 질환*

[0893] 신장 질환은, 예를 들어, 급성 신장 장애, 요세관 기능장애, 근위 세관에 대한 전염증성 변화, 및 만성 신장 질환을 포함한다.

[0894] 급성 신부전(신장)은 신장이 혈액으로부터의 노폐물을 갑자기 여과할 수 없게 되어 혈청 내 노폐물 축적의 위험한 수준 및 전신 화학물질 불균형을 초래할 때 발생한다. 급성 신장 부전은 수시간 또는 수일에 걸쳐 빠르게 발생할 수 있으며, 이미 입원한 사람, 특히 집중 치료가 필요한 중환자에게 가장 일반적이다. 급성 신부전은 치명적일 수 있으며 집중 치료가 필요하다. 그러나, 급성 신부전은 회복가능할 수 있다. 건강 상태가 양호한 경우, 정상 또는 거의 정상적인 신장 기능을 회복할 수 있다.

[0895] 만성 신부전이라고도 불리는 만성 신장 질환은 신장 기능의 점진적인 상실을 말한다. 만성 신장 질환이 상당히 진행된 경우, 위험한 수준의 체액, 전해질 및 노폐물이 체내에 축적될 수 있다. 신장 질환의 징후 및 증상에는 메스꺼움, 구토, 식욕 상실, 피로 및 허약, 수면 문제, 소변량의 변화, 정신 선명도 감소, 근육 경련(twitch) 및 발작(cramp), 딸꾹질, 발과 발목의 부종, 지속적인 가려움, 흉통, 체액이 심장 내벽 주위에 축적되는 경우에는 호흡곤란, 체액이 폐에 축적되는 경우에는 조절하기 어려운 고혈압이 포함될 수 있다. 만성 신장 질환의 징후 및 증상은 종종 비특이적이며, 서서히 발생할 수 있고, 회복이 불가능한 손상이 발생할 때까지 나타나지 않을 수 있다.

[0896] 신장 질환은 신장 손상을 유발하는 손상 제제 또는 병태를 제거함으로써 치료되는데, *예를 들어,* 신장 기능을 개선하기 위해 혈압을 정상화시키고, 신장 손상을 유도할 수 있는 제제를 사용한 치료를 종료하거나, 신장 손상을 유발하는 염증을 감소시키거나, 신장 기능을 보조하기 위해 신장 지원(*예를 들어,* 신장 투석)을 제공함으로써 치료된다.

[0897] 신장 기능은 통상적으로 하나 이상의 일상적인 실험실 검사, BUN(혈중 요소 질소), 크레아티닌(혈액), 크레아티닌(소변), 또는 크레아티닌 클리어런스를 사용하여 결정된다(*예를 들어,* www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003435.htm를 참조함). 검사는 또한 다른 기관의 병태를 진단할 수 있다.

[0898] 일반적으로, 6 내지 20mg/dL의 BUN 수준은 정상으로 간주되지만, 정상 값은 실험실마다 다를 수 있다. BUN 수준 상승은 사구체신염, 신우신염, 및 급성 요세관 괴사, 또는 신부전을 포함하는 신장 질환을 나타낼 수 있다.

[0899] 혈중 크레아티닌의 정상 결과는 남성의 경우 0.7 내지 1.3mg/dL이고 여성의 경우 0.6 내지 1.1mg/dL이다. 혈중 크레아티닌 상승은 신장 손상 또는 신부전, 감염, 또는 혈류 감소로 인한 신장 기능 손상을 나타낼 수 있다.

[0900] 소변 크레아티닌(24시간 시료) 수치는 500 내지 2000mg/일의 범위일 수 있다. 결과는 연령과 체지방량에 따라

달라진다. 정상적인 결과는 남성의 경우 일일 체질량(kg 단위)당 14 내지 26mg이고 여성의 경우 일일 체질량(kg 단위)당 11 내지 20mg이다. 비정상적인 결과는 세관 세포 손상, 신부전, 신장으로 가는 혈류 감소, 또는 신장 감염(신우신염)과 같은 신장 손상을 나타낼 수 있다.

[0901] 크레아티닌 클리어런스 검사는 소변 내 크레아티닌 수준과 혈액 내 크레아티닌 수준을 비교하여 신장 기능에 관한 정보를 제공하는 데 도움이 된다. 클리어런스는 종종 분당 밀리리터(ml/분)로 측정된다. 정상 값은 남성의 경우 97 내지 137ml/분이고, 여성의 경우 88 내지 128ml/분이다. 정상보다 낮은 크레아티닌 클리어런스는 세관 세포 손상, 신부전, 신장으로 가는 혈류 감소, 또는 신장의 사구체 여과 감소와 같은 신장 손상을 나타낼 수 있다.

[0902] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 신장 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 제제는 신장에 손상을 일으키지 않을 것으로 예상된다.

[0903] **X. 키트**

[0904] 특정 양태에서, 본 개시내용은 siRNA 화합물, *예를 들어*, 이중 가닥 siRNA 화합물 또는 siRNA 화합물(*예를 들어*, 전구체, *예를 들어* siRNA 화합물로 가공될 수 있는 보다 큰 siRNA 화합물, 또는 siRNA 화합물, *예를 들어* 이중 가닥 siRNA 화합물 또는 ssiRNA 화합물을 암호화하는 DNA 또는 이의 전구체)의 약제학적 제형을 함유하는 적합한 용기를 포함하는 키트를 제공한다.

[0905] 이러한 키트는 하나 이상의 dsRNA 제제(들) 및 사용 설명서, *예를 들어* 예방학적 또는 치료적 유효량의 dsRNA 제제(들)를 투여하기 위한 지침서를 포함한다. dsRNA 제제는 바이알 또는 사전에 충전된 주사기에 있을 수 있다. 선택적으로 키트는 dsRNA 제제를 투여하기 위한 수단(*예를 들어*, 사전에 충전된 주사기와 같은 주사 장치), 또는 KHK의 억제를 측정하기 위한 수단(*예를 들어*, KHK mRNA, KHK 단백질, 및/또는 KHK 활성의 억제를 측정하기 위한 수단)을 추가로 포함할 수 있다. KHK의 억제를 측정하기 위한 이러한 수단은, *예를 들어*, 혈장 시료와 같은, 대상체로부터의 시료를 수득하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 선택적으로 치료학적 유효량 또는 예방학적 유효량을 결정하기 위한 수단을 추가로 포함할 수 있다.

[0906] 특정 구현예에서, 약제학적 제형의 개별 성분은 하나의 컨테이너, *예를 들어* 바이알 또는 미리 충전된 주사기에 제공될 수 있다. 대안적으로, 약제학적 제형의 성분을 2개 이상의 컨테이너, *예를 들어* siRNA 화합물 제조를 위한 하나의 컨테이너 및 캐리어 화합물을 위한 적어도 또 다른 컨테이너에 별도로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 키트는 단일 박스에 하나 이상의 컨테이너와 같은 다양한 구성으로 패키징될 수 있다. *예를 들어* 키트와 함께 제공된 지침에 따라 다양한 성분들이 조합될 수 있다. 성분들은 *예를 들어* 약제학적 조성물을 제조 및 투여하기 위해 본원에 기술된 방법에 따라 조합될 수 있다. 키트는 또한 전달 장치를 포함할 수 있다.

[0907] 본 발명은 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는 다음의 실시예에 의해 추가로 예시된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참조, 특허 및 공개된 특허 출원의 전문뿐만 아니라 비공식적인 서열 목록이 본원에 참조로서 통합된다.

[0908] **실시예**

[0909] **실시예 1. iRNA 합성**

[0910] *시약 공급원*

[0911] 시약 공급원이 본원에 구체적으로 주어지지 않는 경우, 그러한 시약은 분자 생물학에 적용하기 위한 품질/순도 표준에서 분자 생물학용 시약 공급업체로부터 수득될 수 있다.

[0912] *siRNA 설계*

[0913] 인간 KHK(인간 NCBI 참조서열번호: XM_017004061.1; NCBI 유전자번호: 3795)를 표적으로 하는 siRNA가 맞춤형 R 및 파이톤 스크립트를 사용하여 설계되었다. 인간 KHK REFSEQ mRNA는 2283개 염기의 길이를 갖는다.

[0914] 미변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 2, 5 및 8에 나타나 있다. 변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 3, 6 및 9에 나타나 있다.

[0915] 출원 전반에 걸쳐, 소수가 없는 듀플렉스 명칭은 단지 듀플렉스의 배치 번호를 참조하는 소수를 갖는 듀플렉스 명칭과 동등하다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어,AD-959917은 AD-959917.1과 동등하다.

[0916] *siRNA 합성*

[0917] 당업계에 공지된 방법을 사용하여 siRNA가 설계, 합성되고, 제조되었다.

[0918] 간략하게, siRNA 서열이 고체 지지체 상의 포스포라미다이트 화학작용을 갖는 Mermade 192 합성기(BioAutomation)를 사용하여 1μmol 규모로 합성되었다. 고체 지지체는 맞춤형 GalNAc 리간드(3'-GalNAc 접합체), 범용 고체 지지체(AM Chemicals) 또는 관심 제1 뉴클레오타이드로 로딩된 제어된 기공 유리(500-1000 Å)였다. 보조 합성 시약 및 표준 2-시아노에틸 포스포라미다이트 단량체(2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, RNA, DNA)는 Thermo-Fisher(위스콘신주 밀워키), 홍엔(중국), 또는 Chemgenes(미국 매사추세츠주 윌밍턴)로부터 수득되었다. 추가의 포스포라미다이트 단량체는 상업적 공급업체로부터 조달되거나, 자체적으로 제조되거나, 다양한 CMO로부터의 맞춤형 합성을 사용하여 조달되었다. 아세토나이트릴 또는 9:1 아세토니트릴:DMF 중 어느 하나에서 100 mM의 농도로 포스포라미다이트를 제조하고 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT, 아세토니트릴 중 0.25 M)을 사용해 400초의 반응 시간으로 결합시켰다. 무수 아세토니트릴/피리딘(9:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, Chemgenes(미국 매사추세츠주 윌밍턴)로부터 입수함)의 100 mM 용액을 사용하여 포스포로티오에이트 연결을 생성하였다. 산화 시간은 5분이었다. 모든 서열은 DMT 군의 최종 제거("DMT-Off")로 합성하였다.

[0919] 고형상 합성의 완료 시, 고형 지지 올리고리보뉴클레오타이드를 실온에서 약 2시간 동안 96 웰 플레이트에서 300 μL의 메틸아민(40% 수성)으로 처리하여 고형 지지체로부터 절단하고 모든 추가의 염기 불안정 보호기를 후속 제거하였다. 털트-부틸 디메틸 실릴(TBDMS)기로 보호된 임의의 천연 리보뉴클레오타이드 연결(2'-OH)을 함유하는 서열의 경우, 제2 탈보호 단계를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드)를 사용하여 수행하였다. 수성 메틸아민 중의 각각의 올리고뉴클레오타이드 용액에 200 μL의 디메틸 설폭시드(DMSO) 및 300 μL TEA.3HF를 첨가하고, 용액을 60° C에서 대략 30분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 플레이트를 실온으로 옮겨 미정제 올리고뉴클레오타이드를 1 mL의 9:1 아세톤트리올:에탄올 또는 1:1 에탄올:이소프로판올의 첨가에 의해 침전하도록 하였다. 그런 다음, 플레이트를 4° C에서 45분 동안 원심분리하고, 다중 채널 피펫의 도움으로 상청액을 조심스럽게 디켄팅하였다. 올리고뉴클레오타이드 펠릿은 20 mM NaOAc에 재현탁하고, 이어서 자동샘플러, UV 검출기, 전도도 측정기, 및 분별 수집기가 구비된 Agilent LC 시스템 상에서 HiTrap 크기 배제 컬럼(5 mL, GE Healthcare)을 사용하여 탈염하였다. 탈염된 샘플을 96 웰 플레이트에서 수집한 다음, LC-MS 및 UV 분광분석법으로 분석하여 각각 동일성을 확인하고 재료의 양을 정량화하였다.

[0920] 단일 가닥의 듀플렉싱을 Tecan 액체 취급 로봇 상에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥을 96웰 플레이트에서 1x PBS의 10 μM의 최종 농도에 대한 등몰 비율로 조합하고, 플레이트를 밀봉하고, 100° C에서 10분 동안 항온처리한 다음, 2~3시간에 걸쳐 서서히 실온으로 복귀시켰다. 각각의 듀플렉스의 농도 및 동일성을 확인한 다음 시험관 내 스크리닝 검정에 사용하였다.

[0921] **실시예 2. 시험관 내 스크리닝 방법**

[0922] *HepG2 세포 배양 및 96-웰 형질감염*

[0923] 트립신화(trypsinization)에 의해 플레이트로부터 방출되기 전에, HepG2 세포가 10% FBS(ATCC)로 보충된 Eagle의 최소 필수 배지(Gibco)에서 5% CO_2의 대기인 37° C에서 거의 합류점까지 성장되었다. 형질감염이 웰당 18.5 ml의 Opti-MEM과 0.25 ml의 리포펙타민 RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 96-웰 플레이트 내 개별 웰에 대한 각각의 siRNA 듀플렉스의 5 ml에 첨가함으로써 수행되었다. 혼합물은 이어서 15분 동안 실온에서 항온처리되었다. 이어서~2 $x10^4$ HepG2 세포를 함유하는 무항생제의 80 ml의 완전 성장 배지를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포는 RNA 정제 전에 24시간 동안 항온처리되었다. 용량 실험이 10nM, 1nM, 및 0.1nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행되었다.

[0924] *DYNABEADS mRNA 단리 키트(Invitrogen제, 부품 #: 610-12)를 사용한 총 RNA 단리*

[0925] 세포는 웰당 3μL의 비드를 함유하는 75ml의 용해/결합 완충액에 용해되었고 정전기 쉐이커 상에서 10분 동안 혼합되었다. 자기 플레이트 지지체를 사용하여, 세척 단계가 Biotek EL406 상에서 자동화되었다. 비드를 (90mL에서)완충액 A에서 1회, 완충액 B에서 1회, 및 완충액 E에서 2회 세척하고, 그 사이에 흡입 단계를 두었다. 최종 흡입 후, 하기에서 기술되는 것과 같이, 완료 10mL RT 혼합물을 각 웰에 첨가하였다.

[0926] *ABI 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성*

[0927] 반응물당 1μl 10X 완충액, 0.4ml 25X dNTP, 1ml 무작위 프라이머, 0.5ml 역전사 효소, 0.5ml RNase 억제제 및 6.6ml의 H_2O의 마스터 혼합물이 웰당 첨가되었다. 플레이트를 밀봉하고, 정전기 진탕기 상에서 10분 동안 교반

된 다음, 37° C에서 2시간 동안 항온처리되었다. 그 후, 플레이트를 80° C에서 8분 동안 교반하였다.

[0928] *실시간 PCR*

[0929] 웰당 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)에, 2 마이크로리터(μL)의 cDNA를 0.5μL의 인간 GAPDH TaqMan 프로브(4326317E), 0.5μl 인간 KHK, 2μl 뉴클레아제가 없는 물 및 5μl의 라이트사이클러 480 프로브 마스터 혼합물(Roche Cat # 04887301001)을 함유하는 마스터 혼합물에 첨가하였다. 실시간 PCR은 라이트사이클러480 실시간 PCR 시스템(Roche)에서 수행되었다.

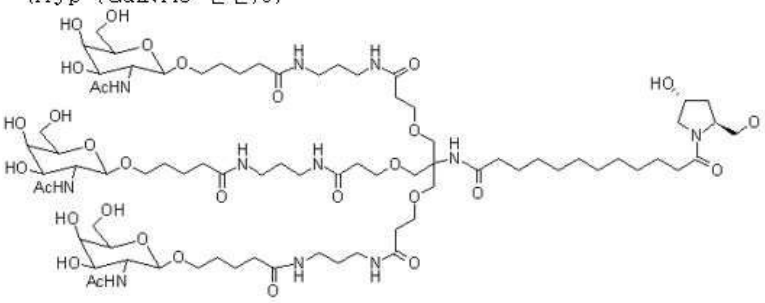
[0930] 상대적 배수 변화를 계산하기 위해, 데이터를 ΔΔCt 방법을 사용하여 분석하고 10nM AD-1955로 형질감염된 세포 또는 모방 형질감염된 세포로 수행된 검정에 대해 정규화하였다. XLFit를 사용한 4 파라미터 피팅 모델을 사용하여 IC50을 계산하고, AD-1955로 형질감염된 세포 또는 모방 형질감염된 세포에 대해 정규화되었다. AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은: 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT(서열번호 18) 및 안티센스 UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT(서열번호 19)이다.

[0931] HepG2 세포에서의 표 2 및 3에 열거된 dsRNA 제제의 형질감염 검정의 결과를 표 4에 나타냈다.

[0932] **[표 1]** 핵산 서열 제공에서 사용되는 뉴클레오타이드 단량체의 약어. 올리고뉴클레오타이드에 존재할 때, 이들 단량체는 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 상호 연결되는 것을 이해할 것이고; 뉴클레오타이드가 2'-플루오로 변형을 함유하는 경우, 플루오로가 부모 뉴클레오타이드의 해당 위치에서 하이드록시를 대체한다는 것을 이해할 것이다(즉, 이는 2'-데옥시-2'-플루오로뉴클레오타이드임).

[0933]

약어	뉴클레오타이드(들)
A	아데노신-3'-포스페이트
Ab	베타-L-아데노신-3`-포스페이트
Abs	베타-L-아데노신-3`-포스포로티오에이트
Af	2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
Afs	2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
As	아데노신-3`-포스포로티오에이트
C	시티딘-3'-포스페이트
Cb	베타-L-시티딘-3`-포스페이트
Cbs	베타-L-시티딘-3`-포스포로티오에이트
Cf	2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
Cfs	2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cs	시티딘-3'-포스포로티오에이트
G	구아노신-3'-포스페이트
Gb	베타-L-구아노신-3`-포스페이트
Gbs	베타-L-구아노신-3`-포스포로티오에이트
Gf	2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
Gfs	2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gs	구아노신-3`-포스포로티오에이트
T	5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tf	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tfs	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
Ts	5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
U	우리딘-3'-포스페이트
Uf	2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
Ufs	2'-플루오로우리딘-3'-포스포로티오에이트
Us	우리딘-3'-포스포로티오에이트
N	변형 또는 미변형인, 임의의 뉴클레오타이드
a	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트

약어	뉴클레오타이드(들)
as	2'-O-메틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
cs	2'-O-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트
g	2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
gs	2'-O-메틸구아노신-3'-포스포로티오에이트
t	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
ts	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
u	2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
us	2'-O-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
s	포스포로티오에이트 결합
L10	N-(콜레스테릴카르복사미도카프로일)-4-하이드록시프로리놀(Hyp-C6-Chol)
L96	N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도데카노일)]-4-하이드록시프로리놀(Hyp-(GalNAc-알킬)3) 
Y34	2-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-4-메톡시-3-포스페이트(무염기 2'-OMe 푸라노스)
Y44	역무염기 DNA(2-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-5-포스페이트)
(Agn)	아데노신-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
(Cgn)	시티딘-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
(Ggn)	구아노신-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
(Tgn)	티미딘-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
P	포스페이트
VP	비닐-포스포네이트
dA	2`-데옥시아데노신-3`-포스페이트
dAs	2`-데옥시아데노신-3`-포스포로티오에이트
dC	2`-데옥시시티딘-3`-포스페이트
dCs	2`-데옥시시티딘-3'-포스포로티오에이트
dG	2`-데옥시구아노신-3`-포스페이트
dGs	2`-데옥시구아노신-3`-포스포로티오에이트

[0934]

약어	뉴클레오타이드(들)
dT	2`-데옥시티미딘-3`-포스페이트
dTs	2`-데옥시티미딘-3`-포스포로티오에이트
dU	2`-데옥시우리딘
dUs	2`-데옥시우리딘-3'-포스포로티오에이트
(C2p)	시티딘-2'-포스페이트
(G2p)	구아노신-2'-포스페이트
(U2p)	우리딘-2'-포스페이트
(A2p)	아데노신-2'-포스페이트
(Chd)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스페이트
(Ahd)	2'-O-헥사데실-아데노신-3'-포스페이트
(Ghd)	2'-O-헥사데실-구아노신-3'-포스페이트
(Uhd)	2'-O-헥사데실-우리딘-3'-포스페이트
s	포스포로티오에이트

[0935]

[0936]

[표 2] KHK dsRNA 의 미변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290652	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	20	810-830	AUCUUUGCUGACAAACACCACGU	244	808-830
AD-1290731	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAU	21	808-828	AUUUGCUGACAAACACCACGUCU	245	806-828
AD-1290560	UCAGAGCAAAUAAAUCUUCCU	22	1336-1356	AGGAAGAUUUAUUUGCUCUGAGG	246	1334-1356
AD-1290854	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUU	23	642-662	AAUGUGGAUCCACUUGAACUGGG	247	640-662
AD-1290629	AGUAGCGCAUUUUCUCUUUGU	24	122-142	ACAAAGAGAAAAUGCGCUACUUG	248	120-142
AD-1290517	GCGCAUUUUCUCUUUGCAUUU	25	126-146	AAAUGCAAAGAGAAAAUGCGCUA	249	124-146
AD-1290526	CGCAUUUUCUCUUUGCAUUCU	26	127-147	AGAAUGCAAAGAGAAAAUGCGCU	250	125-147
AD-1290559	GCAUUUUCUCUUUGCAUUCUU	27	128-148	AAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCGC	251	126-148
AD-1290548	CAUUUUCUCUUUGCAUUCUCU	28	129-149	AGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCG	252	127-149
AD-1290569	UUUUCUCUUUGCAUUCUCGAU	29	131-151	AUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAUG	253	129-151
AD-1290547	UUCUCUUUGCAUUCUCGAGAU	30	133-153	AUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAA	254	131-153
AD-1290544	UCUCUUUGCAUUCUCGAGAUU	31	134-154	AAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAA	255	132-154
AD-1290667	CUCUUUGCAUUCUCGAGAUCU	32	135-155	AGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAA	256	133-155
AD-1290685	UCUUUGCAUUCUCGAGAUCGU	33	136-156	ACGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGA	257	134-156
AD-1290695	UUUGCAUUCUCGAGAUCGCUU	34	138-158	AAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGA	258	136-158
AD-1290653	UGCAUUCUCGAGAUCGCUUAU	35	140-160	AUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAA	259	138-160
AD-1290853	GCAUUCUCGAGAUCGCUUAGU	36	141-161	ACUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAA	260	139-161
AD-1290990	CAUUCUCGAGAUCGCUUAGCU	37	142-162	AGCUAAGCGAUCUCGAGAAUGCA	261	140-162
AD-1290540	CUUUAAAAAGGUUUGCAUCAU	38	166-186	AUGAUGCAAACCUUUUUAAAGCG	262	164-186
AD-1290580	UUUAAAAAGGUUUGCAUCAGU	39	167-187	ACUGAUGCAAACCUUUUUAAAGC	263	165-187
AD-1290664	UUAAAAAGGUUUGCAUCAGCU	40	168-188	AGCUGAUGCAAACCUUUUUAAAG	264	166-188
AD-1290916	UCAGCUGUGAGUCCAUCUGAU	41	183-203	AUCAGAUGGACUCACAGCUGAUG	265	181-203
AD-1290938	GCUGUGAGUCCAUCUGACAAU	42	186-206	AUUGUCAGAUGGACUCACAGCUG	266	184-206
AD-1290896	CUGUGAGUCCAUCUGACAAGU	43	187-207	ACUUGUCAGAUGGACUCACAGCU	267	185-207
AD-1290914	CCAUCUGACAAGCGAGGAAAU	44	195-215	AUUUCCUCGCUUGUCAGAUGGAC	268	193-215
AD-1290982	CAUCUGACAAGCGAGGAAACU	45	196-216	AGUUUCCUCGCUUGUCAGAUGGA	269	194-216

공개특허 10-2023-0150844

[0937]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290708	GGAAACUAAGGCUGAGAAGUU	46	210-230	AACUUCUCAGCCUUAGUUUCCUC	270	208-230
AD-1290693	GAAACUAAGGCUGAGAAGUGU	47	211-231	ACACUUCUCAGCCUUAGUUUCCU	271	209-231
AD-1290942	AGACCUCUGGGUUGGCUUUCU	48	286-306	AGAAAGCCAACCCAGAGGUCUUG	272	284-306
AD-1290807	AGUAGCCUCAUGGAAGAGAAU	49	514-534	AUUCUCUUCCAUGAGGCUACUCC	273	512-534
AD-1290881	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	519-539	AUCUGCUUCUCUUCCAUGAGGCU	274	517-539
AD-1290745	CUCAUGGAAGAGAAGCAGAUU	51	520-540	AAUCUGCUUCUCUUCCAUGAGGC	275	518-540
AD-1290814	AUGGAAGAGAAGCAGAUCCUU	52	523-543	AAGGAUCUGCUUCUCUUCCAUGA	276	521-543
AD-1290900	GGAAGAGAAGCAGAUCCUGUU	53	525-545	AACAGGAUCUGCUUCUCUUCCAU	277	523-545
AD-1290964	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGU	54	526-546	ACACAGGAUCUGCUUCUCUUCCA	278	524-546
AD-1290802	AUCAGCCUGGUGGACAAGUAU	55	571-591	AUACUUGUCCACCAGGCUGAUGA	279	569-591
AD-1290816	GUGGACAAGUACCCUAAGGAU	56	580-600	AUCCUUAGGGUACUUGUCCACCA	280	578-600
AD-1290821	GACAAGUACCCUAAGGAGGAU	57	583-603	AUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCA	281	581-603
AD-1290870	GAGGACUCGGAGAUAAGGUGU	58	598-618	ACACCUUAUCUCCGAGUCCUCCU	282	596-618
AD-1290984	UAAGGUGUUUGUCCCAGAGAU	59	611-631	AUCUCUGGGACAAACACCUUAUC	283	609-631
AD-1290682	AAGGUGUUUGUCCCAGAGAUU	60	612-632	AAUCUCUGGGACAAACACCUUAU	284	610-632
AD-1290872	CAACUCCUGCACCGUUCUCUU	61	654-674	AAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGA	285	652-674
AD-1290663	UCUGCUACAGACUUUGAGAAU	62	748-768	AUUCUCAAAGUCUGUAGCAGACA	286	746-768
AD-1290627	CUGCUACAGACUUUGAGAAGU	63	749-769	ACUUCUCAAAGUCUGUAGCAGAC	287	747-769
AD-1290730	UGCUACAGACUUUGAGAAGGU	64	750-770	ACCUUCUCAAAGUCUGUAGCAGA	288	748-770
AD-1290692	GCUACAGACUUUGAGAAGGUU	65	751-771	AACCUUCUCAAAGUCUGUAGCAG	289	749-771
AD-1290579	CUACAGACUUUGAGAAGGUUU	66	752-772	AAACCUUCUCAAAGUCUGUAGCA	290	750-772
AD-1290591	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAU	67	754-774	AUCAACCUUCUCAAAGUCUGUAG	291	752-774
AD-1290539	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	755-775	AAUCAACCUUCUCAAAGUCUGUA	292	753-775
AD-1290611	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	69	756-776	AGAUCAACCUUCUCAAAGUCUGU	293	754-776
AD-1290530	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUU	70	757-777	AAGAUCAACCUUCUCAAAGUCUG	294	755-777
AD-1290576	CUUUGAGAAGGUUGAUCUGAU	71	759-779	AUCAGAUCAACCUUCUCAAAGUC	295	757-779
AD-1290546	UUUGAGAAGGUUGAUCUGACU	72	760-780	AGUCAGAUCAACCUUCUCAAAGU	296	758-780

ME1 39618365v.1

[0938]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290823	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUU	73	766-786	AAACUGGGUCAGAUCAACCUUCU	297	764-786
AD-1290757	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAU	74	769-789	AUUGAACUGGGUCAGAUCAACCU	298	767-789
AD-1290959	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	75	770-790	ACUUGAACUGGGUCAGAUCAACC	299	768-790
AD-1290837	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	771-791	AACUUGAACUGGGUCAGAUCAAC	300	769-791
AD-1290861	GAUCUGACCCAGUUCAAGUGU	77	772-792	ACACUUGAACUGGGUCAGAUCAA	301	770-792
AD-1290885	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUU	78	775-795	AAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	302	773-795
AD-1290970	ACCCAGUUCAAGUGGAUCCAU	79	778-798	AUGGAUCCACUUGAACUGGGUCA	303	776-798
AD-1290962	CCAGUUCAAGUGGAUCCACAU	80	780-800	AUGUGGAUCCACUUGAACUGGGU	304	778-800
AD-1290759	AGUUCAAGUGGAUCCACAUUU	81	782-802	AAAUGUGGAUCCACUUGAACUGG	305	780-802
AD-1290736	UUCAAGUGGAUCCACAUUGAU	82	784-804	AUCAAUGUGGAUCCACUUGAACU	306	782-804
AD-1290739	UCAAGUGGAUCCACAUUGAGU	83	785-805	ACUCAAUGUGGAUCCACUUGAAC	307	783-805
AD-1290828	CAAGUGGAUCCACAUUGAGGU	84	786-806	ACCUCAAUGUGGAUCCACUUGAA	308	784-806
AD-1291001	GCAUCGGAGCAGGUGAAGAUU	85	814-834	AAUCUUCACCUGCUCCGAUGCGU	309	812-834
AD-1290933	CAUCGGAGCAGGUGAAGAUGU	86	815-835	ACAUCUUCACCUGCUCCGAUGCG	310	813-835
AD-1290988	GAGCUCUUCCAGCUGUUUGGU	87	919-939	ACCAAACAGCUGGAAGAGCUCCU	311	917-939
AD-1290955	CUCUUCCAGCUGUUUGGCUAU	88	922-942	AUAGCCAAACAGCUGGAAGAGCU	312	920-942
AD-1290810	CUACGGAGACGUGGUGUUUGU	89	939-959	ACAAACACCACGUCUCCGUAGCC	313	937-959
AD-1290740	UACGGAGACGUGGUGUUUGUU	90	940-960	AACAAACACCACGUCUCCGUAGC	314	938-960
AD-1290752	CGGAGACGUGGUGUUUGUCAU	91	942-962	AUGACAAACACCACGUCUCCGUA	315	940-962
AD-1290878	GGAGACGUGGUGUUUGUCAGU	92	943-963	ACUGACAAACACCACGUCUCCGU	316	941-963
AD-1290589	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCUUUGCUGACAAACACCACG	317	948-970
AD-1290632	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUGU	94	951-971	ACAUCUUUGCUGACAAACACCAC	318	949-971
AD-1290584	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	952-972	AACAUCUUUGCUGACAAACACCA	319	950-972
AD-1290734	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUGU	96	953-973	ACACAUCUUUGCUGACAAACACC	320	951-973
AD-1290882	GUUUGUCAGCAAAGAUGUGGU	97	954-974	ACCACAUCUUUGCUGACAAACAC	321	952-974
AD-1290887	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGCU	98	955-975	AGCCACAUCUUUGCUGACAAACA	322	953-975
AD-1290963	AAAGAUGUGGCCAAGCACUUU	99	964-984	AAAGUGCUUGGCCACAUCUUUGC	323	962-984

[0939]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290710	UGUAUGGUCGUGUGAGGAAAU	100	1019-1039	AUUUCCUCACACGACCAUACAAG	324	1017-1039
AD-1290856	GUAUGGUCGUGUGAGGAAAGU	101	1020-1040	ACUUUCCUCACACGACCAUACAA	325	1018-1040
AD-1290890	UAUGGUCGUGUGAGGAAAGGU	102	1021-1041	ACCUUUCCUCACACGACCAUACA	326	1019-1041
AD-1290887	UGCUCCACUCGGAUGCUUUCU	103	1103-1123	AGAAAGCAUCCGAGUGGAGCAAU	327	1101-1123
AD-1290923	GAGCUGGAGACACCUUCAAUU	104	1151-1171	AAUUGAAGGUGUCUCCAGCUCCC	328	1149-1171
AD-1290904	AGCUGGAGACACCUUCAAUGU	105	1152-1172	ACAUUGAAGGUGUCUCCAGCUCC	329	1150-1172
AD-1290980	CUGGAGACACCUUCAAUGCCU	106	1154-1174	AGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGCU	330	1152-1174
AD-1290860	UGGAGACACCUUCAAUGCCUU	107	1155-1175	AAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGC	331	1153-1175
AD-1290969	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUU	108	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	332	1160-1182
AD-1290811	CCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	109	1163-1183	AGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUG	333	1161-1183
AD-1290886	UUCAAUGCCUCCGUCAUCUUU	110	1165-1185	AAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGG	334	1163-1185
AD-1290668	CAAUGCCUCCGUCAUCUUCAU	111	1167-1187	AUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAA	335	1165-1187
AD-1290852	AAUGCCUCCGUCAUCUUCAGU	112	1168-1188	ACUGAAGAUGACGGAGGCAUUGA	336	1166-1188
AD-1290915	CUCCGUCAUCUUCAGCCUCUU	113	1173-1193	AAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGC	337	1171-1193
AD-1290874	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUU	114	1207-1227	AAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGC	338	1205-1227
AD-1290818	UGCAGGAAGCACUGAGAUUCU	115	1208-1228	AGAAUCUCAGUGCUUCCUGCACG	339	1206-1228
AD-1290884	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	116	1209-1229	ACGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAC	340	1207-1229
AD-1290977	UGGCCUGCAGGGCUUUGAUGU	117	1254-1274	ACAUCAAAGCCCUGCAGGCCACA	341	1252-1274
AD-1290961	CUGCAGGGCUUUGAUGGCAUU	118	1258-1278	AAUGCCAUCAAAGCCCUGCAGGC	342	1256-1278
AD-1290834	CAGGGCUUUGAUGGCAUCGUU	119	1261-1281	AACGAUGCCAUCAAAGCCCUGCA	343	1259-1281
AD-1290867	GGGCUUUGAUGGCAUCGUGUU	120	1263-1283	AACACGAUGCCAUCAAAGCCCUG	344	1261-1283
AD-1290879	CUCUGCCUGUGUCCUGUGUUU	121	1409-1429	AAACACAGGACACAGGCAGAGUC	345	1407-1429
AD-1290549	CUCAGAGCAAAUAAAUCUUCU	122	1474-1494	AGAAGAUUUAUUUGCUCUGAGGC	346	1472-1494
AD-1290525	CAGAGCAAAUAAAUCUUCCUU	123	1476-1496	AAGGAAGAUUUAUUUGCUCUGAG	347	1474-1496
AD-1290622	CUCCUCUCAAUGUCUGAACUU	124	1508-1528	AAGUUCAGACAUUGAGAGGAGAA	348	1506-1528
AD-1290638	UCCUCUCAAUGUCUGAACUGU	125	1509-1529	ACAGUUCAGACAUUGAGAGGAGA	349	1507-1529
AD-1290921	CCUCUCAAUGUCUGAACUGCU	126	1510-1530	AGCAGUUCAGACAUUGAGAGGAG	350	1508-1530

ME1 396183655v.1

[0940]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290621	CUCUCAAUGUCUGAACUGCUU	127	1511-1531	AAGCAGUUCAGACAUUGAGAGGA	351	1509-1531
AD-1290775	CUCAAUGUCUGAACUGCUCUU	128	1513-1533	AAGAGCAGUUCAGACAUUGAGAG	352	1511-1533
AD-1290748	AUUCCUGAGGCUCUGACUCUU	129	1541-1561	AAGAGUCAGAGCCUCAGGAAUGC	353	1539-1561
AD-1290865	CUGCGUUGUGCAGACUCUAUU	130	1749-1769	AAUAGAGUCUGCACAACGCAGGG	354	1747-1769
AD-1290897	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUU	131	1750-1770	AAAUAGAGUCUGCACAACGCAGG	355	1748-1770
AD-1290989	GCGUUGUGCAGACUCUAUUCU	132	1751-1771	AGAAUAGAGUCUGCACAACGCAG	356	1749-1771
AD-1290983	CGUUGUGCAGACUCUAUUCCU	133	1752-1772	AGGAAUAGAGUCUGCACAACGCA	357	1750-1772
AD-1290909	UUGUGCAGACUCUAUUCCCAU	134	1754-1774	AUGGGAAUAGAGUCUGCACAACG	358	1752-1774
AD-1290993	UAUUCCCACAGCUCAGAAGCU	135	1766-1786	AGCUUCUGAGCUGUGGGAAUAGA	359	1764-1786
AD-1290841	AUUCCCACAGCUCAGAAGCUU	136	1767-1787	AAGCUUCUGAGCUGUGGGAAUAG	360	1765-1787
AD-1290880	CUUGGAGCCCACCUUGGAAUU	137	1938-1958	AAUUCCAAGGUGGGCUCCAAGGG	361	1936-1958
AD-1290747	GGAGCCCACCUUGGAAUUAAU	138	1941-1961	AUUAAUUCCAAGGUGGGCUCCAA	362	1939-1961
AD-1290842	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGU	139	1942-1962	ACUUAAUUCCAAGGUGGGCUCCA	363	1940-1962
AD-1290911	AGCCCACCUUGGAAUUAAGGU	140	1943-1963	ACCUUAAUUCCAAGGUGGGCUCC	364	1941-1963
AD-1290926	GCCCACCUUGGAAUUAAGGGU	141	1944-1964	ACCCUUAAUUCCAAGGUGGGCUC	365	1942-1964
AD-1291003	GGCGUGCCUCAGCCACAAAUU	142	1962-1982	AAUUUGUGGCUGAGGCACGCCCU	366	1960-1982
AD-1290931	UCAGCCACAAAUGUGACCCAU	143	1970-1990	AUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGG	367	1968-1990
AD-1290764	GGUCCGAUCUGGAACACAUAU	144	2018-2038	AUAUGUGUUCCAGAUCGGACCUC	368	2016-2038
AD-1290763	GUCCGAUCUGGAACACAUAUU	145	2019-2039	AAUAUGUGUUCCAGAUCGGACCU	369	2017-2039
AD-1290670	UCCGAUCUGGAACACAUAUUU	146	2020-2040	AAAUAUGUGUUCCAGAUCGGACC	370	2018-2040
AD-1290712	CCGAUCUGGAACACAUAUUGU	147	2021-2041	ACAAUAUGUGUUCCAGAUCGGAC	371	2019-2041
AD-1290612	AUCUGGAACACAUAUUGGAAU	148	2024-2044	AUUCCAAUAUGUGUUCCAGAUCG	372	2022-2044
AD-1290522	UCUGGAACACAUAUUGGAAUU	149	2025-2045	AAUUCCAAUAUGUGUUCCAGAUC	373	2023-2045
AD-1290528	CUGGAACACAUAUUGGAAUUU	150	2026-2046	AAAUUCCAAUAUGUGUUCCAGAU	374	2024-2046
AD-1290543	UGGAACACAUAUUGGAAUUGU	151	2027-2047	ACAAUUCCAAUAUGUGUUCCAGA	375	2025-2047
AD-1290589	GGAACACAUAUUGGAAUUGGU	152	2028-2048	ACCAAUUCCAAUAUGUGUUCCAG	376	2026-2048
AD-1290800	GGGUGGGUAAGGCCUUAUAAU	153	2064-2084	AUUAUAAGGCCUUACCCACCCUA	377	2062-2084

[0941]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290755	GGUGGGUAAGGCCUUAUAAUU	154	2065-2085	AAUUAUAAGGCCUUACCCACCCU	378	2063-2085
AD-1290742	GUGGGUAAGGCCUUAUAAUGU	155	2066-2086	ACAUUAUAAGGCCUUACCCACCC	379	2064-2086
AD-1290563	GUAAGGCCUUAUAAUGUAAAU	156	2070-2090	AUUUACAUUAUAAGGCCUUACCC	380	2068-2090
AD-1290570	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAU	157	2072-2092	AUCUUUACAUUAUAAGGCCUUAC	381	2070-2092
AD-1290515	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGU	158	2073-2093	ACUCUUUACAUUAUAAGGCCUUA	382	2071-2093
AD-1290556	GCCUUAUAAUGUAAAGAGCAU	159	2075-2095	AUGCUCUUUACAUUAUAAGGCCU	383	2073-2095
AD-1290661	GCAUAUAAUGUAAAGGGCUUU	160	2092-2112	AAAGCCCUUUACAUUAUAUGCUC	384	2090-2112
AD-1290555	AUAUAAUGUAAAGGGCUUUAU	161	2094-2114	AUAAAGCCCUUUACAUUAUAUGC	385	2092-2114
AD-1290554	AUAAUGUAAAGGGCUUUAGAU	162	2096-2116	AUCUAAAGCCCUUUACAUUAUAU	386	2094-2116
AD-1290639	UAAUGUAAAGGGCUUUAGAGU	163	2097-2117	ACUCUAAAGCCCUUUACAUUAUA	387	2095-2117
AD-1290618	AAUGUAAAGGGCUUUAGAGUU	164	2098-2118	AACUCUAAAGCCCUUUACAUUAU	388	2096-2118
AD-1290660	CCUGGAUUAAAAUCUGCCAUU	165	2126-2146	AAUGGCAGAUUUUAAUCCAGGUC	389	2124-2146
AD-1290551	CUGGAUUAAAAUCUGCCAUUU	166	2127-2147	AAAUGGCAGAUUUUAAUCCAGGU	390	2125-2147
AD-1290509	GAUUAAAAUCUGCCAUUUAAU	167	2130-2150	AUUAAAUGGCAGAUUUUAAUCCA	391	2128-2150
AD-1290597	AUUAAAAUCUGCCAUUUAAUU	168	2131-2151	AAUUAAAUGGCAGAUUUUAAUCC	392	2129-2151
AD-1290533	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCU	169	2135-2155	AGCUAAUUAAAUGGCAGAUUUUA	393	2133-2155
AD-1290535	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUU	170	2136-2156	AAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUUU	394	2134-2156
AD-1290604	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGU	171	2137-2157	ACAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUU	395	2135-2157
AD-1290633	CUGCCAUUUAAUUAGCUGCAU	172	2139-2159	AUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAU	396	2137-2159
AD-1290741	ACGCAAUCUGCCUCAAUUUCU	173	2183-2203	AGAAAUUGAGGCAGAUUGCGUUA	397	2181-2203
AD-1290650	CGCAAUCUGCCUCAAUUUCUU	174	2184-2204	AAGAAAUUGAGGCAGAUUGCGUU	398	2182-2204
AD-1290672	GCAAUCUGCCUCAAUUUCUUU	175	2185-2205	AAAGAAAUUGAGGCAGAUUGCGU	399	2183-2205
AD-1290605	AAUCUGCCUCAAUUUCUUCAU	176	2187-2207	AUGAAGAAAUUGAGGCAGAUUGC	400	2185-2207
AD-1290573	AUCUGCCUCAAUUUCUUCAUU	177	2188-2208	AAUGAAGAAAUUGAGGCAGAUUG	401	2186-2208
AD-1290615	UCUGCCUCAAUUUCUUCAUCU	178	2189-2209	AGAUGAAGAAAUUGAGGCAGAUU	402	2187-2209
AD-1290531	CUGCCUCAAUUUCUUCAUCUU	179	2190-2210	AAGAUGAAGAAAUUGAGGCAGAU	403	2188-2210
AD-1290602	UGCCUCAAUUUCUUCAUCUGU	180	2191-2211	ACAGAUGAAGAAAUUGAGGCAGA	404	2189-2211

ME1 396183651v.1

[0942]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290523	GCCUCAAUUUCUUCAUCUGUU	181	2192-2212	AACAGAUGAAGAAAUUGAGGCAG	405	2190-2212
AD-1290514	CAAUUUCUUCAUCUGUCAAAU	182	2196-2216	AUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAG	406	2194-2216
AD-1290510	AAUUUCUUCAUCUGUCAAAUU	183	2197-2217	AAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGA	407	2195-2217
AD-1290524	AUUUCUUCAUCUGUCAAAUGU	184	2198-2218	ACAUUUGACAGAUGAAGAAAUUG	408	2196-2218
AD-1290836	AAUUCUGCUUGGCUACAGAAU	185	2223-2243	AUUCUGUAGCCAAGCAGAAUUGG	409	2221-2243
AD-1290719	AUUCUGCUUGGCUACAGAAUU	186	2224-2244	AAUUCUGUAGCCAAGCAGAAUUG	410	2222-2244
AD-1290722	UCUGCUUGGCUACAGAAUUAU	187	2226-2246	AUAAUUCUGUAGCCAAGCAGAAU	411	2224-2246
AD-1290687	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUU	188	2227-2247	AAUAAUUCUGUAGCCAAGCAGAA	412	2225-2247
AD-1290643	UGCUUGGCUACAGAAUUAUUU	189	2228-2248	AAAUAAUUCUGUAGCCAAGCAGA	413	2226-2248
AD-1290600	GCUUGGCUACAGAAUUAUUGU	190	2229-2249	ACAAUAAUUCUGUAGCCAAGCAG	414	2227-2249
AD-1290507	UUCUUCAUCUGUCAAAUGGAU	191	2200-2220	AUCCAUUUGACAGAUGAAGAAAU	415	2198-2220
AD-1290516	GGAUUAAAAUCUGCCAUUUAU	192	2129-2149	AUAAAUGGCAGAUUUUAAUCCAG	416	2127-2149
AD-1290527	UGGAUUAAAAUCUGCCAUUUU	193	2128-2148	AAAAUGGCAGAUUUUAAUCCAGG	417	2126-2148
AD-1290542	UCAAUUUCUUCAUCUGUCAAU	194	2195-2215	AUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGG	418	2193-2215
AD-1290552	UUUCUUCAUCUGUCAAAUGGU	195	2199-2219	ACCAUUUGACAGAUGAAGAAAUU	419	2197-2219
AD-1290557	GGCCUUAUAAAUGUAAAGAGCU	196	2074-2094	AGCUCUUUACAUUAUAAGGCCUU	420	2072-2094
AD-1290558	UAUAAUGUAAAGGGCUUUAGU	197	2095-2115	ACUAAAGCCCUUUACAUUAUAUG	421	2093-2115
AD-1290561	AUUUUCUCUUUGCAUUCUCGU	198	130-150	ACGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGC	422	128-150
AD-1290564	CCUCAAUUUCUUCAUCUGUCU	199	2193-2213	AGACAGAUGAAGAAAUUGAGGCA	423	2191-2213
AD-1290565	CUCAAUUUCUUCAUCUGUCAU	200	2194-2214	AUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGC	424	2192-2214
AD-1290574	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGU	201	2071-2091	ACUUUACAUUAUAAGGCCUUACC	425	2069-2091
AD-1290592	CAUAUAAUGUAAAGGGCUUUU	202	2093-2113	AAAAGCCCUUUACAUUAUAUGCU	426	2091-2113
AD-1290609	UGCCAUUUAAUUAGCUGCAUU	203	2140-2160	AAUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGA	427	2138-2160
AD-1290624	AUUAUUGUGAGGAUAAAAUCU	204	2242-2262	AGAUUUUAUCCUCACAAUAAUUC	428	2240-2262
AD-1290626	GGUAAGGCCUUAUAAUGUAAU	205	2069-2089	AUUACAUUAUAAGGCCUUACCCA	429	2067-2089
AD-1290635	UUCUGCUUGGCUACAGAAUUU	206	2225-2245	AAAUUCUGUAGCCAAGCAGAAUU	430	2223-2245
AD-1290651	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAAUGUGGAUCCACUUGAACUG	431	781-803

MEI 396183651.1

[0943]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290654	GGGUAAGGCCUUAUAAUGUAU	208	2068-2088	AUACAUUAUAAGGCCUUACCCAC	432	2066-2088
AD-1290655	GAUCUGGAACACAUAUUGGAU	209	2023-2043	AUCCAAUAUGUGUUCCAGAUCGG	433	2021-2043
AD-1290657	UUUCUCUUUGCAUUCUCGAGU	210	132-152	ACUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAU	434	130-152
AD-1290659	CAAUCUGCCUCAAUUUCUUCU	211	2186-2206	AGAAGAAAUUGAGGCAGAUUGCG	435	2184-2206
AD-1290665	AGAGCAAAUAAAUCUUCCUCU	212	1477-1497	AGAGGAAGAUUUAUUUGCUCUGA	436	1475-1497
AD-1290666	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGU	213	758-778	ACAGAUCAACCUUCUCAAAGUCU	437	756-778
AD-1290680	UACAGACUUUGAGAAGGUUGU	214	753-773	ACAACCUUCUCAAAGUCUGUAGC	438	751-773
AD-1290681	UGGGUAAGGCCUUAUAAUGUU	215	2067-2087	AACAUUAUAAGGCCUUACCCACC	439	2065-2087
AD-1290683	UUGCAUUCUCGAGAUCGCUUU	216	139-159	AAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAG	440	137-159
AD-1290684	CGAUCUGGAACACAUAUUGGU	217	2022-2042	ACCAAUAUGUGUUCCAGAUCGGA	441	2020-2042
AD-1290702	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCU	218	2138-2158	AGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAUU	442	2136-2158
AD-1290718	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGU	219	948-968	ACUUUGCUGACAAACACCACGUC	443	946-968
AD-1290746	UUGUAUGGUCGUGUGAGGAAU	220	1018-1038	AUUCCUCACACGACCAUACAAGC	444	1016-1038
AD-1290750	CCCAGUGAACCUGCCAAAGAU	221	1706-1726	AUCUUUGGCAGGUUUCACUGGGUG	445	1704-1726
AD-1290765	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAU	222	946-966	AUUGCUGACAAACACCACGUCUC	446	944-966
AD-1290778	UCAAUGCCUCCGUCAUCUUCU	223	1166-1186	AGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAG	447	1164-1186
AD-1290795	UUGCUCCACUCGGAUGCUUUU	224	1102-1122	AAAAGCAUCCGAGUGGAGGCAAUU	448	1100-1122
AD-1290796	UUGGAGCCCACCUUGGAAUUU	225	1939-1959	AAAUUCCAAGGUGGGCUCCAAGG	449	1937-1959
AD-1290803	AUCUGACAAGCGAGGAAACUU	226	197-217	AAGUUUCCUCGCUUGUCAGAUGG	450	195-217
AD-1290805	UGGAGCCCACCUUGGAAUUAU	227	1940-1960	AUAAUUCCAAGGUGGGCUCCAAG	451	1938-1960
AD-1290835	GCUCUUCCAGCUGUUUGGCUU	228	921-941	AAGCCAAACAGCUGGAAGAGCUC	452	919-941
AD-1290857	UGCCCACCAGCCUGUGAUUUU	229	1852-1872	AAAAUCACAGGCUGGUGGGCAGG	453	1850-1872
AD-1290863	AAGACCUCUGGGUUGGCUUUU	230	285-305	AAAAGCCAACCCAGAGGUCUUGG	454	283-305
AD-1290875	GCCCACCAGCCUGUGAUUUGU	231	1853-1873	ACAAAUCACAGGCUGGUGGGCAG	455	1851-1873
AD-1290891	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCU	232	941-961	AGACAAACACCACGUCUCCGUAG	456	939-961
AD-1290894	AGGUCCGAUCUGGAACACAUU	233	2017-2037	AAUGUGUUCCAGAUCGGACCUCC	457	2015-2037
AD-1290903	GAGUAGCCUCAUGGAAGAGAU	234	513-533	AUCUCUUCCAUGAGGCUACUCCC	458	511-533

ME1 39618365v.1

[0944]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290908	CCAGUGAACCUGCCAAAGAAU	235	1707-1727	AUUCUUUGGCAGGUUCACUGGGU	459	1705-1727
AD-1290910	UAGGGUGGGUAAGGCCUUAUU	236	2062-2082	AAUAAGGCCUUACCCACCCUAUA	460	2060-2082
AD-1290924	UGGGAGUAGCCUCAUGGAAGU	237	510-530	ACUUCCAUGAGGCUACUCCCAGA	461	508-530
AD-1290939	AGGGUGGGUAAGGCCUUAUAU	238	2063-2083	AUAUAAGGCCUUACCCACCCUAU	462	2061-2083
AD-1290946	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAU	239	768-788	AUGAACUGGGUCAGAUCAACCUU	463	766-788
AD-1290950	CAUCAGCCUGGUGGACAAGUU	240	570-590	AACUUGUCCACCAGGCUGAUGAC	464	568-590
AD-1290956	AGCUGUGAGUCCAUCUGACAU	241	185-205	AUGUCAGAUGGACUCACAGCUGA	465	183-205
AD-1290971	GCUACGGAGACGUGGUGUUUU	242	938-958	AAAACACCACGUCUCCGUAGCCA	466	936-958
AD-1290973	GUUGUGCAGACUCUAUUCCCU	243	1753-1773	AGGGAAUAGAGUCUGCACAACGC	467	1751-1773

[표 3] KHK dsRNA 의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290652	gsusgguGUfuUfGfUfcagcaaagauL96	1187	asUfscuuUfgcugacaAfaCfaccacsgsu	692	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1290731	ascsgugGUfgUfUfUfgucagcaaauL96	469	asUfsuugCfugacaaaCfaCfcacgucscsu	693	AGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAG	917
AD-1290660	uscsagagCfaAfAfUfaaaucuuccuL96	470	asGfsgaaGfauuuauuUfgCfucugasgsg	694	CCUCAGAGCAAAUAAAUCUUCCU	918
AD-1290854	csasguucAfaGfUfCfGfgauccacauuL96	471	asAfsuguGfgauccacUfuGfaacugsgsg	695	CCCAGUUCAAGUGGAUCCACAUU	919
AD-1290629	asgsuagcGfcAfUfUfuucuuuuguL96	472	asCfsaaaGfagaaaauGfcGfcuacususg	696	CAAGUAGCGCAUUUUCUCUUUGC	920
AD-1290517	gscsgcauUfuUfCfUfcuuugcauuuL96	473	asAfsaugCfaaagagaAfaAfugcgcsusa	697	UAGCGCAUUUUCUCUUUGCAUUC	921
AD-1290526	csgscauuUfuCfUfCfuuugcauucuL96	474	asGfsaauGfcaaagagAfaAfaugcgscsu	698	AGCGCAUUUUCUCUUUGCAUUCU	922
AD-1290559	gscsauuuUfcUfCfUfuugcauucuuL96	475	asAfsgaaUfgcaaagaGfaAfaaugcsgsc	699	GCGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUC	923
AD-1290548	csasuuuuCfuCfUfUfugcauucucuL96	476	asGfsagaAfugcaaagAfgAfaaaugscsg	700	CGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCG	924
AD-1290569	ususuucuCfuUfUfGfcauucucgauL96	477	asUfscgaGfaugcaaAfgAfgaaaasusg	701	CAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAG	925
AD-1290547	ususcucuUfuGfCfAfuucucgagauL96	478	asUfscucGfagaaugcAfaAfgagaasasa	702	UUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAU	926
AD-1290544	uscsucuuUfgCfAfUfucucgagauuL96	479	asAfsucuCfgagaaugCfaAfagagasasa	703	UUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUC	927
AD-1290667	csuscuuuGfcAfUfUfcucgagaucuL96	480	asGfsaucUfcgagaauGfcAfaagagsasa	704	UUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUCG	928
AD-1290685	uscsuuugCfaUfUfCfucgagaucguL96	481	asCfsgauCfucgagaaUfgCfaaagasgsa	705	UCUCUUUGCAUUCUCGAGAUCGC	929
AD-1290695	ususugcaUfuCfUfCfgagaucgcuuL96	482	asAfsgcgAfucucgagAfaUfgcaaasgsa	706	UCUUUGCAUUCUCGAGAUCGCUU	930
AD-1290653	usgscauuCfuCfGfAfgaucgcuuauL96	483	asUfsaagCfgaucucgAfgAfaugcasasa	707	UUUGCAUUCUCGAGAUCGCUUAG	931
AD-1290853	gscsauucUfcGfAfUfcgcuuagcuuL96	484	asCfsuaaGfcgaucucGfaGfaaugcsasa	708	UUGCAUUCUCGAGAUCGCUUAGC	932
AD-1290990	csasuucuCfgAfGfAfucgcuuagcuL96	485	asGfscuaAfgcgaucuCfgAfgaaugscsa	709	UGCAUUCUCGAGAUCGCUUAGCC	933
AD-1290540	csusuuaaAfaAfGfGfuuugcaucauL96	486	asUfsgauGfcaaaccuUfuUfuaaagscsg	710	CGCUUUAAAAAGGUUUGCAUCAG	934
AD-1290580	ususuaaaAfaGfGfUfuugcaucaguL96	487	asCfsugaUfgcaaaccUfuUfuuaaasgsc	711	GCUUUAAAAAGGUUUGCAUCAGC	935

ME1 396183 65v.1

[0945]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290664	ususaaaaAfgGfUfUfugcaucagcuL96	488	asGfscugAfugcaaacCfuUfuuaaasasg	712	CUUUAAAAAGGUUUGCAUCAGCU	936
AD-1290916	uscsagcuGfuGfAfGfucccaucugauL96	489	asUfscagAfuggacucAfcAfgcugasusg	713	CAUCAGCUGUGAGUCCCAUCUGAC	937
AD-1290938	gscsugugAfgUfCfCfaucugacaauL96	490	asUfsuguCfagauggaCfuCfacagcsusg	714	CAGCUGUGAGUCCCAUCUGACAAG	938
AD-1290896	csusgugaGfuCfCfAfucugacaaguL96	491	asCfsuugUfcagauggAfcUfcacagcsu	715	AGCUGUGAGUCCCAUCUGACAAGC	939
AD-1290914	cscsaucuGfaCfAfAfgcggaaaauL96	492	asUfsuucCfucgcuugUfcAfgauggsasc	716	GUCCAUCUGACAAGCGAGGAAAC	940
AD-1290982	csasucugAfcAfAfGfcggaggaaacuL96	493	asGfsuuuCfcucgcuuGfuCfagaugsgsa	717	UCCAUCUGACAAGCGAGGAAACU	941
AD-1290708	gsgsaaacUfaAfGfCfgugagaaguuL96	494	asAfscuuCfucagccuUfaGfuuuccsusc	718	GAGGAAACUAAGGCUGAGAAGUG	942
AD-1290693	gsasaacuAfaGfCfCfUfugagaguguL96	495	asCfsacuUfcucagccUfuAfguuucscsu	719	AGGAAACUAAGGCUGAGAAGUGG	943
AD-1290942	asgsaccuCfuGfGfGfuugggcuuucuL96	496	asGfsaaaGfccaacccAfgAfggcususug	720	CAAGACCUCUGGGUUGGCUUUCC	944
AD-1290807	asgsuagcCfuCfAfUfggaagagaauL96	497	asUfsucuCfuuccaugAfgGfcuacuscsc	721	GGAGUAGCCUCAUGGAAGAGAAG	945
AD-1290881	cscsucauGfgAfAfGfagaagcagauL96	498	asUfscugCfuucucuuCfcAfugaggscsu	722	AGCCUCAUGGAAGAAGCAGAU	946
AD-1290745	csuscaugGfaAfGfAfgaagcagauuL96	499	asAfsucuGfcuucucuUfcCfaugaggsgsc	723	GCCUCAUGGAAGAAGCAGAUC	947
AD-1290814	asusggaaGfaGfAfAfgcagauccuuL96	500	asAfsggaUfcugcuucUfcUfuccausgsa	724	UCAUGGAAGAAGCAGAUCCUG	948
AD-1290900	gsgsaaggaGfaAfGfCfCfagauccuguuL96	501	asAfscagGfaucugcuUfcUfcuuccsasu	725	AUGGAAGAAGCAGAUCCUGUG	949
AD-1290964	gsasagagAfaGfCfAfUfgauccuguguL96	502	asCfsacaGfgaucugcUfuCfucuuccsca	726	UGGAAGAAGCAGAUCCUGUGC	950
AD-1290802	asuscagcCfuGfGfUfggacaaguauL96	503	asUfsacuUfguccaccAfgGfcugausgsa	727	UCAUCAGCCUGGUGGACAAGUAC	951
AD-1290816	gsusggacAfaGfUfAfcccuaaggauL96	504	asUfsccuUfaggguacUfuGfuccacscsa	728	UGGUGGACAAGUACCCUAAGGAG	952
AD-1290821	gsascaagUfaCfCfCfUfaaggaggauL96	505	asUfsccuCfcuuagggUfaCfuugucscsa	729	UGGACAAGUACCCUAAGGAGGAC	953
AD-1290870	gsasggacUfcGfGfAfGfauaaggugUL96	506	asCfsaccUfuaucuccCfaGfucccscsu	730	AGGAGGACUCGGAGAUAAGGUGU	954
AD-1290984	usasagguCfuUfUfGfUfcccagagaauL96	507	asUfscucUfgggacaaAfcAfcuuausuc	731	GAUAAGGUGUUUGUCCCAGAGAU	955
AD-1290682	asasgguGfuUfGfUfCfccagagaauuL96	508	asAfsucuCfugggacaAfaCfaccuusasu	732	AUAAGGUGUUUGUCCCAGAGAUG	956
AD-1290872	csasacucCfuGfCfAfccguucucuuL96	509	asAfsgagAfacggugcAfgGfaguugsgsa	733	UCCAACUCCUGCACCGUUCUCUC	957
AD-1290663	uscsugcuAfcAfGfAfcuuugagaauL96	510	asUfsucuCfaaagucuGfuAfgcagascsa	734	UGUCUGCUACAGACUUUGAGAAG	958
AD-1290627	csusgcuaCfaGfAfCfCfuuugagaaguL96	511	asCfsuucUfcaaagucUfgUfagcagsasc	735	GUCUGCUACAGACUUUGAGAAGG	959
AD-1290730	usgscuacAfgAfCfUfUfuugagaaggUL96	512	asCfscuuCfucaaaguCfuGfuagcasgsa	736	UCUGCUACAGACUUUGAGAAGGU	960
AD-1290692	gscsuacaGfaCfUfUfUfugagaaggUUL96	513	asAfsccuUfcucaaagUfcUfguagcsasg	737	CUGCUACAGACUUUGAGAAGGUU	961
AD-1290579	csusacagAfcUfUfUfGfgagaaggUUL96	514	asAfsaccUfucucaaaGfuCfuguagscsa	738	UGCUACAGACUUUGAGAAGGUUG	962
AD-1290591	ascsagacUfuUfGfAfgaagguugauL96	515	asUfscaaCfcuucucAfaAfgucugusasg	739	CUACAGACUUUGAGAAGGUUGAU	963
AD-1290539	csasgacuUfuGfAfGfaagguugauuL96	516	asAfsucaAfccuucucAfaAfgucugususa	740	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1290611	asgsacuuUfgAfGfAfagguugaucuL96	517	asGfsaucAfaccuucuCfaAfagucusgsu	741	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	965
AD-1290530	gsascuuuGfaGfAfAfgguugaucuuL96	518	asAfsgauCfaaccuucUfcAfaagucsusg	742	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUG	966
AD-1290576	csusuugaGfaAfGfGfUfugaucugauL96	519	asUfscagAfucaaccuUfcUfcaaagsusc	743	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUGAC	967
AD-1290546	ususugagAfaGfGfUfUfugaucugacuL96	520	asGfsucaGfaucaaccUfuCfucaaasgsu	744	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGACC	968
AD-1290823	asasgguuGfaUfCfUfgacccagauuuL96	521	asAfsacuGfggucagaUfcAfaccuuscsu	745	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1290757	gsusugauCfuGfAfCfccagguucaauL96	522	asUfsugaAfcugggucAfgAfucaacscsu	746	AGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAG	970

MEI 396183657v.1

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290959	ususgaucUfgAfCfCfcaguucaaguL96	523	asCfsuugAfacuggguCfaGfaucaascsc	747	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	971
AD-1290837	usgsaucuGfaCfCfCfaguucaaguuL96	524	asAfscuuGfaacugggUfcAfgaucasasc	748	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1290861	gsasucugAfcCfCfAfguucaaguguL96	525	asCfsacuUfgaacuggGfuCfagaucsasa	749	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGG	973
AD-1290885	csusgaccCfaGfUfUfcaaguggauuL96	526	asAfsuccAfcuugaacUfgGfgucagsasu	750	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUC	974
AD-1290970	ascscccagUfuCfAfAfguggauccauL96	527	asUfsggaUfccacuugAfaCfuggguscsa	751	UGACCCAGUUCAAGUGGAUCCAC	975
AD-1290962	cscsaguuCfaAfGfUfggauccacauL96	528	asUfsgugGfauccacuUfgAfacuggsgsu	752	ACCCAGUUCAAGUGGAUCCACAU	976
AD-1290759	asgsuucaAfgUfGfGfauccacauuuL96	529	asAfsaugUfggauccaCfuUfgaacusgsg	753	CCAGUUCAAGUGGAUCCACAUUG	977
AD-1290736	ususcaagUfgGfAfUfccacauugauL96	530	asUfscaaUfguggaucCfaCfuugaascsu	754	AGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAG	978
AD-1290739	uscsaaguGfgAfUfCfcacauugagaL96	531	asCfscucAfauguggauCfcAfcauugasasc	755	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGG	979
AD-1290828	csasaqugGfaUfCfCfacauugaggaL96	532	asCfscucAfauguggaUfcCfacauugsasa	756	UUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGG	980
AD-1291001	gscsaucgGfaGfCfAfggugaagauuL96	533	asAfsucuUfcaccugcUfcCfgaugcsgsu	757	ACGCAUCGGAGCAGGUGAAGAUG	981
AD-1290933	csasucggAfgCfAfGfgugaagauguL96	534	asCfsaucUfucaccugCfuCfcgaugscsg	758	CGCAUCGGAGCAGGUGAAGAUGC	982
AD-1290988	gsasgcucUfuCfCfAfgcuguuugguL96	535	asCfscaaAfcagcuggAfaGfagcucscsu	759	AGGAGCUCUUCCAGCUGUUUGGC	983
AD-1290955	csuscuucCfaGfCfUfguuuggcuauL96	536	asUfsagcCfaaacagcUfgGfaagagcscsu	760	AGCUCUUCCAGCUGUUUGGCUAC	984
AD-1290810	csusacggAfgAfCfGfugguuuguuL96	537	asCfsaaaCfaccacguCfuCfcguagscsc	761	GGCUACGGAGACGUGGUGUUUGU	985
AD-1290740	usascggaCfaCfGfUfgguuuguuuL96	538	asAfscaaAfcaccacgUfcUfccguasgsc	762	GCUACGGAGACGUGGUGUUUGUC	986
AD-1290752	csgsgagaCfgUfGfGfuguuugucauL96	539	asUfsgacAfaacaccaCfgUfcuccgsusa	763	UACGGAGACGUGGUGUUUGUCAG	987
AD-1290878	gsgsagacGfuGfGfUfguuugucaguL96	540	asCfsugaCfaaacaccAfcGfucuccsgsu	764	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGC	988
AD-1290599	usgsguguUfuGfUfCfagcaaagauuL96	541	asAfsucuUfugcugacAfaAfcaccascsg	765	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1290632	gsgsuguuUfgUfCfAfgcaaagauguL96	542	asCfsaucUfuugcugaCfaAfacaccsasc	766	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGU	990
AD-1290584	gsusguuuGfuCfAfGfcaaagauguuL96	543	asAfscauCfuuugcugAfcAfaacacscsa	767	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1290734	usgsuuugUfcAfGfCfaaagauguguL96	544	asCfsacaUfcuuugcuGfaCfaaacascsc	768	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGG	992
AD-1290882	gsusuuguCfaGfCfAfaagauguggguL96	545	asCfscacAfucuuugcUfgAfcaaacsasc	769	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGC	993
AD-1290987	ususugucAfgCfAfAfagauguggcuL96	546	asGfsccaCfaucuuugCfuGfacaaascsa	770	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCC	994
AD-1290963	asasagauGfuGfGfCfcaagcacuuuL96	547	asAfsaguGfcuuggccAfcAfucuuusgsc	771	GCAAAGAUGUGGCCAAGCACUUG	995
AD-1290710	usgsuaugGfuCfGfUfgugaggaaauL96	548	asUfsuucCfucacacgAfcCfauacasasg	772	CUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAG	996
AD-1290656	gsusauggUfcGfUfGfugaggaaaguL96	549	asCfsuuuCfucacacGfaCfcauacsasa	773	UUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGG	997
AD-1290890	usasugguCfgUfGfUfgaggaaaguuL96	550	asCfscuuUfccucacaCfgAfccauascsa	774	UGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGG	998
AD-1290887	usgscuccAfcUfCfGfgaugcuuucuL96	551	asGfsaaaGfcauccgaGfuGfgagcasasu	775	AUUGCUCCACUCGGAUGCUUUCC	999
AD-1290923	gsasgcugGfaGfAfCfacuucaauuL96	552	asAfsuugAfaggugucUfcCfagcucscsc	776	GGAGCUGGAGACACCUUCAAUG	1000
AD-1290904	asgscuggAfgAfCfAfcuucaauguL96	553	asCfsauuGfaagguguCfuCfcagcuscsc	777	GGAGCUGGAGACACCUUCAAUGC	1001
AD-1290980	csusggagAfcAfCfUfuucaaugccuL96	554	asGfsgcaUfugaagguGfuCfuccagscsu	778	AGCUGGAGACACCUUCAAUGCCU	1002
AD-1290860	usgsgagaCfaCfCfUfucaaugccauuL96	555	asAfsggcAfauugaaggUfgUfcuccasgsc	779	GCUGGAGACACCUUCAAUGCCUC	1003
AD-1290969	ascscuucAfaUfGfCfcuccgucauuL96	556	asAfsugaCfggaggcaUfuGfaaggusgsu	780	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1290811	cscsuucaAfuGfCfCfuccgucaucuL96	557	asGfsaugAfcggaggcAfuUfgaaggsusg	781	CACCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	1005

[0946]

ME1 39618365v.1

[0947]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290886	ususcaauGfcCfUfCfcgucaucuuuL96	558	asAfsagaUfgacggagGfcAfuugaasgsg	782	CCUUCAAUGCCUCCGUCAUCUUC	1006
AD-1290668	csasaugcCfuCfCfGfucaucuucauL96	559	asUfsgaaGfaugacggAfgGfcauugsasa	783	UUCAAUGCCUCCGUCAUCUUCAG	1007
AD-1290852	asasugccUfcCfCfGfUfcaucuucaguL96	560	asCfsugaAfgaugacgGfaGfgcauusgsa	784	UCAAUGCCUCCGUCAUCUUCAGC	1008
AD-1290915	csusccguCfaUfCfUfUfucagccucuuL96	561	asAfsgagGfcugaagaUfgAfcggagsgsc	785	GCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCUC	1009
AD-1290874	gsusgcagGfaAfGfCfUfacugagauuuL96	562	asAfsaucUfcagugcuUfcCfugcacsgsc	786	GCGUGCAGGAAGCACUGAGAUUC	1010
AD-1290818	usgscaggAfaGfCfCfAfucugagauucuL96	563	asGfsaauCfucagugcUfuCfcugcascsg	787	CGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCG	1011
AD-1290884	gscsaggaAfgCfAfCfUfugagauucguL96	564	asCfsgaaUfcucagugCfuUfccugcsasc	788	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	1012
AD-1290977	usgsgccuGfcAfGfGfcuuugauguL96	565	asCfsaucAfaagcccuGfcAfggccascsa	789	UGUGGCCUGCAGGGCUUUGAUGG	1013
AD-1290961	csusgcagGfgCfUfUfugauggcauuL96	566	asAfsugcCfaucaaagCfcCfugcagsgsc	790	GCCUGCAGGGCUUUGAUGGCAUC	1014
AD-1290834	csasgggcUfuUfGfAfuggcaucguuL96	567	asAfscgaUfgccaucaAfaGfcccugscsa	791	UGCAGGGCUUUGAUGGCAUCGUG	1015
AD-1290867	gsgsgcuuUfgAfUfGfgcaucguguuL96	568	asAfscacGfaugccauCfaAfagcccsusg	792	CAGGGCUUUGAUGGCAUCGUGUG	1016
AD-1290879	csuscugcCfuGfUfGfuccugugguuuL96	569	asAfsacaCfaggacacAfgGfcagagsusc	793	GACUCUGCCUGUGUCCUGUGUUC	1017
AD-1290549	csuscagaGfcAfAfAfuaaauucuuL96	570	asGfsaagAfuuauuuuGfcUfcugagsgsc	794	GCCUCAGAGCAAAUAAAUCUUCC	1018
AD-1290525	csasgagcAfaAfUfAfaauucuccuuL96	571	asAfsggaAfgauuuauUfuGfcucugsasg	795	CUCAGAGCAAAUAAAUCUUCCUC	1019
AD-1290622	csuscuucUfcAfAfUfgucugaacuuL96	572	asAfsguuCfagacauuGfaGfaggagsasa	796	UUCUCCUCUCAAUGUCUGAACUG	1020
AD-1290638	uscscucuCfaAfUfGfUfcugaacugcuL96	573	asCfsagUfcagacauUfgAfgaggasgsa	797	UCUCCUCUCAAUGUCUGAACUGC	1021
AD-1290921	cscsucucAfaUfGfUfCfugaacugcuuL96	574	asGfscagUfucagacaUfuGfagaggsasg	798	CUCCUCUCAAUGUCUGAACUGCU	1022
AD-1290621	csuscucaAfuGfUfCfUfugaacugcuuL96	575	asAfsgcaGfuucagacAfuUfgagaggsgsa	799	UCCUCUCAAUGUCUGAACUGCUC	1023
AD-1290775	csuscaauGfuCfUfGfaacugcucuuL96	576	asAfsgagCfaguucagAfcAfuugagsasg	800	CUCUCAAUGUCUGAACUGCUCUG	1024
AD-1290748	asusucucGfaGfGfCfUfcugacucuuL96	577	asAfsgagUfcagagccUfcAfggaausgsc	801	GCAUUCCUGAGGCUCUGACUCUU	1025
AD-1290865	csusgcguUfgUfGfCfAfgacucuauuL96	578	asAfsuagAfgucugcaCfaAfcgcagsgsg	802	CCCUGCGUUGUGUGCAGACUCUAUU	1026
AD-1290897	usgscguuGfuGfCfCfAfgacucuauuuL96	579	asAfsauaGfagucugcAfcAfacgcasgsg	803	CCUGCGUUGUGUGCAGACUCUAUUC	1027
AD-1290989	gscsguugUfgCfAfGfacucuauuucuL96	580	asGfsaauAfgagucugCfaCfaacgcsasg	804	CUGCGUUGUGUGCAGACUCUAUUCC	1028
AD-1290983	csgsuugaGfcAfGfAfcucuauuuccuL96	581	asGfsgaaUfagagucuGfcAfcaacgcsca	805	UGCGUUGUGUGCAGACUCUAUUCCC	1029
AD-1290909	ususgugcAfgAfCfUfcuauuucccuL96	582	asUfsgggAfauagaguCfuGfcacaascsg	806	CGUUGUGCAGACUCUAUUCCCAC	1030
AD-1290993	usasuuccCfaCfAfGfcucagaagcuL96	583	asGfscuuCfugagcugUfgGfgaauasgsa	807	UCUAUUCCCACAGCUCAGAAGCU	1031
AD-1290841	asusucccAfcAfGfCfUfcagaagcuuL96	584	asAfsgcuUfcugagcuGfuGfggaauasgg	808	CUAUUCCCACAGCUCAGAAGCUG	1032
AD-1290880	csusuggaGfcCfCfAfUfccuuggaauuL96	585	asAfsuucCfaaggugGfcUfccaagsgsg	809	CCCUUGGAGCCCACCUUGGAAUU	1033
AD-1290747	gsgsagccCfaCfCfUfUfggaauuaauL96	586	asUfsuaaUfuccaaggUfgGfgcuccsasa	810	UUGGAGCCCACCUUGGAAUUAAG	1034
AD-1290842	gsasgcccAfcCfUfUfGfgaauuaaguL96	587	asCfsuuaAfuuccaagGfuGfggcucscsa	811	UGGAGCCCACCUUGGAAUUAAGG	1035
AD-1290911	asgscccaCfcUfUfGfgaauuaaggL96	588	asCfscuuAfauuccaaGfgUfgggcuscsc	812	GGAGCCCACCUUGGAAUUAAGGG	1036
AD-1290926	gscsccacCfuUfGfGfaauuaagggL96	589	asCfsccuUfaauuccaAfgGfugggcsusc	813	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGGGC	1037
AD-1291003	gsgscgugCfcUfCfAfgccacaaauuL96	590	asAfsuuuGfuggcugaGfgCfacgccscsu	814	AGGGCGUGCCUCAGCCACAAAUG	1038
AD-1290931	uscsagccAfcAfAfAfugugacccauL96	591	asUfsgggUfcacauuuGfuGfgcugasgsg	815	CCUCAGCCACAAAUGUGACCCAG	1039
AD-1290764	gsgsucccgAfuCfUfGfgaacacauauL96	592	asUfsaugUfguuccagAfuCfggaccsusc	816	GAGGUCCGAUCUGGAACACAUAU	1040

MEI 39618365v.1

[0948]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290763	gsusccgaUfcUfGfGfaacacauauuL96	593	asAfsuauGfuguuccaGfaUfcggacscsu	817	AGGUCCGAUCUGGAACACAUAUU	1041
AD-1290670	uscscgauCfuGfGfAfacacauauuuL96	594	asAfsauaUfguguuccAfgAfucggascsc	818	GGUCCGAUCUGGAACACAUAUUG	1042
AD-1290712	cscsgaucUfgGfAfAfcacauauuguL96	595	asCfsauaUfuguguucCfaGfaucggsasc	819	GUCCGAUCUGGAACACAUAUUGG	1043
AD-1290612	asuscuggAfaCfAfCfauauuggaauL96	596	asUfsuccAfauauggUfuUfcagauscsg	820	CGAUCUGGAACACAUAUUGGAAU	1044
AD-1290522	uscsuggaAfcAfCfAfuauuggaauuL96	597	asAfsuucCfaauauguGfuUfccagausuc	821	GAUCUGGAACACAUAUUGGAAUU	1045
AD-1290528	csusggaaCfaCfAfUfauuggaauuuL96	598	asAfsauuCfcaauaugUfgUfuccagsasu	822	AUCUGGAACACAUAUUGGAAUUG	1046
AD-1290543	usgsgaacAfcAfUfAfuuggaauuguL96	599	asCfsaauUfccaauauGfuGfuuccagsga	823	UCUGGAACACAUAUUGGAAUUGG	1047
AD-1290589	gsgsaacaCfaUfAfUfuggaauugguL96	600	asCfscaaUfuccaauaUfgUfguuccsasg	824	CUGGAACACAUAUUGGAAUUGGG	1048
AD-1290800	gsgsguggGfuAfAfGfgccuuauaauL96	601	asUfsuauAfaggccuuAfcCfcaccsusa	825	UAGGGUGGGUAAGGCCUUAUAAU	1049
AD-1290755	gsgsuggguAfaGfGfCfccuuauaaauL96	602	asAfsuuaUfaaggccuUfaCfcccaccscu	826	AGGGUGGGUAAGGCCUUAUAAUG	1050
AD-1290742	gsusgggaAfaGfGfCfcuuauaaaugL96	603	asCfsauuAfuaaggccUfuAfcccacscsc	827	GGGUGGGUAAGGCCUUAUAAUGU	1051
AD-1290563	gsusaaggCfcUfUfAfuaauguaaauL96	604	asUfsuuaCfauuauaaGfgCfcuuacscsc	828	GGGUAAGGCCUUAUAAUGUAAAG	1052
AD-1290570	asasggccUfuAfUfAfauguaaagauL96	605	asUfscuuUfacauuauAfaGfgccuusasc	829	GUAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAG	1053
AD-1290515	asgsgccuUfaUfAfAfuguaaagaguL96	606	asCfscuuUfuacauuaUfaAfggccususa	830	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGC	1054
AD-1290556	gscscuuaUfaAfUfGfuaaagagcauL96	607	asUfsgcuCfuuuacauUfaUfaaggcscsu	831	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAU	1055
AD-1290661	gscsauauAfaUfGfUfaaagggcuuuL96	608	asAfsagcCfcuuuacaUfuAfuaugcsusc	832	GAGCAUAUAAUGUAAAGGGCUUU	1056
AD-1290555	asusauaaUfgUfAfAftagggcuuuaL96	609	asUfsaaaGfcccuuuaCfaUfuauausgsc	833	GCAUAUAAUGUAAAGGGCUUUAG	1057
AD-1290554	asusaaugUfaAfAfGfggcuuuagauL96	610	asUfscuaAfagcccuuUfaCfauuausasu	834	AUAUAAUGUAAAGGGCUUUAGAG	1058
AD-1290639	usasauguAfaAfGfGfGfcuuuagagUL96	611	asCfsucuAfaagcccuUfuAfcauuasusa	835	UAUAAUGUAAAGGGCUUUAGAGU	1059
AD-1290618	asasuguaAfaGfGfGfGfcuuuagaguuL96	612	asAfscucUfaaagcccUfuUfacauusasu	836	AUAAUGUAAAGGGCUUUAGAGUG	1060
AD-1290660	cscsuggaUfuAfAfAfauccugccauuL96	613	asAfsuggCfagauuuuAfaUfccaggsusc	837	GACCUGGAUUAAAAUCUGCCAUU	1061
AD-1290551	csusggauUfaAfAfAfucugccauuuL96	614	asAfsaugGfcagauuuUfaAfuccagsgsu	838	ACCUGGAUUAAAAUCUGCCAUUU	1062
AD-1290509	gsasuuaaAfaUfCfUfgccauuuaauL96	615	asUfsuaaAfauggcagAfuUfuuaaucscsa	839	UGGAUUAAAAUCUGCCAUUUAAU	1063
AD-1290597	asusuaaaAfuCfUfGfccauuuaaauL96	616	asAfsuuaAfauggcagAfuUfuuaauscsc	840	GGAUUAAAAUCUGCCAUUUAAUU	1064
AD-1290533	asasaucuGfcCfAfUfuuaauuagcuL96	617	asGfscuaAfuuaaaugGfcAfgauuususa	841	UAAAAUCUGCCAUUUAAUUAGCU	1065
AD-1290535	asasucugCfcAfUfUfuaauuagcuuL96	618	asAfsgcuAfauuaaaauGfgCfagauususu	842	AAAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUG	1066
AD-1290804	asuscugcCfaUfUfUfaauuagcuguL96	619	asCfsagcUfaauuaaaaUfgGfcagauususu	843	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGC	1067
AD-1290633	csusgccaUfuUfAfAfuuagcugcauL96	620	asUfsgcaGfcuaauuaAfaUfggcagsasu	844	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAU	1068
AD-1290741	ascsgcaaUfcUfGfCfcucaauuucuL96	621	asGfsaaaUfugaggcaGfaUfugcgususa	845	UAACGCAAUCUGCCUCAAUUUCU	1069
AD-1290650	csgscaauCfuGfCfCfucaauuucuuL96	622	asAfsgaaAfuugaggcAfgAfuugcgsusu	846	AACGCAAUCUGCCUCAAUUUCUU	1070
AD-1290672	gscsaaucUfgCfCfUfcaauuucuuuL96	623	asAfsagaAfauugaggCfaGfauugcsgsu	847	ACGCAAUCUGCCUCAAUUUCUUC	1071
AD-1290605	asasucugCfcUfCfAfauuucuucauL96	624	asUfsgaaGfaauugaGfgCfagauusgsc	848	GCAAUCUGCCUCAAUUUCUUCAU	1072
AD-1290573	asuscugcCfuCfAfAfuuucuucauuL96	625	asAfsugaAfgaauugAfgGfcagaususg	849	CAAUCUGCCUCAAUUUCUUCAUC	1073
AD-1290615	uscsugccUfcAfAfUfuucuucaucuL96	626	asGfsaugAfagaaauuGfaGfgcagasusu	850	AAUCUGCCUCAAUUUCUUCAUCU	1074
AD-1290531	csusgccuCfaAfUfUfucuucaucuuL96	627	asAfsgauGfaagaaauUfgAfggcagsasu	851	AUCUGCCUCAAUUUCUUCAUCUG	1075

ME1 39618365v.1

[0949]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290602	usgsccucAfaUfUfUfcuucaucugL96	628	asCfsagaUfgaagaaaUfuGfaggcasgsa	852	UCUGCCUCAAUUUCUUCAUCUGU	1076
AD-1290523	gscscucaAfuUfUfCfuucaucuguL96	629	asAfscagAfugaagaaAfuUfgaggcsasg	853	CUGCCUCAAUUUCUUCAUCUGUC	1077
AD-1290514	csasauuuCfuUfCfAfucugucaaauL96	630	asUfsuugAfcagaugaAfgAfaauugsasg	854	CUCAAUUUCUUCAUCUGUCAAAU	1078
AD-1290510	asasuuucUfuCfAfUfcugucaaauL96	631	asAfsuuuGfacagaugAfaGfaauuugsga	855	UCAAUUUCUUCAUCUGUCAAAUG	1079
AD-1290524	asusuucuUfcAfUfCfugucaaaugL96	632	asCfsauuUfgacagauGfaAfgaaauusg	856	CAAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGG	1080
AD-1290836	asasuucuGfcUfUfGfgcuacagaauL96	633	asUfsucuGfuagccaaGfcAfgaauusgsg	857	CCAAUUCUGCUUGGCUACAGAAU	1081
AD-1290719	asusucugCfuUfGfGfcuacagaauuL96	634	asAfsuucUfguaggccaAfgCfagaaususg	858	CAAUUCUGCUUGGCUACAGAAUU	1082
AD-1290722	uscsugcuUfgGfCfUfacagaauuauL96	635	asUfsaauUfcuguagcCfaAfgcagasasu	859	AUUCUGCUUGGCUACAGAAUUAU	1083
AD-1290687	csusgcuuGfgCfUfAfcagaauuauuL96	636	asAfsuaaUfucuguagCfcAfagcagsasa	860	UUCUGCUUGGCUACAGAAUUAUU	1084
AD-1290643	usgscuugGfcUfAfCfagaauuauuuL96	637	asAfsauaAfuucuguaGfcCfaagcasgsa	861	UCUGCUUGGCUACAGAAUUAUUG	1085
AD-1290600	gscsuuggCfuAfCfAfgaauuauuguL96	638	asCfsaauAfauucuguAfgCfcaagcsasg	862	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUUGU	1086
AD-1290507	ususcuucAfuCfUfGfucaaauggauL96	639	asUfsccaUfuugacagAfuGfaagaasasu	863	AUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAA	1087
AD-1290516	gsgsauuaAfaAfUfCfugccauuuauL96	640	asUfsaaaUfggcagauUfuUfaauccsasg	864	CUGGAUUAAAAUCUGCCAUUUAA	1088
AD-1290527	usgsgauuAfaAfAfUfcugcccauuuuL96	641	asAfsaauGfgcagauuUfuAfauccasgsg	865	CCUGGAUUAAAAUCUGCCAUUUA	1089
AD-1290542	uscsaauuUfcUfUfCfaucugucaauL96	642	asUfsugaCfagaugaaGfaAfauugasgsg	866	CCUCAAUUUCUUCAUCUGUCAAA	1090
AD-1290552	ususcuucCfaUfCfUfgucaaauggulL96	643	asCfscauUfugacagaUfgAfagaaasusu	867	AAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGA	1091
AD-1290557	gsgscccuuAfuAfAfUfguaaagagcuL96	644	asGfscucUfuuacauuAfuAfaggccsusu	868	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCA	1092
AD-1290558	usasuaauGfuAfAfAfgggcuuuagulL96	645	asCfsuaaAfgcccuuuAfcAfuuauasusg	869	CAUAUAAUGUAAAGGGCUUUAGA	1093
AD-1290561	asususuuCfcUfUfUfgcauucucguL96	646	asCfsgagAfaugcaaaGfaGfaaaausgsc	870	GCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGA	1094
AD-1290564	cscscuuaAfuUfUfCfUfucaucuguculL96	647	asGfsacaGfaugaagaAfaUfugaggscsa	871	UGCCUCAAUUUCUUCAUCUGUCA	1095
AD-1290565	csuscaauUfuCfUfUfUfcaucugucaulL96	648	asUfsgacAfgaugaagAfaAfuugagsgsc	872	GCCUCAAUUUCUUCAUCUGUCAA	1096
AD-1290574	csasaggcCfuUfAfUfaauguaaagulL96	649	asCfsuuuAfcauauuaAfgGfccuuascsc	873	GGUAAGGCCUUAUAAUGUAAAGA	1097
AD-1290592	csasuauaAfuGfUfAfaagggcuuuulL96	650	asAfsaagCfccuuuacAfuUfauaugscsu	874	AGCAUAUAAUGUAAAGGGCUUUA	1098
AD-1290609	usgsccauUfuAfAfUfuagcugcauulL96	651	asAfsugcAfgcuaauuAfaAfuggcasgsa	875	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUA	1099
AD-1290624	asusuauuGfuGfAfGfgauaaaaucuL96	652	asGfsauuUfuaucccucAfcAfauaasusc	876	GAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCA	1100
AD-1290626	gsgsuaagGfcCfUfUfUfauaauguaaulL96	653	asUfsuacAfuuauaagGfcCfuuaccscsa	877	UGGGUAAGGCCUUAUAAUGUAAA	1101
AD-1290635	ususcugcUfuGfGfCfCfuacagaauuuL96	654	asAfsauuCfuguagccAfaGfcagaasusu	878	AAUUCUGCUUGGCUACAGAAUUA	1102
AD-1290651	gsusucaaGfuGfGfAfUfuccacauuugulL96	655	asCfsaauGfuggauccAfcUfugaacsusg	879	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1290654	gsgsguaaGfgCfCfUfUfauaauguauulL96	656	asUfsacaUfuauaaggCfcUfuacccsasc	880	GUGGGUAAGGCCUUAUAAUGUAA	1104
AD-1290655	gsasucugGfaAfCfAfCfauauuggaulL96	657	asUfsccaAfuaugugUfcCfagaucsgsg	881	CCGAUCUGGAACACAUAUUGGAA	1105
AD-1290657	ususucucUfuUfGfCfUfauucucgagulL96	658	asCfsucgAfgaaugcaAfaGfagaaasasu	882	AUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGA	1106
AD-1290659	csasaucuGfcCfUfCfUfaauuucuucuL96	659	asGfsaagAfaauugagGfcAfgauugscsg	883	CGCAAUCUGCCUCAAUUUCUUCA	1107
AD-1290665	asgsagcaAfaUfAfUfAfaucuuccucuL96	660	asGfsaggAfagauuuaUfuUfgcucusgsa	884	UCAGAGCAAAUAAAUCUUCCUCA	1108
AD-1290666	ascsuuugAfgAfAfGfguugaucugulL96	661	asCfsagaUfcaaccuuCfuCfaaaguscsu	885	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCUGA	1109
AD-1290680	usascagaCfuUfUfGfagaagguugulL96	662	asCfsaacCfuucucaaAfgUfcuguasgsc	886	GCUACAGACUUUGAGAAGGUUGA	1110

MEI 39618365v.1

[0950]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290681	usgsgguaAfgGfCfCfuuauaaugcuL96	663	asAfscauUfauaaggCfcUfuaccascsc	887	GGUGGGUAAGGGCCUUAUAAUGUA	1111
AD-1290683	ususgcauUfcUfCfGfagaucgcuuuL96	664	asAfsagcGfaucucgaGfaAfugcaasasg	888	CUUUGCAUUCUCGAGAUCGCUUA	1112
AD-1290684	csgsaucuGfgAfAfCfacauauugguL96	665	asCfscauUfaugguuCfcAfgaucgsgsa	889	UCCGAUCUGGAACACAUAUUGGA	1113
AD-1290702	uscsugccAfuUfUfAfauaggcugcuL96	666	asGfscagCfuaauuaaAfuGfgcagasusu	890	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCA	1114
AD-1290718	csgsugguGfuUfUfGfucagcaaaguL96	667	asCfsuuuGfcugacaaAfcAfccacggsusc	891	GACCGUGGUGUUUGUCAGCAAAGA	1115
AD-1290746	ususguauGfgUfCfGfuguggaaauL96	668	asUfsuccUfcacacgaCfcAfuacaasgsc	892	GCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAA	1116
AD-1290750	cscscaguGfaAfCfCfugccaaagauL96	669	asUfscuuUfggcaggUfcAfcugggsusg	893	CACCCAGUGAACCUGCCAAAGAA	1117
AD-1290765	gsascguGfuGfUfUfugucagcaauL96	670	asUfsugcUfgacaaacAfcCfacgucsusc	894	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	1118
AD-1290778	uscsaaugCfcUfCfCfcgucuucucuL96	671	asGfsaagAfugacggaGfgCfauugasasg	895	CUUCAAUGCCUCCCGUCAUCUUCA	1119
AD-1290795	ususgcucCfaCfUfCfggaugcuuuuL96	672	asAfsaagCfaucggagUfgGfagcaasusu	896	AAUUGCUCCACUCGGAUGCUUUUC	1120
AD-1290796	ususggagCfcCfAfCfcuuggaauuuL96	673	asAfsauuCfcaaggugGfgCfuccaasgsg	897	CCUUGGAGCCCACCUUGGAAUUA	1121
AD-1290803	asuscugaCfaAfGfCfgaggaaacuuL96	674	asAfsguuUfccucgcuUfgUfcagausgsg	898	CCAUCUGACAAGCGAGGAAACUA	1122
AD-1290805	usgsgagcCfcAfCfCfuuggaauuauL96	675	asUfsaauUfccaagguGfgGfcuccasasg	899	CUUGGAGCCCACCUUGGAAUUAA	1123
AD-1290835	gscsucuuCfcAfGfCfuguuuggcuuL96	676	asAfsgccAfaacagcuGfgAfagagcsusc	900	GAGCUCUUCCAGCUGUUUGGCUA	1124
AD-1290857	usgscccaCfcAfGfCfcuguguuuuuL96	677	asAfsaauCfacaggcuGfgUfgggcasgsg	901	CCUGCCCACCAGCCUGUGAUUUG	1125
AD-1290863	asasgaccUfcUfGfGfguggcuuuuL96	678	asAfsaagCfcaacccaGfaGfgucuusgsg	902	CCAAGACCUCUGGGUUGGCUUUC	1126
AD-1290875	gscsccacCfaGfCfCfcugauuugcuL96	679	asCfsaaaUfcacaggcUfgGfguggcsasg	903	CUGCCCACCAGCCUGUGAUUUGA	1127
AD-1290891	ascsggagAfcGfUfGfguuuugucuL96	680	asGfsacaAfacaccacGfuCfucgusasg	904	CUACGGAGACGUGGUGUUUGUCA	1128
AD-1290894	asgsguccGfaUfCfUfggaacacauuL96	681	asAfsuguGfuuccagaUfcGfgaccuscsc	905	GGAGGUCCGAUCUGGGAACACAUA	1129
AD-1290903	gsasguagCfcUfCfAfuggaagagauL96	682	asUfscucUfuccauguaGfgCfuacucscsc	906	GGGAGUAGCCUCAUGGAAGAGAA	1130
AD-1290908	cscsagugAfaCfCfUfgccaaagaauL96	683	asUfsucuUfuggcaggUfuCfacuggsgsu	907	ACCCAGUGAACCUGCCAAAGAAA	1131
AD-1290910	usasgggaGfgGfUfAfaggccuuauuL96	684	asAfsuaaGfgccuuacCfcAfcccuasusa	908	UAUAGGGUGGGUAAGGCCUUAUA	1132
AD-1290924	usgsggagUfaGfCfCfcucauggaaguL96	685	asCfsuucCfaugaggcUfaCfucccasgsa	909	UCUGGGAGUAGCCUCAUGGAAGA	1133
AD-1290939	asgsggugGfgUfAfAfggccuuauauL96	686	asUfsauaAfggccuuaCfcCfaccusasu	910	AUAGGGUGGGUAAGGCCUUAUAA	1134
AD-1290946	ggsguugaUfcUfGfAfcccaguuucauL96	687	asUfsgaaCfugggucaGfaUfcaaccsusu	911	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAA	1135
AD-1290950	csasucagCfcUfGfGfuggacaaguuL96	688	asAfscuuGfuccaccaGfgCfugaugsasc	912	GUCAUCAGCCUGGUGGACAAGUA	1136
AD-1290956	asgscuguGfaGfUfCfcaucugacauL96	689	asUfsgucAfgauggacUfcAfcagcusgsa	913	UCAGCUGUGAGUCCAUCUGACAA	1137
AD-1290971	gscsuacgGfaGfAfCfgugguguuuuL96	690	asAfsaacAfccacgucUfcCfguagcscsa	914	UGGCUACGGAGACGUGGUGUUUG	1138
AD-1290973	gsusugugCfaGfAfCfucuauucccuL96	691	asGfsggaAfuagagucUfgCfacaacsgsc	915	GCGUUGUGCAGACUCUAUUCCCA	1139

ME1 396183 65v.1

[표 4] HepG2 세포에서의 KHK 투여량 스크리닝

듀플렉스 명칭	KHK/gapdh					
	10nM		1nM		0.1nM	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
AD-1290887.1	0.404	0.066	0.946	0.145	1.155	0.187
AD-1290629.1	0.613	0.010	1.098	0.229	1.020	0.166
AD-1290807.1	0.247	0.007	0.663	0.138	1.226	0.074
AD-1290681.1	0.990	0.171	1.179	0.170	1.183	0.178
AD-1290639.1	0.927	0.044	1.302	0.254	1.104	0.178
AD-1290597.1	0.904	0.040	1.425	0.206	1.156	0.123
AD-1290775.1	0.870	0.026	1.498	0.159	1.210	0.162
AD-1290795.1	0.182	0.023	0.526	0.119	1.005	0.106
AD-1291003.1	0.835	0.113	1.353	0.222	1.296	0.081
AD-1290903.1	0.419	0.021	1.151	0.233	0.887	0.055
AD-1290896.1	0.807	0.065	1.389	0.334	0.970	0.054
AD-1290605.1	0.675	0.077	1.474	0.345	0.989	0.083
AD-1290742.1	0.991	0.143	1.355	0.379	1.054	0.145
AD-1290554.1	0.924	0.069	1.578	0.256	1.118	0.082
AD-1290509.1	0.865	0.048	1.256	0.129	1.118	0.165
AD-1290938.1	0.482	0.044	0.772	0.164	0.990	0.327
AD-1290750.1	0.990	0.051	1.077	0.059	1.058	0.116
AD-1290659.1	0.690	0.031	0.937	0.194	0.971	0.100
AD-1290755.1	0.916	0.058	1.122	0.098	1.100	0.119
AD-1290558.1	0.888	0.034	1.064	0.214	0.850	0.035
AD-1290516.1	0.777	0.044	1.046	0.236	0.864	0.132
AD-1290621.1	0.893	0.039	0.990	0.210	0.910	0.148
AD-1290956.1	0.498	0.040	0.582	0.063	0.762	0.089
AD-1290672.1	0.814	0.034	0.828	0.073	0.826	0.210
AD-1290800.1	0.859	0.116	0.898	0.082	0.764	0.096
AD-1290555.1	0.781	0.061	0.843	0.036	0.805	0.143
AD-1290527.1	0.912	0.114	0.908	0.056	0.664	0.037
AD-1290921.1	0.920	0.045	0.896	0.102	0.741	0.082
AD-1290664.1	0.693	0.071	0.956	0.095	0.806	0.035
AD-1290924.1	0.282	0.025	0.576	0.045	0.630	0.011
AD-1290650.1	0.756	0.035	0.914	0.130	0.830	0.081
AD-1290939.1	0.829	0.027	0.873	0.030	0.804	0.128
AD-1290592.1	0.784	0.055	0.894	0.136	0.775	0.069
AD-1290551.1	0.724	0.024	0.891	0.189	0.687	0.009
AD-1290638.1	0.921	0.052	0.976	0.230	0.758	0.071
AD-1290580.1	0.410	0.017	0.702	0.116	0.741	0.112
AD-1290916.1	0.552	0.026	0.694	0.024	0.723	0.105
AD-1290741.1	0.799	0.057	0.864	0.034	0.731	0.075
AD-1290910.1	0.945	0.078	0.948	0.020	0.665	0.030
AD-1290661.1	0.985	0.065	0.937	0.064	0.665	0.011

[0951]

듀플렉스 명칭	KHK/gapdh					
	10nM		1nM		0.1nM	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
AD-1290660.1	0.901	0.159	0.936	0.022	0.912	0.032
AD-1290622.1	1.020	0.207	0.940	0.040	0.932	0.174
AD-1290540.1	0.474	0.033	0.698	0.062	0.978	0.109
AD-1290618.1	1.075	0.102	0.930	0.116	0.786	0.032
AD-1290600.1	1.072	0.213	0.901	0.055	0.953	0.133
AD-1290908.1	0.812	0.052	0.810	0.019	0.802	0.172
AD-1290665.1	0.191	0.030	0.216	0.116	0.656	0.117
AD-1290870.1	0.831	0.092	0.916	0.071	0.731	0.047
AD-1290990.1	0.698	0.020	0.687	0.036	0.785	0.075
AD-1290989.1	0.829	0.167	0.862	0.101	0.607	0.241
AD-1290987.1	0.376	0.042	0.581	0.024	0.985	0.177
AD-1290983.1	0.987	0.249	0.993	0.176	0.883	0.125
AD-1290982.1	0.949	0.138	0.846	0.054	0.866	0.052
AD-1290973.1	0.884	0.229	0.954	0.070	0.813	0.127
AD-1290971.1	0.135	0.043	0.289	0.029	0.699	0.071
AD-1290970.1	0.153	0.039	0.207	0.011	0.660	0.127
AD-1290969.1	0.140	0.034	0.221	0.017	0.608	0.113
AD-1290964.1	0.265	0.038	0.360	0.026	0.709	0.100
AD-1290963.1	0.158	0.045	0.311	0.063	0.739	0.176
AD-1290962.1	0.317	0.114	0.436	0.042	0.730	0.095
AD-1290959.1	0.157	0.044	0.295	0.014	0.835	0.044
AD-1290950.1	0.282	0.044	0.624	0.049	0.896	0.080
AD-1290946.1	0.656	0.156	0.866	0.031	0.883	0.042
AD-1290915.1	0.117	0.040	0.396	0.024	0.882	0.121
AD-1290914.1	0.676	0.046	0.689	0.038	0.862	0.102
AD-1290911.1	1.052	0.136	0.914	0.028	0.930	0.143
AD-1290900.1	0.230	0.034	0.512	0.013	0.805	0.026
AD-1290897.1	1.054	0.014	0.957	0.027	0.867	0.065
AD-1290891.1	0.534	0.134	0.675	0.016	0.853	0.068
AD-1290890.1	1.094	0.160	0.905	0.025	0.945	0.138
AD-1290886.1	0.626	0.146	0.764	0.044	0.953	0.112
AD-1290885.1	0.115	0.017	0.217	0.066	0.770	0.030
AD-1290884.1	0.133	0.025	0.264	0.014	0.783	0.120
AD-1290882.1	0.265	0.032	0.659	0.013	0.897	0.032
AD-1290881.1	0.156	0.052	0.393	0.024	0.952	0.137
AD-1290878.1	0.156	0.026	0.381	0.011	0.933	0.201
AD-1290874.1	0.135	0.006	0.371	0.010	0.827	0.127
AD-1290872.1	0.269	0.055	0.256	0.013	0.606	0.098
AD-1290865.1	0.680	0.264	0.838	0.020	0.895	0.202
AD-1290861.1	0.814	0.323	0.885	0.022	0.961	0.088
AD-1290860.1	0.169	0.022	0.641	0.031	0.957	0.032

[0952]

듀플렉스 명칭	KHK/gapdh					
	10nM		1nM		0.1nM	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
AD-1290857.1	0.656	0.179	0.921	0.068	0.990	0.068
AD-1290854.1	0.532	0.083	0.644	0.032	0.994	0.041
AD-1290853.1	0.550	0.135	0.732	0.018	0.966	0.051
AD-1290852.1	0.750	0.108	0.762	0.161	1.074	0.156
AD-1290842.1	0.887	0.182	0.748	0.049	0.982	0.039
AD-1290837.1	0.409	0.365	0.260	0.016	0.919	0.135
AD-1290828.1	0.370	0.070	0.565	0.059	0.904	0.028
AD-1290823.1	0.213	0.072	0.329	0.034	0.916	0.051
AD-1290821.1	0.198	0.043	0.363	0.012	1.036	0.111
AD-1290818.1	0.053	0.009	0.162	0.011	0.699	0.039
AD-1290816.1	0.208	0.040	0.472	0.026	0.916	0.037
AD-1290814.1	0.116	0.037	0.221	0.012	0.625	0.025
AD-1290811.1	0.120	0.031	0.291	0.023	0.830	0.034
AD-1290810.1	0.194	0.025	0.572	0.033	0.949	0.018
AD-1290802.1	0.332	0.110	0.511	0.004	0.983	0.032
AD-1290778.1	0.146	0.019	0.440	0.037	0.961	0.045
AD-1290765.1	0.086	0.017	0.141	0.010	0.647	0.020
AD-1290759.1	0.262	0.082	0.432	0.008	0.948	0.065
AD-1290757.1	0.136	0.041	0.242	0.011	0.838	0.035
AD-1290752.1	0.155	0.018	0.423	0.074	0.893	0.042
AD-1290746.1	0.123	0.013	0.598	0.099	0.970	0.125
AD-1290745.1	0.199	0.018	0.614	0.068	0.964	0.081
AD-1290740.1	0.138	0.016	0.620	0.120	0.985	0.031
AD-1290739.1	0.379	0.035	1.002	0.121	0.992	0.049
AD-1290736.1	0.525	0.046	1.239	0.176	1.017	0.173
AD-1290734.1	0.512	0.029	1.320	0.191	1.066	0.083
AD-1290731.1	0.154	0.004	0.536	0.100	1.089	0.077
AD-1290718.1	0.128	0.051	0.699	0.158	1.227	0.081
AD-1290710.1	0.237	0.082	0.841	0.138	1.133	0.125
AD-1290702.1	0.771	0.024	1.217	0.214	1.069	0.019
AD-1290695.1	0.379	0.050	0.758	0.127	0.997	0.026
AD-1290685.1	0.373	0.009	0.887	0.154	1.003	0.045
AD-1290683.1	0.363	0.013	0.741	0.104	1.030	0.056
AD-1290668.1	0.096	0.008	0.285	0.042	0.874	0.040
AD-1290667.1	0.549	0.036	0.987	0.122	1.200	0.067
AD-1290657.1	0.459	0.045	1.116	0.220	1.181	0.044
AD-1290656.1	0.591	0.104	1.197	0.190	1.231	0.021
AD-1290653.1	0.325	0.008	0.636	0.092	1.087	0.022
AD-1290652.1	0.106	0.008	0.382	0.063	1.143	0.023
AD-1290651.1	0.232	0.008	0.415	0.053	0.983	0.091
AD-1290633.1	0.943	0.033	0.882	0.084	0.898	0.126

[0953]

듀플렉스 명칭	KHK/gapdh					
	10nM		1nM		0.1nM	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
AD-1290632.1	0.406	0.154	0.773	0.099	0.866	0.099
AD-1290604.1	1.000	0.035	0.737	0.043	0.934	0.078
AD-1290599.1	0.128	0.003	0.200	0.016	0.749	0.027
AD-1290589.1	0.992	0.050	0.731	0.038	0.839	0.047
AD-1290584.1	0.222	0.012	0.362	0.031	0.830	0.037
AD-1290576.1	0.140	0.009	0.218	0.020	0.846	0.118
AD-1290569.1	0.531	0.139	0.575	0.056	0.814	0.192
AD-1290565.1	1.031	0.070	0.703	0.049	0.911	0.086
AD-1290561.1	0.400	0.039	0.640	0.106	1.109	0.180
AD-1290559.1	0.429	0.037	0.573	0.086	1.094	0.053
AD-1290557.1	0.861	0.121	0.917	0.251	1.148	0.214
AD-1290552.1	0.866	0.110	0.759	0.128	0.739	0.317
AD-1290548.1	0.427	0.040	0.436	0.041	0.854	0.037
AD-1290547.1	0.534	0.102	0.569	0.065	1.079	0.218
AD-1290546.1	0.081	0.017	0.127	0.070	0.689	0.115
AD-1290544.1	0.420	0.176	0.533	0.047	0.964	0.045
AD-1290543.1	0.798	0.127	0.855	0.085	0.973	0.049
AD-1290542.1	0.807	0.059	0.730	0.024	0.901	0.187
AD-1290528.1	0.638	0.045	0.777	0.049	1.080	0.063
AD-1290526.1	0.496	0.040	0.680	0.045	1.027	0.164
AD-1290524.1	0.886	0.029	1.005	0.038	0.998	0.132
AD-1290522.1	0.825	0.036	0.937	0.042	0.863	0.034
AD-1290515.1	0.925	0.061	0.886	0.060	0.802	0.049
AD-1290514.1	1.056	0.046	1.130	0.080	0.899	0.030
AD-1290510.1	0.794	0.058	0.921	0.052	0.869	0.073
AD-1290980.1	0.309	0.016	0.756	0.022	0.804	0.042
AD-1290933.1	0.444	0.029	0.747	0.039	0.862	0.125
AD-1290834.1	0.296	0.017	0.611	0.064	0.904	0.119
AD-1290747.1	0.839	0.068	0.831	0.135	1.002	0.093
AD-1290666.1	0.265	0.003	0.457	0.036	0.988	0.117
AD-1290612.1	0.776	0.084	0.811	0.050	0.828	0.027
AD-1290570.1	0.811	0.035	0.909	0.096	0.844	0.016
AD-1290564.1	0.956	0.026	0.910	0.053	1.112	0.182
AD-1290535.1	0.916	0.048	0.820	0.086	0.772	0.175
AD-1290517.1	0.443	0.038	0.508	0.035	0.908	0.157
AD-1291001.1	0.214	0.024	0.423	0.052	0.874	0.134
AD-1290805.1	0.927	0.033	0.863	0.094	0.948	0.152
AD-1290655.1	0.926	0.058	0.999	0.085	0.902	0.068
AD-1290574.1	0.978	0.105	0.874	0.046	0.826	0.069
AD-1290533.1	0.937	0.105	0.788	0.035	0.885	0.090
AD-1290530.1	0.127	0.007	0.230	0.022	0.731	0.057

[0954]

듀플렉스 명칭	KHK/gapdh					
	10nM		1nM		0.1nM	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
AD-1290523.1	0.997	0.162	0.713	0.015	0.937	0.168
AD-1290904.1	0.465	0.035	0.660	0.132	0.973	0.114
AD-1290796.1	0.944	0.075	0.734	0.131	0.936	0.147
AD-1290684.1	1.012	0.060	0.678	0.064	0.957	0.197
AD-1290611.1	0.201	0.009	0.224	0.023	0.781	0.084
AD-1290602.1	0.927	0.141	0.648	0.089	1.032	0.068
AD-1290563.1	0.839	0.111	0.650	0.045	1.135	0.189
AD-1290961.1	0.289	0.029	0.473	0.028	0.923	0.133
AD-1290923.1	0.137	0.005	0.280	0.038	0.771	0.071
AD-1290880.1	0.913	0.055	0.859	0.098	0.855	0.084
AD-1290712.1	0.942	0.014	0.729	0.038	0.935	0.078
AD-1290626.1	0.730	0.044	0.705	0.068	0.991	0.097
AD-1290539.1	0.121	0.012	0.166	0.041	0.609	0.026
AD-1290531.1	0.909	0.182	0.781	0.132	1.007	0.135
AD-1290670.1	0.973	0.038	0.790	0.179	1.075	0.159
AD-1290654.1	0.921	0.046	0.798	0.151	1.175	0.185
AD-1290615.1	0.918	0.026	0.772	0.081	1.243	0.213
AD-1290591.1	0.096	0.006	0.163	0.012	0.767	0.159
AD-1290879.1	0.209	0.012	0.478	0.021	0.920	0.147
AD-1290763.1	0.665	0.047	0.752	0.030	0.810	0.057
AD-1290680.1	0.092	0.013	0.198	0.018	0.759	0.050
AD-1290643.1	0.708	0.049	0.770	0.033	0.873	0.029
AD-1290573.1	0.585	0.040	0.744	0.034	0.909	0.065
AD-1290764.1	0.607	0.049	0.788	0.031	1.020	0.087
AD-1290687.1	0.646	0.032	0.894	0.092	1.038	0.155
AD-1290579.1	0.118	0.007	0.456	0.015	1.022	0.022
AD-1290977.1	0.688	0.059	0.950	0.061	1.176	0.120
AD-1290955.1	0.172	0.011	0.269	0.025	0.963	0.125
AD-1290894.1	0.864	0.038	0.804	0.051	0.997	0.068
AD-1290722.1	0.822	0.068	0.839	0.044	0.907	0.040
AD-1290692.1	0.106	0.011	0.192	0.022	0.840	0.025
AD-1290835.1	0.384	0.030	0.692	0.019	0.975	0.135
AD-1290730.1	0.246	0.020	0.491	0.022	0.990	0.131
AD-1290693.1	0.553	0.051	0.740	0.120	1.105	0.191
AD-1290682.1	0.250	0.020	0.348	0.036	0.884	0.105
AD-1290635.1	0.765	0.068	0.800	0.075	1.070	0.110
AD-1290525.1	0.128	0.019	0.203	0.019	0.958	0.069
AD-1290984.1	0.411	0.044	0.685	0.045	0.754	0.043
AD-1290942.1	0.474	0.024	0.586	0.037	0.673	0.103
AD-1290841.1	0.995	0.059	0.960	0.049	0.767	0.029
AD-1290719.1	0.887	0.047	0.789	0.043	0.913	0.113

[0955]

듀플렉스 명칭	KHK/gapdh					
	10nM		1nM		0.1nM	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
AD-1290708.1	0.751	0.032	0.794	0.046	0.980	0.136
AD-1290627.1	0.222	0.018	0.309	0.132	0.986	0.113
AD-1290624.1	0.828	0.027	0.737	0.053	0.899	0.140
AD-1290560.1	0.145	0.005	0.213	0.021	0.854	0.151
AD-1290993.1	1.013	0.140	0.825	0.053	1.298	0.137
AD-1290988.1	0.433	0.023	0.650	0.031	1.274	0.288
AD-1290863.1	0.856	0.088	0.914	0.050	0.916	0.041
AD-1290836.1	0.818	0.080	0.906	0.072	0.922	0.124
AD-1290663.1	0.247	0.019	0.496	0.025	1.019	0.180
AD-1290549.1	0.126	0.009	0.263	0.019	0.885	0.056
AD-1290931.1	1.106	0.034	0.850	0.043	1.057	0.104
AD-1290926.1	1.096	0.033	0.849	0.016	0.934	0.044
AD-1290909.1	1.023	0.042	0.776	0.065	0.935	0.089
AD-1290875.1	0.982	0.074	0.704	0.047	0.943	0.096
AD-1290867.1	1.168	0.044	0.798	0.033	1.048	0.189
AD-1290803.1	0.646	0.007	0.569	0.021	0.852	0.263
AD-1290748.1	0.830	0.098	0.901	0.126	1.229	0.126
AD-1290609.1	0.822	0.087	0.808	0.259	1.227	0.116
AD-1290556.1	0.915	0.043	0.826	0.240	1.251	0.124
AD-1290507.1	0.927	0.080	0.691	0.130	1.342	0.077
음성 대조군	1.130	0.343	0.981	0.222	0.863	0.237
음성 대조군	0.897	0.088	1.089	0.141	1.102	0.113
양성 대조군	0.091	0.013	0.101	0.008	0.196	0.037

[0956]

[0957] **실시예 3. 추가 dsRNA 듀플렉스의 설계, 합성 및 *시험관 내* 스크리닝**

[0958] 당업계에 공지되고 실시예 1에서 전술된 방법을 사용하여 추가 siRNA가 설계, 합성되고, 제조되었다.

[0959] 추가적인 미변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 5에 나타나 있다. 변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 6에 나타나 있다.

[0960] 형질감염을 위해, 트립신화(trypsinization)에 의해 플레이트로부터 방출되기 전에, Hep3b 세포(ATCC, Manassas, VA)가 10% FBS(ATCC)로 보충된 Eagle의 최소 필수 배지(Gibco)에서 5% CO_2의 대기인 37° C에서 거의 합류점까지 성장되었다. 형질감염이 웰당 7.5 ml의 Opti-MEM과 0.1 ml의 리포펙타민 RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 384-웰 플레이트 내 개별 웰에 각각의 siRNA 듀플렉스의 2.5 ml에 첨가함으로써 수행되었다. 혼합물은 이어서 15분 동안 실온에서 항온처리되었다. 이어서, 약 1.5 x10^4 Hep3b 세포를 함유하는 무항생제의 40ml의 완전 성장 배지를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포는 RNA 정제 전에 24시간 동안 항온처리되었다. 단일 투여량 실험이 10nM의 최종 듀플렉스 농도로 수행되었다.

[0961] 총 RNA 단리가 DYNABEADS를 사용하여 수행되었다. 간략하게, 세포는 웰당 3㎕L의 비드를 함유하는 10ml의 용해/결합 완충액에서 용해되었고 정전기 진탕기 상에서 10분 동안 혼합되었다. 자기 플레이트 지지체를 사용하여, 세척 단계가 Biotek EL406 상에서 자동화되었다. 비드는 (3mL에서) 완충액 A에서 1회, 완충액 B에서 1회, 그리고 완충액 E에서 2회 세척되고, 그 사이에 흡입 단계를 두었다. 최종 흡입 후, 하기에서 기술되는 것과 같이, 완료 12mL RT 혼합물이 각각의 웰에 첨가되었다.

[0962] cDNA 합성을 위해, 반응당 1.5㎕l 10X 완충액, 0.6ml 10X dNTP, 1.5ml 무작위 프라이머, 0.75ml 역전사 효소, 0.75ml RNase 억제제 및 9.9ml의 H_2O의 마스터 혼합물이 웰당 첨가되었다. 플레이트를 밀봉하고, 정전기 진탕기 상에서 10분 동안 교반된 다음, 37° C에서 2시간 동안 항온처리되었다. 그 후, 플레이트를 80° C에서 8분 동안 교반하였다.

[0963] RT-qPCR을 전술한 것과 같이 수행하였고, 상대 배수 변화를 전술한 것과 같이 계산하였다.

[0964] Hep3b 세포에서의 표 5 및 6에 열거된 dsRNA 제제의 형질감염 검정의 결과를 표 7에 나타냈다.

[0965] 표 8은 선택된 dsRNA 제제의 미변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 목록을 제공한다. 표 9

는 선택된 dsRNA 제제의 변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 목록을 제공한다.

[표 5] KHK dsRNA의 미변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1423310.1	UUUGAGAAGGUUGAUCUGACU	1140	760-780	AGUCAGAUCAACCUUCUCAAAGU	296	758-780
AD-1423311.1	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAU	222	946-966	AUUGCUGACAAACACCACGUCUC	446	944-966
AD-1423312.1	UGCAGGAAGCACUGAGAUUCU	115	1208-1228	AGAATCTCAGUGCUUCCUGCACG	1141	1206-1228
AD-1423313.1	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAU	67	754-774	AUCAACCUUCUCAAAGUCUGUAG	291	752-774
AD-1423314.1	GCUACAGACUUUGAGAAGGUU	65	751-771	AACCTUCUCAAAGUCUGUAGCAG	1142	749-771
AD-1423315.1	ACCCAGUUCAAGUGGAUCCAU	79	778-798	AUGGAUCCACUUGAACUGGGUCA	303	776-798
AD-1423316.1	UCAGAGCAAAUAAAUCUUCCU	22	1336-1356	AGGAAGAUUUAUUUGCUCUGAGG	246	1334-1356
AD-1290665.2	AGAGCAAAUAAAUCUUCCUCU	212	1477-1497	AGAGGAAGAUUUAUUUGCUCUGA	436	1475-1497
AD-1423317.1	CUUUGAGAAGGUUGAUCUGAU	71	759-779	AUCAGATCAACCUUCUCAAAGUC	1143	757-779
AD-1423318.1	AUGGAAGAGAAGCAGAUCCUU	52	523-543	AAGGAUCUGCUUCUCUUCCAUGA	276	521-543
AD-1423319.1	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUU	70	757-777	AAGATCAACCUUCUCAAAGUCUG	1144	755-777
AD-1423320.1	CUCAGAGCAAAUAAAUCUUCU	122	1474-1494	AGAAGATUUAUUUGCUCUGAGGC	1145	1472-1494
AD-1423321.1	CUCUUCCAGCUGUUUGGCUAU	88	922-942	AUAGCCAAACAGCUGGAAGAGCU	312	920-942
AD-1423322.1	GAGCUGGAGACACCUUCAAUU	104	1151-1171	AAUUGAAGGUGUCUCCAGCUCCC	328	1149-1171
AD-1423323.1	CAAUGCCUCCGUCAUCUUCAU	111	1167-1187	AUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAA	335	1165-1187
AD-1423324.1	CCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	109	1163-1183	AGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUG	333	1161-1183
AD-1423325.1	CUGCUACAGACUUUGAGAAGU	63	749-769	ACUUCUCAAAGUCUGUAGCAGAC	287	747-769
AD-1423326.1	AAAGAUGUGGCCAAGCACUUU	99	964-984	AAAGTGCUUGGCCACAUCUUUGC	1146	962-984
AD-1423327.1	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUU	73	766-786	AAACTGGGUCAGAUCAACCUUCU	1147	764-786
AD-1423328.1	AAGGUGUUUGUCCCAGAGAUU	60	612-632	AAUCTCTGGGACAAACACCUUAU	1148	610-632
AD-1423329.1	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGU	54	526-546	ACACAGGAUCUGCUUCUCUUCCA	278	524-546
AD-1423330.1	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	952-972	AACATCTUUGCUGACAAACACCA	1149	950-972
AD-1423331.1	GACAAGUACCCUAAGGAGGAU	57	583-603	AUCCTCCUUAGGGUACUUGUCCA	1150	581-603
AD-1423332.1	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUU	114	1207-1227	AAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGC	338	1205-1227
AD-1290878.2	GGAGACGUGGUGUUUGUCAGU	92	943-963	ACUGACAAACACCACGUCUCCGU	316	941-963
AD-1423334.1	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	519-539	AUCUGCTUCUCUUCCAUGAGGCU	1151	517-539

[0966]

MEI 396183651v.1

[0967]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1423335.1	CUCCGUCAUCUUCAGCCUCUU	113	1173-1193	AAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGC	337	1171-1193
AD-1423336.1	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGAACUG	1152	781-803

[표 6] KHK dsRNA 의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1423310.1	ususugagAfaGfGfUfugaucugacuL96	115	asGfsucdAg(Agn)ucaaccUfuCfucaaasgsu	1154	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGACC	968
AD-1423311.1	gsascgugGfuGfUfUfugucagcaauL96	670	asUfsugdCu(G2p)acaaacAfcCfacgucsusc	1155	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	1118
AD-1423312.1	usgscaggAfaGfCfAfcugagauucuL96	563	asGfsaadTc(Tgn)cagugcUfuCfcugcascsg	1156	CGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCG	1011
AD-1423313.1	ascsagacUfuUfGfAfgaagguugauL96	515	asUfscadAc(C2p)uucucaAfaGfucugusasg	1157	CUACAGACUUUGAGAAGGUUGAU	963
AD-1423314.1	gscsuacaGfaCfUfUfugagaagguuL96	513	asAfsccdTu(C2p)ucaaagUfcUfguagcsasg	1158	CUGCUACAGACUUUGAGAAGGUU	961
AD-1423315.1	ascsccagUfuCfAfAfguggauccauL96	527	asUfsggdAu(C2p)cacuugAfaCfuggguscsa	1159	UGACCCAGUUCAAGUGGAUCCAC	975
AD-1423316.1	uscsagagCfaAfAfUfaaaucuuccuL96	470	asGfsgadAg(Agn)uuuauuUfgCfucugasgsg	1160	CCUCAGAGCAAAUAAAUCUUCCU	918
AD-1290665.2	asgsagcaAfaUfAfAfaucuuccucuL96	660	asGfsaggAfagauuuaUfuUfgcucusgsa	884	UCAGAGCAAAUAAAUCUUCCUCA	1108
AD-1423317.1	csusuugaGfaAfGfGfuugaucugauL96	519	asUfscadGa(Tgn)caaccuUfcUfcaaagsusc	1161	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUGAC	967
AD-1423318.1	asusggaaGfaGfAfAfgcagauccuuL96	500	asAfsggdAu(C2p)ugcuucUfcUfuccausgsa	1162	UCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCUG	948
AD-1423319.1	gsascuuuGfaGfAfAfgguugaucuuL96	518	asAfsgadTc(Agn)accuucUfcAfaagucsusg	1163	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUG	966
AD-1423320.1	csuscagaGfcAfAfAfuaaaucuucuL96	570	asGfsaadGa(Tgn)uuauuuGfcUfcugagsgsc	1164	GCCUCAGAGCAAAUAAAUCUUCC	1018
AD-1423321.1	csuscuucCfaGfCfUfguuuggcuauL96	536	asUfsagdCc(Agn)aacagcUfgGfaagagscsu	1165	AGCUCUUCCAGCUGUUUGGCUAC	984
AD-1423322.1	gsasgcugGfaGfAfCfaccuucaauuL96	552	asAfsuudGa(Agn)ggugucUfcCfagcucscsc	1166	GGGAGCUGGAGACACCUUCAAUG	1000
AD-1423323.1	csasaugcCfuCfCfGfucaucuucauL96	559	asUfsgadAg(Agn)ugacggAfgGfcauugsasa	1167	UUCAAUGCCUCCGUCAUCUUCAG	1007
AD-1423324.1	cscsuucaAfuGfCfCfuccgucaucuL96	557	asGfsaudGa(C2p)ggaggcAfuUfgaaggsusg	1168	CACCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	1005
AD-1423325.1	csusgcuaCfaGfAfCfuuugagaaguL96	511	asCfsuudCu(C2p)aaagucUfgUfagcagsasc	1169	GUCUGCUACAGACUUUGAGAAGG	959
AD-1423326.1	asasagauGfuGfGfCfcaagcacuuuL96	547	asAfsagdTg(C2p)uuggccAfcAfucuuusgsc	1170	GCAAAGAUGUGGCCAAGCACUUG	995
AD-1423327.1	asasgguuGfaUfCfUfgacccaguuuL96	521	asAfsacdTg(G2p)gucagaUfcAfaccuuscsu	1171	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1423328.1	asasggugUfuUfGfUfcccagagauuL96	508	asAfsucdTc(Tgn)gggacaAfaCfaccuusasu	1172	AUAAGGUGUUUGUCCCAGAGAUG	956
AD-1423329.1	gsasagagAfaGfCfAfgauccuguguL96	502	asCfsacdAg(G2p)aucugcUfuCfucuucscsa	1173	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGC	950
AD-1423330.1	gsusguuuGfuCfAfGfcaaagauguuL96	543	asAfscadTc(Tgn)uugcugAfcAfaacacscsa	1174	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1423331.1	gsascaagUfaCfCfCfuaaggaggauL96	505	asUfsccdTc(C2p)uuagggUfaCfuugucscsa	1175	UGGACAAGUACCCUAAGGAGGAC	953
AD-1423332.1	gsusgcagGfaAfGfCfacugagauuuL96	562	asAfsaudCu(C2p)agugcuUfcCfugcacsgsc	1176	GCGUGCAGGAAGCACUGAGAUUC	1010
AD-1290878.2	gsgsagacGfuGfGfUfguuugucaguL96	540	asCfsugaCfaaacaccAfcGfucuccsgsu	764	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGC	988
AD-1423334.1	cscsucauGfgAfAfGfagaagcagauL96	498	asUfscudGc(Tgn)ucucuuCfcAfugaggscsu	1177	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1423335.1	csusccguCfaUfCfUfucagccucuuL96	561	asAfsgadGg(C2p)ugaagaUfgAfcggagsgsc	1178	GCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCUC	1009

ME1 39618365v.1

공개특허 10-2023-0150844

[0968]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1423336.1	gsusucaaGfuGfGfAfuccacauuguL96	655	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfugaacsusg	1179	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103

ME1 396183655v.1

[표 7] Hep3b 세포에서의 KHK 단일 투여량 스크리닝

듀플렉스 명칭	잔여 메시지%(qPCR)
AD-1423317	9.38
AD-1423327	7.75
AD-1423336	7.70
AD-1423311	6.06
AD-1423320	21.59
AD-1423324	10.44
AD-1423329	12.28
AD-1423333	9.09
AD-1423330	8.78
AD-1423310	6.66
AD-1423314	8.66
AD-1423316	10.59
AD-1423322	18.97
AD-1423325	16.15
AD-1423334	10.71
AD-1423312	12.77
AD-1423313	9.33
AD-1423315	7.66
AD-1423318	13.43
AD-1423319	8.34
AD-1423321	11.82
AD-1423323	9.65
AD-1423326	5.15
AD-1423328	22.84
AD-1423331	13.21
AD-1423332	10.54
AD-1423335	8.60

[0969]

[표 8] KHK dsRNA 의 미변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	소스 이름	GenBank 소스 이름의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	GenBank 소스 이름의 범위
AD-1290757.3	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAU	1180	XM_017004061.1_769-789_G21U_s	769-789	AUUGAACUGGGUCAGAUCAACCU	298	767-789
AD-1290878.3	GGAGACGUGGUGUUUGUCAGU	92	XM_017004061.1_943-963_C21U_s	943-963	ACUGACAAACACCACGUCUCCGU	316	941-963
AD-1290969.3	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUU	108	XM_017004061.1_1162-1182_C21U_s	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	332	1160-1182
AD-1423317.2	CUUUGAGAAGGUUGAUCUGAU	71	XM_017004061.1_759-779_C21U_s	759-779	AUCAGATCAACCUUCUCAAAGUC	1143	757-779
AD-1423327.2	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUU	73	XM_017004061.1_766-786_C21U_s	766-786	AAACTGGGUCAGAUCAACCUUCU	1147	764-786
AD-1423336.2	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207		783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGAACUG	1152	781-803
AD-1290599.3	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	XM_017004061.1_950-970_G21U_s	950-970	AAUCUUUGCUGACAAACACCACG	317	948-970
AD-1523172.1	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	XM_017004061.1_950-970_G21U_s	950-970	AAUCTUUGCUGACAAACACCACG	1182	948-970
AD-1290837.3	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	XM_017004061.1_771-791_G21U_s	771-791	AACUUGAACUGGGUCAGAUCAAC	300	769-791
AD-1523173.1	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	XM_017004061.1_771-791_G21U_s	771-791	AACUTGAACUGGGUCAGAUCAAC	1183	769-791
AD-1290884.3	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	116	XM_017004061.1_1209-1229_G21U_s	1209-1229	ACGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAC	340	1207-1229
AD-1523174.1	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	116	XM_017004061.1_1209-1229_G21U_s	1209-1229	ACGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAC	340	1207-1229
AD-1290959.3	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	75	XM_017004061.1_770-790_s	770-790	ACUUGAACUGGGUCAGAUCAACC	299	768-790
AD-1523175.1	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	75	XM_017004061.1_770-790_s	770-790	ACUUGAACUGGGUCAGAUCAACC	299	768-790
AD-1423311.2	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAU	222		946-966	AUUGCUGACAAACACCACGUCUC	446	944-966
AD-1423324.2	CCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	109	XM_017004061.1_1163-1183_s	1163-1183	AGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUG	333	1161-1183

ME1 39618365v.1

공개특허 10-2023-0150844

[0970]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	소스 이름	GenBank 소스 이름의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	GenBank 소스 이름의 범위
AD-1523176.1	CCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	109	XM_017004061.1_1163-1183_s	1163-1183	AGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUG	333	1161-1183
AD-1423329.2	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGU	54	XM_017004061.1_526-546_C21U_s	526-546	ACACAGGAUCUGCUUCUCUUCCA	278	524-546
AD-1423333.2	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	1181	XM_005264298.1_812-830_s	810-830	AUCUTUGCUGACAAACACCACGU	1184	808-830
AD-1423330.2	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	XM_017004061.1_952-972_G21U_s	952-972	AACATCTUUGCUGACAAACACCA	1149	950-972
AD-1523177.1	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	XM_017004061.1_952-972_G21U_s	952-972	AACATCUUUGCUGACAAACACCA	1185	950-972
AD-1290885.3	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUU	78	XM_017004061.1_775-795_C21U_s	775-795	AAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	302	773-795
AD-1523178.1	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUU	78	XM_017004061.1_775-795_C21U_s	775-795	AAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	302	773-795
AD-1423334.2	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	XM_017004061.1_519-539_s	519-539	AUCUGCTUCUCUUCCAUGAGGCU	1151	517-539
AD-1523179.1	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	XM_017004061.1_519-539_s	519-539	AUCUGCUUCUCUUCCAUGAGGCU	274	517-539
AD-1523180.1	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	XM_017004061.1_519-539_s	519-539	AUCUGCTUCUCUUCCAUGAGGCU	1151	517-539
AD-1290539.3	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	XM_017004061.1_755-775_C21U_s	755-775	AAUCAACCUUCUCAAAGUCUGUA	292	753-775
AD-1523181.1	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	XM_017004061.1_755-775_C21U_s	755-775	AAUCAACCUUCUCAAAGUCUGUA	292	753-775

[표 9] KHK dsRNA 의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290757.3	gsusugauCfuCfAfCfccaguucaauL96	1186	asUfsugaAfcugggucAfgAfucaacscsu	746	AGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAG	970
AD-1290878.3	gsgsagacGfuGfGfUfguuuugucaguL96	540	asCfsugaCfaaacaccAfcGfucuccsgsu	764	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGC	988
AD-1290969.3	ascscuucAfaUfGfCfcuccgucauuL96	556	asAfsugaCfggaggcaUfuGfaaggusgsu	780	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1423317.2	csusuugaGfaAfGfGfuuugaucugauL96	519	asUfscadGa(Tgn)caaccuUfcUfcaaagsusc	1161	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUGAC	967
AD-1423327.2	asasgguuGfaUfCfUfgaccaguuuL96	521	asAfsacdTg(G2p)gucagaUfcAfaccuuscsu	1171	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1423336.2	gsusucaaGfuGfGfAfuccacauugL96	655	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfugaacsusg	1179	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1290599.3	usgsguguUfuGfUfCfagcaaagauuL96	541	asAfsucuUfugcugacAfaAfcaccascsg	765	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1523172.1	usgsguguUfuGfUfCfagcaaagauuL96	541	asAfsucdTu(U2p)gcugacAfaAfcaccascsg	1188	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989

ME1 396183651.1

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290837.3	usgsaucuGfaCfCfCfaguucaaguuL96	524	asAfscuuGfaacugggUfcAfgaucasasc	748	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1523173.1	usgsaucuGfaCfCfCfaguucaaguuL96	524	asAfscudTg(A2p)acugggUfcAfgaucasasc	1189	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1290884.3	gscsaggaAfgCfAfCfugagauucguL96	564	asCfsgaaUfcucagugCfuUfcugcsasc	788	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	1012
AD-1523174.1	gscsaggaAfgCfAfCfugagauucguL96	564	asCfsgadAu(C2p)ucagugCfuUfcugcsasc	1190	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	1012
AD-1290959.3	ususgaucUfgAfCfCfcaguucaaguL96	523	asCfsuugAfacuggguCfaGfaucaascsc	747	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	971
AD-1523175.1	ususgaucUfgAfCfCfcaguucaaguL96	523	asCfsuudGa(A2p)cuggguCfaGfaucaascsc	1191	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	971
AD-1423311.2	gsasgcugGfuGfUfUfugucagcaauL96	670	asUfsugdCu(G2p)acaaacAfcCfacgucsusc	1155	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	1118
AD-1423324.2	cscsuucaAfuGfCfCfcucgucaucuL96	557	asGfsaudGa(C2p)ggaggcAfuUfgaaggsusg	1168	CACCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	1005
AD-1523176.1	cscsuucaAfuGfCfCfcucgucaucuL96	557	asGfsaudGa(Cgn)ggaggcAfuUfgaaggsusg	1192	CACCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	1005
AD-1423329.2	gsasgagaAfaGfCfAfgauccuguguL96	502	asCfsacdAg(G2p)aucugcUfuCfucuucscsa	1173	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGC	950
AD-1423333.2	gsusgguGfuUfGfUfcagcaaagauL96	468	asUfscudTu(G2p)cugacaAfaCfaccacsgsu	1193	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1423330.2	gsusguuuGfuCfAfGfcaaagauguuL96	543	asAfscadTc(Tgn)uugcugAfcAfaacacscsa	1174	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1523177.1	gsusguuuGfuCfAfGfcaaagauguuL96	543	asAfscadTc(U2p)uugcugAfcAfaacacscsa	1194	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1290885.3	csusgaccCfaGfUfUfcaaguggauuL96	526	asAfsuccAfcuugaacUfgGfgucagsasu	750	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUC	974
AD-1523178.1	csusgaccCfaGfUfUfcaaguggauuL96	526	asAfsucdCa(C2p)uugaacUfgGfgucagsasu	1195	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUC	974
AD-1423334.2	cscsucauGfgAfAfGfagaagcagauL96	498	asUfscudGc(Tgn)ucucuucCfcAfugaggscsu	1177	AGCCUCAUGGAAGAAGCAGAU	946
AD-1523179.1	cscsucauGfgAfAfGfagaagcagauL96	498	asUfscudGc(U2p)ucucuucCfcAfugaggscsu	1196	AGCCUCAUGGAAGAAGCAGAU	946
AD-1523180.1	cscsucauGfgAfAfGfagaagcagauL96	498	asUfscudGcdTucucuuCfcAfugaggscsu	1197	AGCCUCAUGGAAGAAGCAGAU	946
AD-1290539.3	csasgacuUfuGfAfGfaagguugauuL96	516	asAfsucaAfccuucucAfaAfgucugsusa	740	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1523181.1	csasgacuUfuGfAfGfaagguugauuL96	516	asAfsucdAa(C2p)cuucucAfaAfgucugsusa	1198	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964

ME1 39618365v.1

[0971]

[0972] **실시예 4. 추가 dsRNA 듀플렉스의 설계, 합성 및 시험관 내 스크리닝**

[0973] 실시예 1에서 전술된 방법을 사용하여 추가 siRNA가 설계, 합성되고, 제조되었다.

[0974] 추가적인 미변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 10에 나타나 있다. 변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 11에 나타나 있다.

[0975]

[표 10] KHK dsRNA 의 미변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290969	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUU	1199	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	332	1160-1182
AD-1423310	UUUGAGAAGGUUGAUCUGACU	72	760-780	AGUCAGAUCAACCUUCUCAAAGU	296	758-780
AD-1423311	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAU	222	946-966	AUUGCUGACAAACACCACGUCUC	446	944-966
AD-1423312	UGCAGGAAGCACUGAGAUUCU	115	1208-1228	AGAATCTCAGUGCUUCCUGCACG	1141	1206-1228
AD-1423317	CUUUGAGAAGGUUGAUCUGAU	71	759-779	AUCAGATCAACCUUCUCAAAGUC	1143	757-779
AD-1423319	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUU	70	757-777	AAGATCAACCUUCUCAAAGUCUG	1144	755-777
AD-1423323	CAAUGCCUCCGUCAUCUUCAU	111	1167-1187	AUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAA	335	1165-1187
AD-1423327	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUU	73	766-786	AAACTGGGUCAGAUCAACCUUCU	1147	764-786
AD-1423329	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGU	54	526-546	ACACAGGAUCUGCUUCUCUUCCA	278	524-546
AD-1423330	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	952-972	AACATCTUUGCUGACAAACACCA	1149	950-972
AD-1423333	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	20	949-969	AUCUTUGCUGACAAACACCACGU	1184	947-969
AD-1423334	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	519-539	AUCUGCTUCUCUUCCAUGAGGCU	1151	517-539
AD-1423336	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGAACUG	1152	781-803
AD-1523180	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	519-539	AUCUGCTUCUCUUCCAUGAGGCU	1151	517-539
AD-1548743	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACACCACG	1269	948-970
AD-1612957	GCCUCAUGGAAGAGAAGCAGU	1200	518-538	ACUGCUTCUCUTCCAUGAGGCUA	1270	516-538
AD-1612958	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	50	519-539	ATCUGCTUCUCTUCCAUGAGGCU	1271	517-539
AD-1612963	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGU	1201	524-544	ACAGGATCUGCTUCUCUUCCAUG	1272	522-544
AD-1612967	AGAGAAGCAGAUCCUGUGCGU	1202	528-548	ACGCACAGGAUCUGCUUCUCUUC	1273	526-548
AD-1612969	AGAAGCAGAUCCUGUGCGUGU	1203	530-550	ACACGCACAGGAUCUGCUUCUCU	1274	528-550
AD-1612970	GAAGCAGAUCCUGUGCGUGGU	1204	531-551	ACCACGCACAGGAUCUGCUUCUC	1275	529-551
AD-1613059	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	755-775	AAUCAACCUUCTCAAAGUCUGUA	1276	753-775
AD-1613060	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	69	756-776	AGAUCAACCUUCUCAAAGUCUGU	293	754-776
AD-1613062	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGU	213	758-778	ACAGAUCAACCTUCUCAAAGUCU	1277	756-778
AD-1613070	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUU	73	766-786	AAACTGGGUCAGAUCAACCUUCU	1147	764-786

ME1 39618365v.1

[0976]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1613073	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAU	74	769-789	ATUGAACUGGGTCAGAUCAACCU	1278	767-789
AD-1613074	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	75	770-790	ACUUGAACUGGGUCAGAUCAACC	299	768-790
AD-1613075	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	771-791	AACUTGAACUGGGUCAGAUCAAC	1183	769-791
AD-1613076	GAUCUGACCCAGUUCAAGUGU	77	772-792	ACACTUGAACUGGGUCAGAUCAA	1279	770-792
AD-1613077	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGU	1205	773-793	ACCACUTGAACTGGGUCAGAUCA	1280	771-793
AD-1613079	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUU	78	775-795	AAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	302	773-795
AD-1613088	UUCAAGUGGAUCCACAUUGAU	82	784-804	ATCAAUGUGGATCCACUUGAACU	1281	782-804
AD-1613089	UCAAGUGGAUCCACAUUGAGU	83	785-805	ACUCAATGUGGAUCCACUUGAAC	1282	783-805
AD-1613090	CAAGUGGAUCCACAUUGAGGU	84	786-806	ACCUCAAUGUGGAUCCACUUGAA	308	784-806
AD-1613091	AAGUGGAUCCACAUUGAGGGU	1206	787-807	ACCCTCAAUGUGGAUCCACUUGA	1283	785-807
AD-1613094	UGGAUCCACAUUGAGGGCCGU	1207	790-810	ACGGCCCUCAATGUGGAUCCACU	1284	788-810
AD-1613095	GGAUCCACAUUGAGGGCCGGU	1208	791-811	ACCGGCCCUCAAUGUGGAUCCAC	1285	789-811
AD-1613237	GUUUGGCUACGGAGACGUGGU	1209	933-953	ACCACGTCUCCGUAGCCAAACAG	1286	931-953
AD-1613238	UUUGGCUACGGAGACGUGGUU	1210	934-954	AACCACGUCUCCGUAGCCAAACA	1287	932-954
AD-1613239	UUGGCUACGGAGACGUGGUGU	1211	935-955	ACACCACGUCUCCGUAGCCAAAC	1288	933-955
AD-1613240	UGGCUACGGAGACGUGGUGUU	1212	936-956	AACACCACGUCTCCGUAGCCAAA	1289	934-956
AD-1613241	GGCUACGGAGACGUGGUGUUU	1213	937-957	AAACACCACGUCUCCGUAGCCAA	1290	935-957
AD-1613242	GCUACGGAGACGUGGUGUUUU	242	938-958	AAAACACCACGTCUCCGUAGCCA	1291	936-958
AD-1613243	CUACGGAGACGUGGUGUUUGU	89	939-959	ACAAACACCACGUCUCCGUAGCC	313	937-959
AD-1613244	UACGGAGACGUGGUGUUUGUU	90	940-960	AACAAACACCACGUCUCCGUAGC	314	938-960
AD-1613245	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCU	232	941-961	AGACAAACACCACGUCUCCGUAG	456	939-961
AD-1613246	CGGAGACGUGGUGUUUGUCAU	91	942-962	ATGACAAACACCACGUCUCCGUA	1292	940-962
AD-1613247	GGAGACGUGGUGUUUGUCAGU	92	943-963	ACUGACAAACACCACGUCUCCGU	316	941-963
AD-1613254	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACACCACG	1269	948-970
AD-1613255	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUGU	94	951-971	ACAUCUTUGCUGACAAACACCAC	1293	949-971
AD-1613256	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	952-972	AACATCTUUGCTGACAAACACCA	1294	950-972
AD-1613257	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUGU	96	953-973	ACACAUCUUUGCUGACAAACACC	320	951-973

ME1 396183365v.1

[0977]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1613258	GUUUGUCAGCAAAGAUGUGGU	97	954-974	ACCACATCUUUGCUGACAAACAC	1295	952-974
AD-1613259	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGCU	98	955-975	AGCCACAUCUUTGCUGACAAACA	1296	953-975
AD-1613361	AGCUGGAGACACCUUCAAUGU	105	1152-1172	ACAUTGAAGGUGUCUCCAGCUCC	1297	1150-1172
AD-1613362	GCUGGAGACACCUUCAAUGCU	1214	1153-1173	AGCATUGAAGGTGUCUCCAGCUC	1298	1151-1173
AD-1613363	CUGGAGACACCUUCAAUGCCU	106	1154-1174	AGGCAUTGAAGGUGUCUCCAGCU	1299	1152-1174
AD-1613369	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCU	1215	1160-1180	AGACGGAGGCATUGAAGGUGUCU	1300	1158-1180
AD-1613370	CACCUUCAAUGCCUCCGUCAU	1216	1161-1181	ATGACGGAGGCAUUGAAGGUGUC	1301	1159-1181
AD-1613371	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUU	108	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	332	1160-1182
AD-1613374	UUCAAUGCCUCCGUCAUCUUU	110	1165-1185	AAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGG	334	1163-1185
AD-1613377	AAUGCCUCCCGUCAUCUUCAGU	112	1168-1188	ACUGAAGAUGACGGAGGCAUUGA	336	1166-1188
AD-1613378	AUGCCUCCGUCAUCUUCAGCU	1217	1169-1189	AGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUG	1302	1167-1189
AD-1613395	AGCGUGCAGGAAGCACUGAGU	1218	1204-1224	ACUCAGTGCUUCCUGCACGCUCC	1303	1202-1224
AD-1613400	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	116	1209-1229	ACGAAUCUCAGTGCUUCCUGCAC	1304	1207-1229
AD-1613401	CAGGAAGCACUGAGAUUCGGU	1219	1210-1230	ACCGAATCUCAGUGCUUCCUGCA	1305	1208-1230
AD-1634353	UAGCCUCAUGGAAGAGAAGCU	1220	516-536	AGCUTCTCUUCCAUGAGGCUACU	1306	514-536
AD-1634354	GCCUCAUGGAAGAGAAGCAGU	1200	518-538	ACUGCUTCUUCCAUGAGGCUA	1307	516-538
AD-1634355	CAUGGAAGAGAAGCAGAUCCU	1221	522-542	AGGATCTGCUUCUCUUCCAUGAG	1308	520-542
AD-1634356	GGAAGAGAAGCAGAUCCUGUU	53	525-545	AACAGGAUCUGCUUCUCUUCCAU	277	523-545
AD-1634357	AGAGAAGCAGAUCCUGUGCGU	1202	528-548	ACGCACAGGAUCUGCUUCUCUUC	1273	526-548
AD-1634358	AGACUUUGAGAAAGGUUGAUCU	69	756-776	AGAUCAACCUUCUCAAAGUCUGU	293	754-776
AD-1634359	UGAGAAGGUUGAUCUGACCCU	1222	762-782	AGGGTCAGAUCAACCUUCUCAAA	1309	760-782
AD-1634360	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGU	1223	764-784	ACUGGGTCAGAUCAACCUUCUCA	1310	762-784
AD-1634361	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAU	239	768-788	AUGAACTGGGUCAGAUCAACCUU	1311	766-788
AD-1634362	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	771-791	AACUTGAACUGGGUCAGAUCAAC	1183	769-791
AD-1634363	UCUGACCCAGUUCAAGUGGAU	1224	774-794	AUCCACTUGAACUGGGUCAGAUC	1312	772-794
AD-1634364	UGACCCAGUUCAAGUGGAUCU	1225	776-796	AGAUCCACUUGAACUGGGUCAGA	1313	774-796
AD-1634365	CCCAGUUCAAGUGGAUCCACU	1226	779-799	AGUGGATCCACUUGAACUGGGUC	1314	777-799

ME1 396183365v.1

[0978]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1634366	CCAGUUCAAGUGGAUCCACAU	80	780-800	AUGUGGAUCCACUUGAACUGGGU	304	778-800
AD-1634367	GUGGAUCCACAUUGAGGGCCU	1227	789-809	AGGCCCTCAAUGUGGAUCCACUU	1315	787-809
AD-1634368	AGACGUGGUGUUUGUCAGCAU	1228	945-965	AUGCTGACAAACACCACGUCUCC	1316	943-965
AD-1634369	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAU	21	947-967	AUUUGCTGACAAACACCACGUCU	1317	945-967
AD-1634370	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGCU	98	955-975	AGCCACAUCUUUGCUGACAAACA	322	953-975
AD-1634371	UGUCAGCAAAGAUGUGGCCAU	1229	957-977	AUGGCCACAUCUUUGCUGACAAA	1318	955-977
AD-1634372	GCAAAGAUGUGGCCAAGCACU	1230	962-982	AGUGCUTGGCCACAUCUUUGCUG	1319	960-982
AD-1634373	CUGGAGACACCUUCAAUGCCU	106	1154-1174	AGGCAUTGAAGGUGUCUCCAGCU	1299	1152-1174
AD-1634374	UGGAGACACCUUCAAUGCCUU	107	1155-1175	AAGGCATUGAAGGUGUCUCCAGC	1320	1153-1175
AD-1634375	GGAGACACCUUCAAUGCCUCU	1231	1156-1176	AGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAG	1321	1154-1176
AD-1634376	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCU	1215	1160-1180	AGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCU	1322	1158-1180
AD-1634377	CUUCAAUGCCUCCGUCAUCUU	1232	1164-1184	AAGATGACGGAGGCAUUGAAGGU	1323	1162-1184
AD-1634378	UCAAUGCCUCCGUCAUCUUCU	223	1166-1186	AGAAGATGACGGAGGCAUUGAAG	1324	1164-1186
AD-1634379	AUGCCUCCGUCAUCUUCAGCU	1217	1169-1189	AGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUG	1302	1167-1189
AD-1634380	UGCCUCCGUCAUCUUCAGCCU	1233	1170-1190	AGGCTGAAGAUGACGGAGGCAUU	1325	1168-1190
AD-1634381	CCUCCGUCAUCUUCAGCCUCU	1234	1172-1192	AGAGGCTGAAGAUGACGGAGGCA	1326	1170-1192
AD-1634382	GAGGAGCGUGCAGGAAGCACU	1235	1200-1220	AGUGCUTCCUGCACGCUCCUCCC	1327	1198-1220
AD-1634383	AGGAGCGUGCAGGAAGCACUU	1236	1201-1221	AAGUGCTUCCUGCACGCUCCUCC	1328	1199-1221
AD-1634384	AGCGUGCAGGAAGCACUGAGU	1218	1204-1224	ACUCAGTGCUUCCUGCACGCUCC	1303	1202-1224
AD-1634385	CGUGCAGGAAGCACUGAGAUU	1237	1206-1226	AAUCTCAGUGCUUCCUGCACGCU	1329	1204-1226
AD-1634386	CUUCAAUGCCUCCGUCAUU	1238	1164-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGU	1330	1162-1182
AD-1634387	ACCUACAAUGCCUCCGUCAUU	1239	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGUAGGUGU	1331	1160-1182
AD-1634388	ACCAUCAAUGCCUCCGUCAUU	1240	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAUGGUGU	1332	1160-1182
AD-1634389	ACGUUCAAUGCCUCCGUCAUU	1241	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAACGUGU	1333	1160-1182
AD-1634390	ACAUUCAAUGCCUCCGUCAUU	1242	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAUGUGU	1334	1160-1182
AD-1634391	CUUCAAUGCCUCCGUCAUU	1238	1164-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGU	1330	1162-1182
AD-1634392	ACCUACAAUGCCUCCGUCAUU	1239	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGUAGGUGU	1331	1160-1182

ME1 396183651.1

[0979]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1634393	ACCAUCAAUGCCUCCGUCAUU	1240	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAUGGUGU	1332	1160-1182
AD-1634394	ACGUUCAAUGCCUCCGUCAUU	1241	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAACGUGU	1333	1160-1182
AD-1634395	ACAUUCAAUGCCUCCGUCAUU	1242	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAUGUGU	1334	1160-1182
AD-1634396	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGAACUG	1152	781-803
AD-1634397	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGAACUG	1152	781-803
AD-1634398	GUUCUAGUGGAUCCACAUUGU	1243	783-803	ACAATGTGGAUCCACUAGAACUG	1335	781-803
AD-1634399	GUUGAAGUGGAUCCACAUUGU	1244	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUCAACUG	1336	781-803
AD-1634400	GUUAAAGUGGAUCCACAUUGU	1245	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUUAACUG	1337	781-803
AD-1634401	GUACAAGUGGAUCCACAUUGU	1246	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGUACUG	1338	781-803
AD-1634402	AAGGUUGAUCUGACCUAGUUU	1247	766-786	AAACTAGGUCAGAUCAACCUUCU	1339	764-786
AD-1634403	AAGGUUGAUCUGACUCAGUUU	1248	766-786	AAACTGAGUCAGAUCAACCUUCU	1340	764-786
AD-1634404	AAGUUUGAUCUGACCUAGUUU	1249	766-786	AAACTAGGUCAGAUCAAACUUCU	1341	764-786
AD-1634405	AAUGUUGAUCUGACCUAGUUU	1250	766-786	AAACTAGGUCAGAUCAACAUUCU	1342	764-786
AD-1634406	AAGUUUGAUCUGACUCAGUUU	1251	766-786	AAACTGAGUCAGAUCAAACUUCU	1343	764-786
AD-1634407	AAUGUUGAUCUGACUCAGUUU	1252	766-786	AAACTGAGUCAGAUCAACAUUCU	1344	764-786
AD-1634408	UGGUUUUUGUCAGCAAAGAUU	1253	950-970	AAUCTUTGCUGACAAAAACCACG	1345	948-970
AD-1634409	UGGUCUUUGUCAGCAAAGAUU	1254	950-970	AAUCTUTGCUGACAAAGACCACG	1346	948-970
AD-1634410	UGGAGUUUGUCAGCAAAGAUU	1255	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACUCCACG	1347	948-970
AD-1634411	UGUUGUUUGUCAGCAAAGAUU	1256	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACAACACG	1348	948-970
AD-1634412	UGCUGUUUGUCAGCAAAGAUU	1257	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACAGCACG	1349	948-970
AD-1634413	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACACCACU	1350	948-970
AD-1634414	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACACCACG	1269	948-970
AD-1634415	CCUCAUGGAAGAGAAUCAGAU	1258	519-539	ATCUGATUCUCTUCCAUGAGGCU	1351	517-539
AD-1634416	CCUCUUGGAAGAGAAUCAGAU	1259	519-539	ATCUGATUCUCTUCCAAGAGGCU	1352	517-539
AD-1634417	CCUGAUGGAAGAGAAUCAGAU	1260	519-539	ATCUGATUCUCTUCCAUCAGGCU	1353	517-539
AD-1634418	CCUAAUGGAAGAGAAUCAGAU	1261	519-539	ATCUGATUCUCTUCCAUUAGGCU	1354	517-539
AD-1634419	CCACAUGGAAGAGAAUCAGAU	1262	519-539	ATCUGATUCUCTUCCAUGUGGCU	1355	517-539

ME1 396183 65v.1

[0860]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1634420	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAU	222	946-966	AUUGCUGACAAACACCACGUCUC	446	944-966
AD-1634421	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAU	222	946-966	AUUGCTGACAAACACCACGUCUC	1356	944-966
AD-1634422	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAU	222	946-966	AUUGCTGACAAACACCACGUCUC	1356	944-966
AD-1634423	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	20	949-969	AUCUTUGCUGACAAACACCACGU	1184	947-969
AD-1634424	GUGGUGUUUGUCAGUAAAGAU	1263	949-969	AUCUTUACUGACAAACACCACGU	1357	947-969
AD-1634425	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	20	949-969	AUCTUTGCUGACAAACACCACGU	1358	947-969
AD-1634426	GUGGAGUUUGUCAGUAAAGAU	1264	949-969	AUCUTUACUGACAAACUCCACGU	1359	947-969
AD-1634427	GUGCUGUUUGUCAGUAAAGAU	1265	949-969	AUCUTUACUGACAAACAGCACGU	1360	947-969
AD-1634428	GUGUUGUUUGUCAGUAAAGAU	1266	949-969	AUCUTUACUGACAAACAACACGU	1361	947-969
AD-1634429	GUCGUGUUUGUCAGUAAAGAU	1267	949-969	AUCUTUACUGACAAACACGACGU	1362	947-969
AD-1634430	GUUGUGUUUGUCAGUAAAGAU	1268	949-969	AUCUTUACUGACAAACACAACGU	1363	947-969
AD-1634431	GUGGAGUUUGUCAGUAAAGAU	1264	949-969	AUCTUTGCUGACAAACUCCACGU	1364	947-969
AD-1634432	GUGCUGUUUGUCAGUAAAGAU	1265	949-969	AUCTUTGCUGACAAACAGCACGU	1365	947-969
AD-1634433	GUGUUGUUUGUCAGUAAAGAU	1266	949-969	AUCTUTGCUGACAAACAACACGU	1366	947-969
AD-1634434	GUCGUGUUUGUCAGUAAAGAU	1267	949-969	AUCTUTGCUGACAAACACGACGU	1367	947-969
AD-1634435	GUUGUGUUUGUCAGUAAAGAU	1268	949-969	AUCTUTGCUGACAAACACAACGU	1368	947-969
AD-1634436	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGU	54	526-546	ACACAGGAUCUGCUUCUCUUCCU	1369	524-546
AD-1634437	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGU	54	526-546	ACACAGGAUCUGCUUCUCUUCCU	1369	524-546

[표 11] KHK dsRNA 의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290969	ascscuucAfaUfGfCfcuccgucauuL96	1370	asAfsugaCfggaggcaUfuGfaaggusgsu	780	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1423310	ususugagAfaGfGfUfugaucugacuL96	1153	asGfsucdAg(Agn)ucaaccUfuCfucaaasgsu	1154	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGACC	968

ME1 39618365v.1

공개특허 10-2023-0150844

[0981]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1423311	gsascgugGfuGfUfUfugucagcaauL96	670	asUfsugdCu(G2p)acaaacAfcCfacgucsusc	1155	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	1118
AD-1423312	usgscaggAfaGfCfAfcugagauucuL96	563	asGfsaadTc(Tgn)cagugcUfuCfcugcascsg	1156	CGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCG	1011
AD-1423317	csusuugaGfaAfGfGfuugaucugauL96	519	asUfscadGa(Tgn)caaccuUfcUfcaaagsusc	1161	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUGAC	967
AD-1423319	gsascuuuGfaGfAfAfgguugaucuuL96	518	asAfsgadTc(Agn)accuucUfcAfaagucsusg	1163	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUG	966
AD-1423323	csasaugcCfuCfCfGfucaucuucauL96	559	asUfsgadAg(Agn)ugacggAfgGfcauugsasa	1167	UUCAAUGCCUCCGUCAUCUUCAG	1007
AD-1423327	asasgguuGfaUfCfUfgaccaguuuL96	521	asAfsacdTg(G2p)gucagaUfcAfaccuuscsu	1171	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1423329	gsasagagAfaGfCfAfgauccuguguL96	502	asCfsacdAg(G2p)aucugcUfuCfucuucscsa	1173	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGC	950
AD-1423330	gsusguuuGfuCfAfGfcaaagauguuL96	543	asAfscadTc(Tgn)uugcugAfcAfaacacscsa	1174	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1423333	gsusggugUfuUfGfUfcagcaaagauL96	468	asUfscudTu(G2p)cugacaAfaCfaccacsgsu	1193	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1423334	cscscucauGfgAfAfGfagaagcagauL96	498	asUfscudGc(Tgn)ucucuuCfcAfugaggscsu	1177	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1423336	gsusucaaGfuGfGfAfuccacauuguL96	655	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfugaacsusg	1179	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1523180	cscsucauGfgAfAfGfagaagcagauL96	498	asUfscudGcdTucucuuCfcAfugaggscsu	1197	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1548743	usgsguguUfuGfUfCfagcaaagauuL96	541	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfcaccascsg	1482	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1612957	gscscucaugGfAfAfgagaagcaguL96	1371	asdCsugdCudTcucudTcCfaugaggcsusa	1483	UAGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGA	1619
AD-1612958	cscsucauggAfAfGfagaagcagauL96	1372	asdTscudGcdTucucdTuCfcaugaggscsu	1484	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1612963	usgsgaagagAfAfGfcagauccuguL96	1373	asdCsagdGadTcugcdTuCfucuuccasusg	1485	CAUGGAAGAGAAGCAGAUCCUGU	1620
AD-1612967	asgsagaagcAfGfAfuccugugcguL96	1374	asdCsgcdAcdAggaudCuGfcuucucususc	1486	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGU	1621
AD-1612969	asgsaagcagAfUfCfcugugcgugguL96	1375	asdCsacdGcdAcaggdAuCfugcuucuscsu	1487	AGAGAAGCAGAUCCUGUGCGUGG	1622

ME1 396183651.1

[0982]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1612970	gsasagcagaUfCfCfugugcgugguL96	1376	asdCscadCgdCacagdGaUfcugcuucsusc	1488	GAGAAGCAGAUCCUGUGCGUGGG	1623
AD-1613059	csasgacuuuGfAfGfaagguugauuL96	1377	asdAsucdAadCcuucdTcAfaagucugsusa	1489	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1613060	asgsacuuugAfGfAfagguugaucuL96	1378	asdGsaudCadAccuudCuCfaaagucusgsu	1490	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	965
AD-1613062	ascsuuugagAfAfGfguugaucuguL96	1379	asdCsagdAudCaaccdTuCfucaaaguscsu	1491	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCUGA	1109
AD-1613070	asasgguugaUfCfUfgacccaguuuL96	1380	asdAsacdTgdGgucadGaUfcaaccuuscsu	1492	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1613073	gsusugaucuGfAfCfccaguucaauL96	1381	asdTsugdAadCugggdTcAfgaucaacscsu	1493	AGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAG	970
AD-1613074	ususgaucugAfCfCfcaguucaaguL96	1382	asdCsuudGadAcuggdGuCfagaucaascsc	1494	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGU	971
AD-1613075	usgsaucugaCfCfCfaguucaaguuL96	1383	asdAscudTgdAacugdGgUfcagaucasasc	1495	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1613076	gsasucugacCfCfAfguucaaguguL96	1384	asdCsacdTudGaacudGgGfucagaucsasa	1496	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGG	973
AD-1613077	asuscugacCfAfGfuucaaguggL96	1385	asdCscadCudTgaacdTgGfgucagauscsa	1497	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUGGA	1624
AD-1613079	csusgacccaGfUfUfcaaguggauuL96	1386	asdAsucdCadCuugadAcUfgggucagsasu	1498	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUC	974
AD-1613088	ususcaagugGfAfUfccacauugauL96	1387	asdTscadAudGuggadTcCfacuugaascsu	1499	AGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAG	978
AD-1613089	uscsaaguggAfUfCfcacauugaguL96	1388	asdCsucdAadTguggdAuCfcacuugasasc	1500	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGG	979
AD-1613090	csasaguggaUfCfCfacauugagguL96	1389	asdCscudCadAugugdGaUfccacuugsasa	1501	UUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGG	980
AD-1613091	asasguggauCfCfAfcauugagggL96	1390	asdCscdTcdAaugudGgAfuccacuusgsa	1502	UCAAGUGGAUCCACAUUGAGGGC	1625
AD-1613094	usgsgauccaCfAfUfugagggccguL96	1391	asdCsggdCcdCucaadTgUfggauccascsu	1503	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGG	1626
AD-1613095	gsgsauccacAfUfUfgagggccggL96	1392	asdCscgdGcdCcucadAuGfuggauccsasc	1504	GUGGAUCCACAUUGAGGGCCGGA	1627
AD-1613237	gsusuuggcuAfCfGfgagacgugguL96	1393	asdCscadCgdTcuccdGuAfgccaaacsasg	1505	CUGUUUGGCUACGGAGACGUGGU	1628

ME1 39618365v.1

[0983]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1613238	usususggcuaCfGfGfagacgugguuL96	1394	asdAsccdAcdGucucdCgUfagccaaaascsa	1506	UGUUUGGCUACGGAGACGUGGUG	1629
AD-1613239	ususggcuacGfGfAfgacgugguguL96	1395	asdCsacdCadCgucudCcGfuagccaaasasc	1507	GUUUGGCUACGGAGACGUGGUGU	1630
AD-1613240	usgsgcuacgGfAfGfacgugguguuL96	1396	asdAscadCcdAcgucdTcCfguagccasasa	1508	UUUGGCUACGGAGACGUGGUGUU	1631
AD-1613241	gsgscuacggAfGfAfcgugguguuuL96	1397	asdAsacdAcdCacgudCuCfcguagccsasa	1509	UUGGCUACGGAGACGUGGUGUUU	1632
AD-1613242	gscsuacggaGfAfCfgugguguuuuL96	1398	asdAsaadCadCcacgdTcUfccguagcscsa	1510	UGGCUACGGAGACGUGGUGUUUG	1138
AD-1613243	csusacggagAfCfGfugguguuuguL96	1399	asdCsaadAcdAccacdGuCfuccguagcscsc	1511	GGCUACGGAGACGUGGUGUUUGU	985
AD-1613244	usascggagaCfGfUfgguguuuguuL96	1400	asdAscadAadCaccadCgUfcuccguasgsc	1512	GCUACGGAGACGUGGUGUUUGUC	986
AD-1613245	ascsggagacGfUfGfguguuugucuL96	1401	asdGsacdAadAcaccdAcGfucuccgusasg	1513	CUACGGAGACGUGGUGUUUGUCA	1128
AD-1613246	csgsgagacgUfGfGfuguuugucauL96	1402	asdTsgadCadAacacdCaCfgucuccgsusa	1514	UACGGAGACGUGGUGUUUGUCAG	987
AD-1613247	gsgsagacguGfGfUfguuugucaguL96	1403	asdCsugdAcdAaacadCcAfcgucuccsgsu	1515	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGC	988
AD-1613254	usgsguguuuGfUfCfagcaaagauuL96	1404	asdAsucdTudTgcugdAcAfaacaccascsg	1516	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1613255	gsgsuguuugUfCfAfgcaaagauguL96	1405	asdCsaudCudTugcudGaCfaaacaccsasc	1517	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGU	990
AD-1613256	gsusguuuguCfAfGfcaaagauguuL96	1406	asdAscadTcdTuugcdTgAfcaaacacscsa	1518	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1613257	usgsuuugucAfGfCfaaagauguguL96	1407	asdCsacdAudCuuugdCuGfacaaacascsc	1519	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGG	992
AD-1613258	gsusuugucaGfCfAfaagaugugguL96	1408	asdCscadCadTcuuudGcUfgacaaacsasc	1520	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGC	993
AD-1613259	ususugucagCfAfAfagauguggcuL96	1409	asdGscdAcdAucuudTgCfugacaaascsa	1521	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCC	994
AD-1613361	asgscuggagAfCfAfccuucaauguL96	1410	asdCsaudTgdAaggudGuCfuccagcuscsc	1522	GGAGCUGGAGACACCUUCAAUGC	1001
AD-1613362	gscsuggagaCfAfCfcuucaaugcuL96	1411	asdGscadTudGaaggdTgUfcuccagcsusc	1523	GAGCUGGAGACACCUUCAAUGCC	1633

[0984]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1613363	csusggagacAfCfCfuucaaugccuL96	1412	asdGsgcdAudTgaagdGuGfucuccagscsu	1524	AGCUGGAGACACCUUCAAUGCCU	1002
AD-1613369	ascsaccuucAfAfUfgccuccgucuL96	1413	asdGsacdGgdAggcadTuGfaagguguscsu	1525	AGACACCUUCAAUGCCUCCGUCA	1634
AD-1613370	csasccuucaAfUfGfccuccgucauL96	1414	asdTsgadCgdGaggcdAuUfgaaggugsusc	1526	GACACCUUCAAUGCCUCCGUCAU	1635
AD-1613371	ascscuucaaUfGfCfcuccgucauuL96	1415	asdAsugdAcdGgaggdCaUfugaaggusgsu	1527	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1613374	ususcaaugcCfUfCfcgucaucuuuL96	1416	asdAsagdAudGacggdAgGfcauugaasgsg	1528	CCUUCAAUGCCUCCGUCAUCUUC	1006
AD-1613377	asasugccucCfGfUfcaucuucaguL96	1417	asdCsugdAadGaugadCgGfaggcauusgsa	1529	UCAAUGCCUCCGUCAUCUUCAGC	1008
AD-1613378	asusgccuccGfUfCfaucuucagcuL96	1418	asdGscudGadAgaugdAcGfgaggcaususg	1530	CAAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCC	1636
AD-1613395	asgscgugcaGfGfAfagcacugaguL96	1419	asdCsucdAgdTgcuudCcUfgcacgcuscsc	1531	GGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGA	1637
AD-1613400	gscsaggaagCfAfCfugagauucguL96	1420	asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcsasc	1532	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	1012
AD-1613401	csasggaagcAfCfUfgagauucgguL96	1421	asdCscgdAadTcucadGuGfcuuccugscsa	1533	UGCAGGAAGCACUGAGAUUCGGG	1638
AD-1634353	usasgccuCfaUfGfGfaagagaagcuL96	1422	asGfscudTc(Tgn)cuuccaUfgAfggcuascsu	1534	AGUAGCCUCAUGGAAGAGAAGCA	1639
AD-1634354	gscscucaUfgGfAfAfgagaagcaguL96	1423	asCfsugdCu(Tgn)cucuucCfaUfgaggcsusa	1535	UAGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGA	1619
AD-1634355	csasuggaAfgAfGfAfagcagauccuL96	1424	asGfsgadTc(Tgn)gcuucuCfuUfccaugsasg	1536	CUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCU	1640
AD-1634356	gsgsaagaGfaAfGfCfagauccuguuL96	501	asAfscadGg(Agn)ucugcuUfcUfcuuccsasu	1537	AUGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUG	949
AD-1634357	asgsagaaGfcAfGfAfuccugugcguL96	1425	asCfsgcdAc(Agn)ggaucuGfcUfucucususc	1538	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGU	1621
AD-1634358	asgsacuuUfgAfGfAfagguugaucuL96	517	asGfsaudCa(Agn)ccuucuCfaAfagucusgsu	1539	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	965
AD-1634359	usgsagaaGfgUfUfGfaucugacccuL96	1426	asGfsggdTc(Agn)gaucaaCfcUfucucasasa	1540	UUUGAGAAGGUUGAUCUGACCCA	1641
AD-1634360	asgsaaggUfuGfAfUfcugacccaguL96	1427	asCfsugdGg(Tgn)cagaucAfaCfcuucuscsa	1541	UGAGAAGGUUGAUCUGACCCAGU	1642

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1634361	gsgsuugaUfcUfGfAfcccaguucauL96	687	asUfsgadAc(Tgn)gggucaGfaUfcaaccsusu	1542	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAA	1135
AD-1634362	usgsaucuGfaCfCfCfaguucaaguuL96	524	asAfscudTg(Agn)acugggUfcAfgaucasasc	1543	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1634363	uscsugacCfcAfGfUfUfucaaguggauL96	1428	asUfsccdAc(Tgn)ugaacuGfgGfucagasusc	1544	GAUCUGACCCAGUUCAAGUGGAU	1643
AD-1634364	usgsacccAfgUfUfCfaaguggaucuL96	1429	asGfsaudCc(Agn)cuugaaCfuGfggucasgsa	1545	UCUGACCCAGUUCAAGUGGAUCC	1644
AD-1634365	cscscaguUfcAfAfGfuggauccacuL96	1430	asGfsugdGa(Tgn)ccacuuGfaAfcugggsusc	1546	GACCCAGUUCAAGUGGAUCCACA	1645
AD-1634366	cscsaguuCfaAfGfUfggauccacauL96	528	asUfsgudGg(Agn)uccacuUfgAfacuggsgsu	1547	ACCCAGUUCAAGUGGAUCCACAU	976
AD-1634367	gsusggauCfcAfCfAfuugagggccuL96	1431	asGfsgcdCc(Tgn)caauguGfgAfuccacsusu	1548	AAGUGGAUCCACAUUGAGGGCCG	1646
AD-1634368	asgsacguGfgUfGfUfuugucagcauL96	1432	asUfsgcdTg(Agn)caaacaCfcAfcgucuscsc	1549	GGAGACGUGGUGUUUGUCAGCAA	1647
AD-1634369	ascsguggUfgUfUfUfgucagcaaauL96	469	asUfsuudGc(Tgn)gacaaaCfaCfcacgucsusu	1550	AGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAG	917
AD-1634370	ususugucAfgCfAfAfagauguggcuL96	546	asGfsccdAc(Agn)ucuuugCfuGfacaaascsa	1551	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCC	994
AD-1634371	usgsucagCfaAfAfGfauguggccauL96	1433	asUfsggdCc(Agn)caucuuUfgCfugacasasa	1552	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAA	1648
AD-1634372	gscsaaagAfuGfUfGfgccaagcacuL96	1434	asGfsugdCu(Tgn)ggccacAfuCfuuugcsusg	1553	CAGCAAAGAUGUGGCCAAGCACU	1649
AD-1634373	csusggagAfcAfCfCfuucaaugccuL96	554	asGfsgcdAu(Tgn)gaagguGfuCfuccagscsu	1554	AGCUGGAGACACCUUCAAUGCCU	1002
AD-1634374	usgsgagaCfaCfCfUfucaaugccuuL96	555	asAfsggdCa(Tgn)ugaaggUfgUfcuccasgsc	1555	GCUGGAGACACCUUCAAUGCCUC	1003
AD-1634375	gsgsagacAfcCfUfUfcaaugccucuL96	1435	asGfsagdGc(Agn)uugaagGfuGfucccsasg	1556	CUGGAGACACCUUCAAUGCCUCC	1650
AD-1634376	ascsacccUfcAfAfUfgccucccgucuL96	1436	asGfsacdGg(Agn)ggcauuGfaAfgggucscsu	1557	AGACACCUUCAAUGCCUCCCGUCA	1634
AD-1634377	csusucaaUfgCfCfUfccgucaucuuL96	1437	asAfsgadTg(Agn)cgggaggCfaUfugaagsgsu	1558	ACCUUCAAUGCCUCCCGUCAUCUU	1651
AD-1634378	uscsaaugCfcUfCfCfgucaucuucuL96	671	asGfsaadGa(Tgn)gacggaGfgCfauugasasg	1559	CUUCAAUGCCUCCCGUCAUCUUCA	1119

[0985]

ME1 396183651.1

[0986]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1634379	asusgccuCfcGfUfCfaucuucagcuL96	1438	asGfscudGa(Agn)gaugacGfgAfggcaususg	1560	CAAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCC	1636
AD-1634380	usgsccucCfgUfCfAfucuucagccuL96	1439	asGfsgcdTg(Agn)agaugaCfgGfaggcasusu	1561	AAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCU	1662
AD-1634381	cscsucogUfcAfUfCfuucagccucuL96	1440	asGfsagdGc(Tgn)gaagauGfaCfggaggscsa	1562	UGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCU	1653
AD-1634382	gsasggagCfgUfGfCfaggaagcacuL96	1441	asGfsugdCu(Tgn)ccugcaCfgCfuccucscsc	1563	GGGAGGAGCGUGCAGGAAGCACU	1654
AD-1634383	asgsgagcGfuGfCfAfggaagcacuuL96	1442	asAfsgudGc(Tgn)uccugcAfcGfcuccuscsc	1564	GGAGGAGCGUGCAGGAAGCACUG	1655
AD-1634384	asgscgugCfaGfGfAfagcacugaguL96	1443	asCfsucdAg(Tgn)gcuuccUfgCfacgcuscsc	1565	GGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGA	1637
AD-1634385	csgsugcaGfgAfAfGfcacugagauuL96	1444	asAfsucdTc(Agn)gugcuuCfcUfgcacgscsu	1566	AGCGUGCAGGAAGCACUGAGAUU	1656
AD-1634386	csusucaaUfGfCfcuccgucauuL96	1445	asdAsugdAcdGgaggdCaUfugaagsgsu	1567	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1657
AD-1634387	ascscuacaaUfGfCfcuccgucauuL96	1446	asdAsugdAcdGgaggdCaUfuguaggusgsu	1568	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634388	ascscaucaaUfGfCfcuccgucauuL96	1447	asdAsugdAcdGgaggdCaUfugauggusgsu	1569	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634389	ascsguucaaUfGfCfcuccgucauuL96	1448	asdAsugdAcdGgaggdCaUfugaacgusgsu	1570	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634390	ascsauucaaUfGfCfcuccgucauuL96	1449	asdAsugdAcdGgaggdCaUfugaaugusgsu	1571	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634391	csusucAfaUfGfCfcuccgucauuL96	1450	asAfsugaCfggaggcaUfuGfaagsgsu	1572	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1657
AD-1634392	ascscuacAfaUfGfCfcuccgucauuL96	1451	asAfsugaCfggaggcaUfuGfuaggusgsu	1573	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634393	ascscaucAfaUfGfCfcuccgucauuL96	1452	asAfsugaCfggaggcaUfuGfauggusgsu	1574	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634394	ascsguucAfaUfGfCfcuccgucauuL96	1453	asAfsugaCfggaggcaUfuGfaacgusgsu	1575	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634395	ascsauucAfaUfGfCfcuccgucauuL96	1454	asAfsugaCfggaggcaUfuGfaaugusgsu	1576	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1634396	gsusucaaguGfGfAfuccacauuguL96	1455	asdCsaadTg(Tgn)ggaudCcAfcuugaacsusg	1577	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103

[0987]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1634397	gsusucaaguGfuGfuGfAfuccacauugu L96	1455	asdCsaadTg(Tgn)ggaudCcAfcUfugaacsusg	1578	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1634398	gsusucuaGfuGfGfAfuccacauugu L96	1456	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfagaacsusg	1579	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1634399	gsusugaaGfuGfGfAfuccacauugu L96	1457	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfucaacsusg	1580	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1634400	gsusuaaaGfuGfGfAfuccacauugu L96	1458	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfuuaacsusg	1581	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1634401	gsusacaaGfuGfGfAfuccacauugu L96	1459	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfuguacsusg	1582	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1634402	asasgguugaUfcUfUfgaccuaguuu L96	1460	asdAsacdTadGgucadGaUfcaaccuuscsu	1583	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1634403	asasgguugaUfcUfUfgacucaguuu L96	1461	asdAsacdTgdAgucadGaUfcaaccuuscsu	1584	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1634404	asasguuugaUfcUfUfgaccuaguuu L96	1462	asdAsacdTadGgucadGaUfcaaacuuscsu	1585	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1634405	asasguuugaUfcUfUfgaccuaguuu L96	1463	asdAsacdTadGgucadGaUfcaacauuscsu	1586	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1634406	asasguuugaUfcUfUfgacucaguuu L96	1464	asdAsacdTgdAgucadGaUfcaaacuuscsu	1587	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1634407	asasguuugaUfcUfUfgacucaguuu L96	1465	asdAsacdTgdAgucadGaUfcaacauuscsu	1588	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUC	969
AD-1634408	usgsguuuUfuGfUfCfagcaaagauu L96	1466	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfaaccascsg	1589	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1634409	usgsgucuUfuGfUfCfagcaaagauu L96	1467	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfgaccascsg	1590	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1634410	usgsgaguUfuGfUfCfagcaaagauu L96	1468	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfucccascsg	1591	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1634411	usgsguuuUfuGfUfCfagcaaagauu L96	1469	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfcaacascsg	1592	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1634412	usgscuguUfuGfUfCfagcaaagauu L96	1470	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfcagcascsg	1593	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1634413	usgsguguUfuGfUfCfagcaaagauu L96	541	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfcaccascsu	1594	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1634414	usgsguguuuGfUfCfagcaaagauu L96	1404	asdAsucdTu(Tgn)gcugdAcAfaAfcaccascsg	1595	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989

ME1 396183651.1

[8860]

듀플렉스 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1634415	cscsucauggAfAfGfagaaucagauL96	1471	asdTscudGadTucucdTuCfcaugaggscsu	1596	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1634416	cscsucuuggAfAfGfagaaucagauL96	1472	asdTscudGadTucucdTuCfcaagaggscsu	1597	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1634417	cscsugauggAfAfGfagaaucagauL96	1473	asdTscudGadTucucdTuCfcaucaggscsu	1598	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1634418	cscsuaauggAfAfGfagaaucagauL96	1474	asdTscudGadTucucdTuCfcauuaggscsu	1599	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1634419	cscsacauggAfAfGfagaaucagauL96	1475	asdTscudGadTucucdTuCfcauguggscsu	1600	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAU	946
AD-1634420	gsascgugGfuGfUfUfugucagcaauL96	670	asUfsugdCudGacaaacAfcCfacgucsusc	1601	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	1118
AD-1634421	gsascgugGfuGfUfUfugucagcaauL96	670	asUfsudGc(Tgn)gacaaacAfcCfacgucsusc	1602	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	1118
AD-1634422	gsascgugGfuGfUfUfugucagcaauL96	670	asUfsugcdTg(Agn)caaacAfcCfacgucsusc	1603	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAA	1118
AD-1634423	gsusggugUfuUfGfUfcagcaaagauL96	468	asUfscudTudGcugacaAfaCfaccacsgsu	1604	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634424	gsusggugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1476	asUfscudTudAcugacaAfaCfaccacsgsu	1605	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634425	gsusggugUfuUfGfUfcagcaaagauL96	468	asUfscdTu(Tgn)gcugacaAfaCfaccacsgsu	1606	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634426	gsusggagUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1477	asUfscudTudAcugacaAfaCfuccacsgsu	1607	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634427	gsusgcugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1478	asUfscudTudAcugacaAfaCfagcacsgsu	1608	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634428	gsusguugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1479	asUfscudTudAcugacaAfaCfaacacsgsu	1609	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634429	gsuscgugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1480	asUfscudTudAcugacaAfaCfacgacsgsu	1610	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634430	gsusugugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1481	asUfscudTudAcugacaAfaCfacaacsgsu	1611	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634431	gsusggagUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1477	asUfscdTu(Tgn)gcugacaAfaCfuccacsgsu	1612	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634432	gsusgcugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1478	asUfscdTu(Tgn)gcugacaAfaCfagcacsgsu	1613	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916

듀플렉스명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열번호	mRNA 표적 서열	서열번호
AD-1634433	gsusguugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1479	asUfscdTu(Tgn)gcugacaAfaCfaacacsgsu	1614	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634434	gsuscgugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1480	asUfscdTu(Tgn)gcugacaAfaCfacgacsgsu	1615	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634435	gsusugugUfuUfGfUfcaguaaagauL96	1481	asUfscdTu(Tgn)gcugacaAfaCfacaacsgsu	1616	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAU	916
AD-1634436	gsasagagAfaGfCfAfgauccuguguL96	502	asdCsacdAgdGaucudGcUfucucuucscsu	1617	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGC	950
AD-1634437	gsasagagAfaGfCfAfgauccuguguL96	502	asCfsacadGg(Agn)ucugcUfuCfucuucscsu	1618	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGC	950

MEI 396183655v.1

[0989]

[0990] **실시예 5. 추가 dsRNA 듀플렉스의 설계, 합성 및 시험관 내 스크리닝**

[0991] *시험관 내* 분석에 기초하여, 구조-활성 관계(SAR) 분석을 수행하였다. 특히, 추가적인 듀플렉스를 설계, 합성 및 분석하였다.

[0992] siRNA를 전술한 방법을 사용하여 설계, 합성하고, 제조하였다. 이들 siRNA를 이요한 Hep3B 및 PCH 세포에서의 *시험관 내* 스크리닝 검정을 전술한 것과 같이 수행하였다.

[0993] 미변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 12에 나타나 있다. 변형 KHK 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 13에 나타나 있다.

[0994] 형질감염을 위해, 트립신화(trypsinization)에 의해 플레이트로부터 방출되기 전에, 세포(ATCC, Manassas, VA)가 10% FBS(ATCC)로 보충된 Eagle의 최소 필수 배지(Gibco)에서 5% CO_2의 대기인 37° C에서 거의 합류점까지 성장되었다. 형질감염이 웰당 7.5 ml의 Opti-MEM과 0.1 ml의 리포펙타민 RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA.

cat # 13778-150)를 384-웰 플레이트 내 개별 웰에 각각의 siRNA 듀플렉스의 2.5 ml에 첨가함으로써 수행되었다. 혼합물은 이어서 15분 동안 실온에서 항온처리되었다. 이어서, 약 1.5 x10^4 세포를 함유하는 무항생제의 40ml의 완전 성장 배지를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포는 RNA 정제 전에 24시간 동안 항온처리되었다. 단일 투여량 실험이 10, 1 및 0.1nM의 최종 듀플렉스 농도로 수행되었다.

[0995] 총 RNA 단리가 DYNABEADS를 사용하여 수행되었다. 간략하게, 세포는 웰당 3μL의 비드를 함유하는 10ml의 용해/결합 완충액에서 용해되었고 정전기 진탕기 상에서 10분 동안 혼합되었다. 자기 플레이트 지지체를 사용하여, 세척 단계가 Biotek EL406 상에서 자동화되었다. 비드는 (3mL에서)완충액 A에서 1회, 완충액 B에서 1회, 및 완충액 E에서 2회 세척되고, 그 사이에 흡입 단계를 두었다. 최종 흡입 후, 하기에서 기술되는 것과 같이, 완료 12mL RT 혼합물이 각각의 웰에 첨가되었다.

[0996] cDNA 합성을 위해, 반응당 1.5μl 10X 완충액, 0.6ml 10X dNTP, 1.5ml 무작위 프라이머, 0.75ml 역전사 효소, 0.75ml RNase 억제제 및 9.9ml의 H_2O의 마스터 혼합물이 웰당 첨가되었다. 플레이트를 밀봉하고, 정전기 진탕기 상에서 10분 동안 교반된 다음, 37° C에서 2시간 동안 항온처리되었다. 그 후, 플레이트를 80° C에서 8분 동안 교반하였다.

[0997] RT-qPCR이 전술한 것과 같이 수행되었고, 상대 배수 변화가 전술한 것과 같이 계산되었다. Hep3B 세포에서의 표 12 및 13에 열거된 dsRNA 제제의 형질감염 검정 결과를 표 14에 나타냈다. 일차 시노몰구스 간세포(PCH)에서의 표 12 및 13에 열거된 dsRNA 제제의 형질감염 검정 결과를 표 15에 나타냈다.

[0998] 이중-Glo® 루시퍼라제 검정을 위해, 트립신화(trypsinization)에 의해 플레이트로부터 방출되기 전에, 세포(ATCC, Manassas, VA)가 10% FBS(ATCC)로 보충된 Eagle의 최소 필수 배지(Gibco)에서 5% CO2의 대기인 37° C에서 거의 합류점까지 성장되었다. 이중-Glo® 루시퍼라제 작제물을 인간 KHK 게놈 서열을 함유하는 psiCHECK2 플라스미드에서 생성하였다. siRNA(표 12 및 13)를 이용하여, 각각의 이중-루시퍼라제 플라스미드를 리포펙타민 2000(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 11668-019)을 사용해 대략 2x10^4개의 세포로 공동형질감염시켰다. 96 웰 플레이트의 각 웰에 대해, 0.5μl의 리포펙타민을 14.8μl의 Opti-MEM 중의 100ng의 플라스미드 벡터 및 단일 siRNA(표 12 및 13)에 첨가하고, 실온에서 15분 동안 복합체를 만들었다. 그런 다음, 혼합물을 세포에 첨가하고, 80μl의 신선한 완료 배지에서 재현탁시켰다. 세포를 24시간 동안 항온처리한 후 루시퍼라제를 측정하였다. 단일 투여량 실험이 10, 1 및 0.1nM의 최종 듀플렉스 농도로 수행되었다.

[0999] siRNA의 형질감염 48시간 후에 반딧불이(형질감염 대조군) 및 Rinella(KHK 표적 서열에 융합됨) 루시퍼라제를 측정하였다. 먼저, 세포로부터 배지를 제거하였다. 그런 다음, 각각의 웰에 배양 배지 부피와 동일한 75μl의 이중-Glo® 루시퍼라제 시약을 첨가함으로써 반딧불이 루시퍼라제 활성을 측정하고 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 항온처리한 후, Spectramax(Molecular Devices) 상에서 발광(500nm)을 측정하여 반딧불이 루시퍼라제 신호를 검출하였다. 75μl의 실온의 이중-Glo® Stop&Glo® 시약을 각 웰에 첨가함으로써 레닐라 루시퍼라제 활성을 측정하고, 플레이트를 10~15분 동안 항온처리한 후, 발광을 다시 측정하여 레닐라 루시퍼라제 신호를 결정하였다. 이중-Glo® Stop&Glo® 시약은, 반딧불이 루시퍼라제 신호를 켄칭하고, 레닐라 루시퍼라아제 반응에 대한 발광을 지속시킨다. siRNA 활성은 각 웰 내의 반딧불이(대조군) 신호에 대한 레닐라(KHK) 신호를 정규화함으로써 결정되었다. 그런 다음, siRNA 활성의 크기를 동일한 벡터로 형질감염되었지만 siRNA로 처리되지 않았거나 비표적 siRNA로 처리된 세포에 대해 상대적으로 평가되었다. 모든 형질감염은 4회 수행되었다.

[1000] 표 16은 표 12 및 13에 표시된 제제로 형질감염된 세포에서의 단일 투여량 스크리닝의 이중-Glo® 루시퍼라제 검정 결과를 보여준다.

[1001]

[표 12] KHK dsRNA 의 미변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290507.2	UUCUUCAUCUGUCAAAUGGAU	1658	2200-2220	AUCCAUUUGACAGAUGAAGAAAU	415	2198-2220
AD-1290509.2	GAUUAAAAUCUGCCAUUUAAU	167	2130-2150	AUUAAAUGGCAGAUUUUAAUCCA	391	2128-2150
AD-1290510.2	AAUUUCUUCAUCUGUCAAAUU	183	2197-2217	AAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGA	407	2195-2217
AD-1290514.2	CAAUUUCUUCAUCUGUCAAAU	182	2196-2216	AUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAG	406	2194-2216
AD-1290515.2	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGU	158	2073-2093	ACUCUUUACAUUAUAAGGCCUUA	382	2071-2093
AD-1290516.2	GGAUUAAAAUCUGCCAUUUAU	192	2129-2149	AUAAAUGGCAGAUUUUAAUCCAG	416	2127-2149
AD-1290522.2	UCUGGAACACAUAUUGGAAUU	149	2025-2045	AAUUCCAAUAUGUGUUCCAGAUC	373	2023-2045
AD-1290523.2	GCCUCAAUUUCUUCAUCUGUU	181	2192-2212	AACAGAUGAAGAAAUUGAGGCAG	405	2190-2212
AD-1290524.2	AUUUCUUCAUCUGUCAAAUGU	184	2198-2218	ACAUUUGACAGAUGAAGAAAUUG	408	2196-2218
AD-1290527.2	UGGAUUAAAAUCUGCCAUUUU	193	2128-2148	AAAAUGGCAGAUUUUAAUCCAGG	417	2126-2148
AD-1290528.2	CUGGAACACAUAUUGGAAUUU	150	2026-2046	AAAUUCCAAUAUGUGUUCCAGAU	374	2024-2046
AD-1290531.2	CUGCCUCAAUUUCUUCAUCUU	179	2190-2210	AAGAUGAAGAAAUUGAGGCAGAU	403	2188-2210
AD-1290533.2	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCU	169	2135-2155	AGCUAAUUAAAUGGCAGAUUUUA	393	2133-2155
AD-1290535.2	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUU	170	2136-2156	AAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUUU	394	2134-2156
AD-1290539.5	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	755-775	AAUCAACCUUCUCAAAGUCUGUA	292	753-775
AD-1290542.2	UCAAUUUCUUCAUCUGUCAAU	194	2195-2215	AUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGG	418	2193-2215
AD-1290543.2	UGGAACACAUAUUGGAAUUGU	151	2027-2047	ACAAUUCCAAUAUGUGUUCCAGA	375	2025-2047
AD-1290551.2	CUGGAUUAAAAUCUGCCAUUU	166	2127-2147	AAAUGGCAGAUUUUAAUCCAGGU	390	2125-2147
AD-1290552.2	UUUCUUCAUCUGUCAAAUGGU	195	2199-2219	ACCAUUUGACAGAUGAAGAAAUU	419	2197-2219
AD-1290554.2	AUAAUGUAAAGGGCUUUAGAU	162	2096-2116	AUCUAAAGCCCUUUACAUUAUAU	386	2094-2116
AD-1290555.2	AUAUAAUGUAAAGGGCUUUAU	161	2094-2114	AUAAAGCCCUUUACAUUAUAUGC	385	2092-2114
AD-1290556.2	GCCUUAUAAUGUAAAGAGCAU	159	2075-2095	AUGCUCUUUACAUUAUAAGGCCU	383	2073-2095
AD-1290557.2	GGCCUUAUAAUGUAAAGAGCU	196	2074-2094	AGCUCUUUACAUUAUAAGGCCUU	420	2072-2094
AD-1290558.2	UAUAAUGUAAAGGGCUUUAGU	197	2095-2115	ACUAAAGCCCUUUACAUUAUAUG	421	2093-2115
AD-1290563.2	GUAAGGCCUUAUAAUGUAAAU	156	2070-2090	AUUUACAUUAUAAGGCCUUACCC	380	2068-2090
AD-1290564.2	CCUCAAUUUCUUCAUCUGUCU	199	2193-2213	AGACAGAUGAAGAAAUUGAGGCA	423	2191-2213

ME1 39618365v.1

[1002]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290565.2	CUCAAUUUCUUCAUCUGUCAU	200	2194-2214	AUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGC	424	2192-2214
AD-1290570.2	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAU	157	2072-2092	AUCUUUACAUUAUAAGGCCUUAC	381	2070-2092
AD-1290573.2	AUCUGCCUCAAUUUCUUCAUU	177	2188-2208	AAUGAAGAAAUUGAGGCAGAUUG	401	2186-2208
AD-1290574.2	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGU	201	2071-2091	ACUUUACAUUAUAAGGCCUUACC	425	2069-2091
AD-1290584.2	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	952-972	AACAUCUUUGCUGACAAACACCA	319	950-972
AD-1290589.2	GGAACACAUAUUGGAAUUGGU	152	2028-2048	ACCAAUUCCAAUAUGUGUUCCAG	376	2026-2048
AD-1290592.2	CAUAUAAUGUAAAGGGCUUUU	202	2093-2113	AAAAGCCCUUUACAUUAUAUGCU	426	2091-2113
AD-1290597.2	AUUAAAAUCUGCCAUUUAAUU	168	2131-2151	AAUUAAAUGGCAGAUUUUAAUCC	392	2129-2151
AD-1290599.7	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCUUUGCUGACAAACACCACG	317	948-970
AD-1290600.2	GCUUGGCUACAGAAUUAUUGU	190	2229-2249	ACAAUAAUUCUGUAGCCAAGCAG	414	2227-2249
AD-1290602.2	UGCCUCAAUUUCUUCAUCUGU	180	2191-2211	ACAGAUGAAGAAAUUGAGGCAGA	404	2189-2211
AD-1290604.2	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGU	171	2137-2157	ACAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUU	395	2135-2157
AD-1290605.2	AAUCUGCCUCAAUUUCUUCAU	176	2187-2207	AUGAAGAAAUUGAGGCAGAUUGC	400	2185-2207
AD-1290609.2	UGCCAUUUAAUUAGCUGCAUU	203	2140-2160	AAUGCAGCUAAUUAAAUUGGCAGA	427	2138-2160
AD-1290611.3	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	69	756-776	AGAUCAACCUUCUCAAAGUCUGU	293	754-776
AD-1290612.2	AUCUGGAACACAUAUUGGAAU	148	2024-2044	AUUCCAAUAUGUGUUCCAGAUCG	372	2022-2044
AD-1290615.2	UCUGCCUCAAUUUCUUCAUCU	178	2189-2209	AGAUGAAGAAAUUGAGGCAGAUU	402	2187-2209
AD-1290618.2	AAUGUAAAGGGCUUUAGAGUU	164	2098-2118	AACUCUAAAGCCCUUUACAUUAU	388	2096-2118
AD-1290624.2	AUUAUUGUGAGGAUAAAAUCU	204	2242-2262	AGAUUUUAUCCUCACAAUAAUUC	428	2240-2262
AD-1290626.2	GGUAAGGCCUUAUAAUGUAAU	205	2069-2089	AUUACAUUAUAAGGCCUUACCCA	429	2067-2089
AD-1290633.2	CUGCCAUUUAAUUAGCUGCAU	172	2139-2159	AUGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAU	396	2137-2159
AD-1290635.2	UUCUGCUUGGCUACAGAAUUU	206	2225-2245	AAAUUCUGUAGCCAAGCAGAAUU	430	2223-2245
AD-1290639.2	UAAUGUAAAGGGCUUUAGAGU	163	2097-2117	ACUCUAAAGCCCUUUACAUUAUA	387	2095-2117
AD-1290643.2	UGCUUGGCUACAGAAUUAUUU	189	2228-2248	AAAUAAUUCUGUAGCCAAGCAGA	413	2226-2248
AD-1290650.2	CGCAAUCUGCCUCAAUUUCUU	174	2184-2204	AAGAAAUUGAGGCAGAUUGCGUU	398	2182-2204
AD-1290651.2	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAAUGUGGAUCCACUUGAACUG	431	781-803
AD-1290654.2	GGGUAAGGCCUUAUAAUGUAU	208	2068-2088	AUACAUUAUAAGGCCUUACCCAC	432	2066-2088

ME1 396183651v.1

[1003]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290655.2	GAUCUGGAACACAUAUUGGAU	209	2023-2043	AUCCAAUAUGUGUUCCAGAUCGG	433	2021-2043
AD-1290659.2	CAAUCUGCCUCAAUUUCUUCU	211	2186-2206	AGAAGAAAUUGAGGCAGAUUGCG	435	2184-2206
AD-1290660.2	CCUGGAUUAAAAUCUGCCAUU	165	2126-2146	AAUGGCAGAUUUUAAUCCAGGUC	389	2124-2146
AD-1290661.2	GCAUAUAAUGUAAAGGGCUUU	160	2092-2112	AAAGCCCUUUACAUUAUAUGCUC	384	2090-2112
AD-1290666.2	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGU	213	758-778	ACAGAUCAACCUUCUCAAAGUCU	437	756-778
AD-1290670.2	UCCGAUCUGGAACACAUAUUU	146	2020-2040	AAAUAUGUGUUCCAGAUCGGACC	370	2018-2040
AD-1290672.2	GCAAUCUGCCUCAAUUUCUUU	175	2185-2205	AAAGAAAUUGAGGCAGAUUGCGU	399	2183-2205
AD-1290681.2	UGGGUAAGGCCUUAUAAUGUU	215	2067-2087	AACAUUAUAAGGCCUUACCCACC	439	2065-2087
AD-1290684.2	CGAUCUGGAACACAUAUUGGU	217	2022-2042	ACCAAUAUGUGUUCCAGAUCGGA	441	2020-2042
AD-1290687.2	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUU	188	2227-2247	AAUAAUUCUGUAGCCAAGCAGAA	412	2225-2247
AD-1290702.2	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCU	218	2138-2158	AGCAGCUAAUUAAAUGGCAGAUU	442	2136-2158
AD-1290712.2	CCGAUCUGGAACACAUAUUGU	147	2021-2041	ACAAUAUGUGUUCCAGAUCGGAC	371	2019-2041
AD-1290719.2	AUUCUGCUUGGCUACAGAAUU	186	2224-2244	AAUUCUGUAGCCAAGCAGAAUUG	410	2222-2244
AD-1290722.2	UCUGCUUGGCUACAGAAUUAU	187	2226-2246	AUAAUUCUGUAGCCAAGCAGAAU	411	2224-2246
AD-1290741.2	ACGCAAUCUGCCUCAAUUUCU	173	2183-2203	AGAAAUUGAGGCAGAUUGCGUUA	397	2181-2203
AD-1290742.2	GUGGGUAAGGCCUUAUAAUGU	155	2066-2086	ACAUUAUAAGGCCUUACCCACCC	379	2064-2086
AD-1290747.2	GGAGCCCACCUUGGAAUUAAU	138	1941-1961	AUUAAUUCCAAGGUGGGCUCCAA	362	1939-1961
AD-1290750.2	CCCAGUGAACCUGCCAAAGAU	221	1706-1726	AUCUUUGGCAGGUUCACUGGGUG	445	1704-1726
AD-1290755.2	GGUGGGUAAGGCCUUAUAAUU	154	2065-2085	AAUUAUAAGGCCUUACCCACCCU	378	2063-2085
AD-1290763.2	GUCCGAUCUGGAACACAUAUU	145	2019-2039	AAUAUGUGUUCCAGAUCGGACCU	369	2017-2039
AD-1290764.2	GGUCCGAUCUGGAACACAUAU	144	2018-2038	AUAUGUGUUCCAGAUCGGACCUC	368	2016-2038
AD-1290796.2	UUGGAGCCCACCUUGGAAUUU	225	1939-1959	AAAUUCCAAGGUGGGCUCCAAGG	449	1937-1959
AD-1290800.2	GGGUGGGUAAGGCCUUAUAAU	153	2064-2084	AUUAUAAGGCCUUACCCACCCUA	377	2062-2084
AD-1290805.2	UGGAGCCCACCUUGGAAUUAU	227	1940-1960	AUAAUUCCAAGGUGGGCUCCAAG	451	1938-1960
AD-1290836.2	AAUUCUGCUUGGCUACAGAAU	185	2223-2243	AUUCUGUAGCCAAGCAGAAUUGG	409	2221-2243
AD-1290837.5	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	771-791	AACUUGAACUGGGUCAGAUCAAC	300	769-791
AD-1290841.2	AUUCCCACAGCUCAGAAGCUU	136	1767-1787	AAGCUUCUGAGCUGUGGGAAUAG	360	1765-1787

ME1 39618365v.1

[1004]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1290842.2	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGU	139	1942-1962	ACUUAAUUCCAAGGUGGGCUCCA	363	1940-1962
AD-1290857.2	UGCCCACCAGCCUGUGAUUUU	229	1852-1872	AAAAUCACAGGCUGGUGGGCAGG	453	1850-1872
AD-1290865.2	CUGCGUUGUGCAGACUCUAUU	130	1749-1769	AAUAGAGUCUGCACAACGCAGGG	354	1747-1769
AD-1290875.2	GCCCACCAGCCUGUGAUUUGU	231	1853-1873	ACAAAUCACAGGCUGGUGGGCAG	455	1851-1873
AD-1290880.2	CUUGGAGCCCACCUUGGAAUU	137	1938-1958	AAUUCCAAGGUGGGCUCCAAGGG	361	1936-1958
AD-1290884.5	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	116	1209-1229	ACGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAC	340	1207-1229
AD-1290885.5	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUU	78	775-795	AAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	302	773-795
AD-1290894.2	AGGUCCGAUCUGGAACACAUU	233	2017-2037	AAUGUGUUCCAGAUCGGACCUCC	457	2015-2037
AD-1290897.2	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUU	131	1750-1770	AAAUAGAGUCUGCACAACGCAGG	355	1748-1770
AD-1290908.2	CCAGUGAACCUGCCAAAGAAU	235	1707-1727	AUUCUUUGGCAGGUUCACUGGGU	459	1705-1727
AD-1290909.2	UUGUGCAGACUCUAUUCCCAU	134	1754-1774	AUGGGAAUAGAGUCUGCACAACG	358	1752-1774
AD-1290910.2	UAGGGUGGGUAAGGCCUUAUU	236	2062-2082	AAUAAGGCCUUACCCACCCUAUA	460	2060-2082
AD-1290911.2	AGCCCACCUUGGAAUUAAGGU	140	1943-1963	ACCUUAAUUCCAAGGUGGGCUCC	364	1941-1963
AD-1290926.2	GCCCACCUUGGAAUUAAGGGU	141	1944-1964	ACCCUUAAUUCCAAGGUGGGCUC	365	1942-1964
AD-1290931.2	UCAGCCACAAAUGUGACCCAU	143	1970-1990	AUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGG	367	1968-1990
AD-1290939.2	AGGGUGGGUAAGGCCUUAUAU	238	2063-2083	AUAUAAGGCCUUACCCACCCUAU	462	2061-2083
AD-1290969.7	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUU	108	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	332	1160-1182
AD-1290971.3	GCUACGGAGACGUGGUGUUUU	242	938-958	AAAACACCACGUCUCCGUAGCCA	466	936-958
AD-1290973.2	GUUGUGCAGACUCUAUUCCCU	243	1753-1773	AGGGAAUAGAGUCUGCACAACGC	467	1751-1773
AD-1290983.2	CGUUGUGCAGACUCUAUUCCU	133	1752-1772	AGGAAUAGAGUCUGCACAACGCA	357	1750-1772
AD-1290989.2	GCGUUGUGCAGACUCUAUUCU	132	1751-1771	AGAAUAGAGUCUGCACAACGCAG	356	1749-1771
AD-1290993.2	UAUUCCCACAGCUCAGAAGCU	135	1766-1786	AGCUUCUGAGCUGUGGGAAUAGA	359	1764-1786
AD-1291003.2	GGCGUGCCUCAGCCACAAAUU	142	1962-1982	AAUUUGUGGCUGAGGCACGCCCU	366	1960-1982
AD-1423312.3	UGCAGGAAGCACUGAGAUUCU	115	1208-1228	AGAATCTCAGUGCUUCCUGCACG	1141	1206-1228
AD-1423319.3	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUU	70	757-777	AAGATCAACCUUCUCAAAGUCUG	1144	755-777
AD-1423336.7	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGAACUG	1152	781-803
AD-1548743.7	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACACCACG	1269	948-970

ME1 396183651.1

[1005]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1612957.2	GCCUCAUGGAAGAGAAGCAGU	1200	518-538	ACUGCUUCUCUUCCAUGAGGCUA	1270	516-538
AD-1612963.2	UGGAAGAGAAGCAGAUCCUGU	1201	524-544	ACAGGATCUGCTUCUCUUCCAUG	1272	522-544
AD-1612969.2	AGAAGCAGAUCCUGUGCGUGU	1203	530-550	ACACGCACAGGAUCUGCUUCUCU	1274	528-550
AD-1613059.2	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	755-775	AAUCAACCUUCTCAAAGUCUGUA	1276	753-775
AD-1613060.2	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	69	756-776	AGAUCAACCUUCUCAAAGUCUGU	293	754-776
AD-1613061.1	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUU	70	757-777	AAGATCAACCUTCUCAAAGUCUG	1696	755-777
AD-1613062.2	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGU	213	758-778	ACAGAUCAACCTUCUCAAAGUCU	1277	756-778
AD-1613072.1	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAU	239	768-788	ATGAACTGGGUCAGAUCAACCUU	1697	766-788
AD-1613075.2	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	771-791	AACUTGAACUGGGUCAGAUCAAC	1183	769-791
AD-1613079.2	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUU	78	775-795	AAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	302	773-795
AD-1613087.1	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGU	207	783-803	ACAATGTGGAUCCACUUGAACUG	1152	781-803
AD-1613094.2	UGGAUCCACAUUGAGGGCCGU	1207	790-810	ACGGCCCUCAATGUGGAUCCACU	1284	788-810
AD-1613242.2	GCUACGGAGACGUGGUGUUUU	242	938-958	AAAACACCACGTCUCCGUAGCCA	1291	936-958
AD-1613254.2	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUU	93	950-970	AAUCTUTGCUGACAAACACCACG	1269	948-970
AD-1613256.2	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUU	95	952-972	AACATCTUUGCTGACAAACACCA	1294	950-972
AD-1613371.3	ACCUUCAAUGCCUCCGUCAUU	108	1162-1182	AAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	332	1160-1182
AD-1613400.2	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	116	1209-1229	ACGAAUCUCAGTGCUUCCUGCAC	1304	1207-1229
AD-1684592.1	GUAGCCUCAUGGAAGAGAAGU	1659	515-535	ACUUCUCUUCCAUGAGGCUACUC	1698	513-535
AD-1684593.1	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAU	1660	517-537	AUGCTUCUCUUCCAUGAGGCUAC	1699	515-537
AD-1684594.1	CUCAUGGAAGAGAAGCAGAUU	51	520-540	AAUCTGCUUCUCUUCCAUGAGGC	1700	518-540
AD-1684595.1	UCAUGGAAGAGAAGCAGAUCU	1661	521-541	AGAUCUGCUUCUCUUCCAUGAGG	1701	519-541
AD-1684596.1	AUGGAAGAGAAGCAGAUCCUU	52	523-543	AAGGAUCUGCUUCUCUUCCAUGA	276	521-543
AD-1684597.1	AAGAGAAGCAGAUCCUGUGCU	1662	527-547	AGCACAGGAUCUGCUUCUCUUCC	1702	525-547
AD-1684598.1	GAGAAGCAGAUCCUGUGCGUU	1663	529-549	AACGCACAGGAUCUGCUUCUCUU	1703	527-549
AD-1684599.1	AAGCAGAUCCUGUGCGUGGGU	1664	532-552	ACCCACGCACAGGAUCUGCUUCU	1704	530-552
AD-1684600.1	AAGCAGAUCCUGUGCGUGGGU	1664	532-552	ACCCACGCACAGGAUCUGCUUCU	1704	530-552
AD-1684601.1	AGCAGAUCCUGUGCGUGGGGU	1665	533-553	ACCCCACGCACAGGAUCUGCUUC	1705	531-553

MEI 396183651.1

[1006]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1684602.1	AGCAGAUCCUGUGCGUGGGGU	1665	533-553	ACCCCACGCACAGGAUCUGCUUC	1705	531-553
AD-1684603.1	GCAGAUCCUGUGCGUGGGGCU	1666	534-554	AGCCCCACGCACAGGAUCUGCUU	1706	532-554
AD-1684604.1	CAGAUCCUGUGCGUGGGGCUU	1667	535-555	AAGCCCCACGCACAGGAUCUGCU	1707	533-555
AD-1684605.1	AGAUCCUGUGCGUGGGGCUAU	1668	536-556	AUAGCCCCACGCACAGGAUCUGC	1708	534-556
AD-1684606.1	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	755-775	AAUCAACCUUCTCAAAGUCUGUG	1709	753-775
AD-1684607.1	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUU	68	755-775	AAUCAACCUUCTCAAAGUCUGCU	1710	753-775
AD-1684608.1	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUA	1669	755-775	UAUCAACCUUCTCAAAGUCUGCU	1711	753-775
AD-1684609.1	GACUUUGAGAAGGUUGAUU	1670	757-775	AAUCAACCUUCTCAAAGUCUG	1712	755-775
AD-1684610.1	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUU	70	757-777	AAGATCAACCUTCUCAAAGUCUG	1696	755-777
AD-1684611.1	UUUGAGAAGGUUGAUCUGU	1671	760-778	ACAGAUCAACCTUCUCAAAGU	1713	758-778
AD-1684612.1	ACUUUAAGAAGGUUGAUCUGU	1672	758-778	ACAGAUCAACCTUCUUAAAGUCU	1714	756-778
AD-1684613.1	UUGAGAAGGUUGAUCUGACCU	1673	761-781	AGGUCAGAUCAACCUUCUCAAAG	1715	759-781
AD-1684614.1	GAGAAGGUUGAUCUGACCCAU	1674	763-783	AUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAA	1716	761-783
AD-1684615.1	GAAGGUUGAUCUGACCCAGUU	1675	765-785	AACUGGGUCAGAUCAACCUUCUC	1717	763-785
AD-1684616.1	AGGUUGAUCUGACCCAGUUCU	1676	767-787	AGAACUGGGUCAGAUCAACCUUC	1718	765-787
AD-1684617.1	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	771-791	AACUTGAACUGGGUCAGAUCAGC	1719	769-791
AD-1684618.1	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUU	76	771-791	AACUTGAACUGGGUCAGAUCACU	1720	769-791
AD-1684619.1	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUA	1677	771-791	UACUTGAACUGGGUCAGAUCACU	1721	769-791
AD-1684620.1	AUCUGACCCAGUUCAAGUU	1678	773-791	AACUTGAACUGGGUCAGAUCG	1722	771-791
AD-1684621.1	GACCCAGUUCAAGUGGAUCCU	1679	777-797	AGGATCCACUUGAACUGGGUCAG	1723	775-797
AD-1684622.1	ACCCAGUUCAAGUGGAUCCAU	79	778-798	AUGGAUCCACUUGAACUGGGUCA	303	776-798
AD-1684623.1	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUU	23	781-801	AAUGTGGAUCCACUUGAACUGGG	1724	779-801
AD-1684624.1	AGUUCAAGUGGAUCCACAUUU	81	782-802	AAAUGUGGAUCCACUUGAACUGG	305	780-802
AD-1684625.1	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCU	1680	788-808	AGCCCUCAAUGUGGAUCCACUUG	1725	786-808
AD-1684626.1	UGGAUCCACAUUGAGGGCCGU	1207	790-810	ACGGCCCUCAAUGUGGAUCCACU	1726	788-810
AD-1684627.1	GAUCCACAUUGAGGGCCGGAU	1681	792-812	AUCCGGCCCUCAAUGUGGAUCCA	1727	790-812
AD-1684628.1	AUCCACAUUGAGGGCCGGAAU	1682	793-813	AUUCCGGCCCUCAAUGUGGAUCC	1728	791-813

ME1 396183651.1

[1007]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1684629.1	GAGACGUCGGUGUUUGUCAGCU	1683	944-964	AGCUGACAAACCACCACGUCUCCG	1729	942-964
AD-1684630.1	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGU	219	948-968	ACUUUGCUGACAAACCACCACGUC	1730	946-968
AD-1684631.1	UUGUCAGCAAAGAUGUGGCCU	1684	956-976	AGGCCACAUCUUUGCUGACAAAC	1731	954-976
AD-1684632.1	GUCAGCAAAGAUGUGGCCAAU	1685	958-978	AUUGGCCACAUCUUUGCUGACAA	1732	956-978
AD-1684633.1	UCAGCAAAGAUGUGGCCAAGU	1686	959-979	ACUUGGCCACAUCUUUGCUGACA	1733	957-979
AD-1684634.1	CAGCAAAGAUGUGGCCAAGCU	1687	960-980	AGCUUGGCCACAUCUUUGCUGAC	1734	958-980
AD-1684635.1	AGCAAAGAUGUGGCCAAGCAU	1688	961-981	AUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGA	1735	959-981
AD-1684636.1	GAGACACCUUCAAUGCCUCCU	1689	1157-1177	AGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCA	1736	1155-1177
AD-1684637.1	AGACACCUUCAAUGCCUCCGU	1690	1158-1178	ACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCC	1737	1156-1178
AD-1684638.1	GACACCUUCAAUGCCUCCGUU	1691	1159-1179	AACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUC	1738	1157-1179
AD-1684639.1	CCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	109	1163-1183	AGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUG	333	1161-1183
AD-1684640.1	GCCUCCGUCAUCUUCAGCCUU	1692	1171-1191	AAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAU	1739	1169-1191
AD-1684641.1	CUCCGUCAUCUUCAGCCUCUU	113	1173-1193	AAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGC	337	1171-1193
AD-1684642.1	GGAGCGUGCAGGAAGCACUGU	1693	1202-1222	ACAGTGCUUCCUGCACGGUCCUC	1740	1200-1222
AD-1684643.1	GAGCGUGCAGGAAGCACUGAU	1694	1203-1223	AUCAGUGCUUCCUGCACGCUCCU	1741	1201-1223
AD-1684644.1	GCGUGCAGGAAGCACUGAGAU	1695	1205-1225	AUCUCAGUGCUUCCUGCACGCUC	1742	1203-1225
AD-1684645.1	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUU	114	1207-1227	AAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGC	338	1205-1227
AD-1684646.1	CCCAGUGAACCUGCCAAAGAU	221	1706-1726	ATCUTUGGCAGGUUCACUGGGUG	1743	1704-1726
AD-1684647.1	CCAGUGAACCUGCCAAAGAAU	235	1707-1727	ATUCTUTGGCAGGUUCACUGGGU	1744	1705-1727
AD-1684648.1	CUGCGUUGUGCAGACUCUAUU	130	1749-1769	AAUAGAGUCUGCACAACGCAGGG	354	1747-1769
AD-1684649.1	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUU	131	1750-1770	AAAUAGAGUCUGCACAACGCAGG	355	1748-1770
AD-1684650.1	GCGUUGUGCAGACUCUAUUCU	132	1751-1771	AGAATAGAGUCTGCACAACGCAG	1745	1749-1771
AD-1684651.1	CGUUGUGCAGACUCUAUUCCU	133	1752-1772	AGGAAUAGAGUCUGCACAACGCA	357	1750-1772
AD-1684652.1	GUUGUGCAGACUCUAUUCCCU	243	1753-1773	AGGGAATAGAGTCUGCACAACGC	1746	1751-1773
AD-1684653.1	UUGUGCAGACUCUAUUCCCAU	134	1754-1774	ATGGGAAUAGAGUCUGCACAACG	1747	1752-1774
AD-1684654.1	UAUUCCCACAGCUCAGAAGCU	135	1766-1786	AGCUTCTGAGCTGUGGGAAUAGA	1748	1764-1786
AD-1684655.1	AUUCCCACAGCUCAGAAGCUU	136	1767-1787	AAGCTUCUGAGCUGUGGGAAUAG	1749	1765-1787

ME1 396183365v.1

[1008]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1684656.1	UGCCCACCAGCCUGUGAUUUU	229	1852-1872	AAAATCACAGGCUGGUGGGCAGG	1750	1850-1872
AD-1684657.1	GCCCACCAGCCUGUGAUUUGU	231	1853-1873	ACAAAUCACAGGCUGGUGGGCAG	455	1851-1873
AD-1684658.1	CUUGGAGCCCACCUUGGAAUU	137	1938-1958	AAUUCCAAGGUGGGCUCCAAGGG	361	1936-1958
AD-1684659.1	UUGGAGCCCACCUUGGAAUUU	225	1939-1959	AAAUUCCAAGGUGGGCUCCAAGG	1751	1937-1959
AD-1684660.1	UGGAGCCCACCUUGGAAUUAU	227	1940-1960	ATAATUCCAAGGUGGGCUCCAAG	1752	1938-1960
AD-1684661.1	GGAGCCCACCUUGGAAUUAAU	138	1941-1961	ATUAAUTCCAAGGUGGGCUCCAA	1753	1939-1961
AD-1684662.1	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGU	139	1942-1962	ACUUAATUCCAAGGUGGGCUCCA	1754	1940-1962
AD-1684663.1	AGCCCACCUUGGAAUUAAGGU	140	1943-1963	ACCUTAAUUCCAAGGUGGGCUCC	1755	1941-1963
AD-1684664.1	GCCCACCUUGGAAUUAAGGGU	141	1944-1964	ACCCTUAAUUCCAAGGUGGGCUC	1756	1942-1964
AD-1684665.1	GGCGUGCCUCAGCCACAAAUU	142	1962-1982	AAUUTGTGGCUGAGGCACGCCCU	1757	1960-1982
AD-1684666.1	UCAGCCACAAAUGUGACCCAU	143	1970-1990	ATGGGUCACAUTUGUGGCUGAGG	1758	1968-1990
AD-1684667.1	AGGUCCGAUCUGGAACACAUU	233	2017-2037	AAUGTGTUCCAGAUCGGACCUCC	1759	2015-2037
AD-1684668.1	GGUCCGAUCUGGAACACAUAU	144	2018-2038	ATAUGUGUUCCAGAUCGGACCUC	1760	2016-2038
AD-1684669.1	GUCCGAUCUGGAACACAUAUU	145	2019-2039	AAUATGTGUUCCAGAUCGGACCU	1761	2017-2039
AD-1684670.1	UCCGAUCUGGAACACAUAUUU	146	2020-2040	AAAUAUGUGUUCCAGAUCGGACC	370	2018-2040
AD-1684671.1	CCGAUCUGGAACACAUAUUGU	147	2021-2041	ACAATATGUGUTCCAGAUCGGAC	1762	2019-2041
AD-1684672.1	CGAUCUGGAACACAUAUUGGU	217	2022-2042	ACCAAUAUGUGTUCCAGAUCGGA	1763	2020-2042
AD-1684673.1	GAUCUGGAACACAUAUUGGAU	209	2023-2043	ATCCAATAUGUGUUCCAGAUCGG	1764	2021-2043
AD-1684674.1	AUCUGGAACACAUAUUGGAAU	148	2024-2044	ATUCCAAUAUGTGUUCCAGAUCG	1765	2022-2044
AD-1684675.1	UCUGGAACACAUAUUGGAAUU	149	2025-2045	AAUUCCAAUAUGUGUUCCAGAUC	373	2023-2045
AD-1684676.1	CUGGAACACAUAUUGGAAUUU	150	2026-2046	AAAUTCCAAUATGUGUUCCAGAU	1766	2024-2046
AD-1684677.1	UGGAACACAUAUUGGAAUUGU	151	2027-2047	ACAATUCCAAUAUGUGUUCCAGA	1767	2025-2047
AD-1684678.1	GGAACACAUAUUGGAAUUGGU	152	2028-2048	ACCAAUTCCAATAUGUGUUCCAG	1768	2026-2048
AD-1684679.1	UAGGGUGGGUAAGGCCUUAUU	236	2062-2082	AAUAAGGCCUUACCCACCCUAUA	460	2060-2082
AD-1684680.1	AGGGUGGGUAAGGCCUUAUAU	238	2063-2083	ATAUAAGGCCUTACCCACCCUAU	1769	2061-2083
AD-1684681.1	GGGUGGGUAAGGCCUUAUAAU	153	2064-2084	ATUATAAGGCCTUACCCACCCUA	1770	2062-2084
AD-1684682.1	GGUGGGUAAGGCCUUAUAAUU	154	2065-2085	AAUUAUAAGGCCUUACCCACCCU	378	2063-2085

ME1 39618365v.1

[1009]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1684683.1	GUGGGUAAGGCCUUAUAAUGU	155	2066-2086	ACAUTATAAGGCCUUACCCACCC	1771	2064-2086
AD-1684684.1	UGGGUAAGGCCUUAUAAUGUU	215	2067-2087	AACATUAUAAGGCCUUACCCACC	1772	2065-2087
AD-1684685.1	GGGUAAGGCCUUAUAAUGUAU	208	2068-2088	ATACAUTAUAAGGCCUUACCCAC	1773	2066-2088
AD-1684686.1	GGUAAGGCCUUAUAAUGUAAU	205	2069-2089	ATUACATUAUAAGGCCUUACCCA	1774	2067-2089
AD-1684687.1	GUAAGGCCUUAUAAUGUAAAU	156	2070-2090	ATUUACAUUAUAAGGCCUUACCC	1775	2068-2090
AD-1684688.1	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGU	201	2071-2091	ACUUTACAUUATAAGGCCUUACC	1776	2069-2091
AD-1684689.1	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAU	157	2072-2092	ATCUTUACAUUAUAAGGCCUUAC	1777	2070-2092
AD-1684690.1	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGU	158	2073-2093	ACUCTUTACAUTAUAAGGCCUUA	1778	2071-2093
AD-1684691.1	GGCCUUAUAAUGUAAAGAGCU	196	2074-2094	AGCUCUTUACATUAUAAGGCCUU	1779	2072-2094
AD-1684692.1	GCCUUAUAAUGUAAAGAGCAU	159	2075-2095	ATGCTCTUUACAUUAUAAGGCCU	1780	2073-2095
AD-1684693.1	GCAUAUAAUGUAAAGGGCUUU	160	2092-2112	AAAGCCCUUUACAUUAUAUGCUC	384	2090-2112
AD-1684694.1	CAUAUAAUGUAAAGGGCUUUU	202	2093-2113	AAAAGCCCUUUACAUUAUAUGCU	426	2091-2113
AD-1684695.1	AUAUAAUGUAAAGGGCUUUAU	161	2094-2114	ATAAAGCCCUUTACAUUAUAUGC	1781	2092-2114
AD-1684696.1	UAUAAUGUAAAGGGCUUUAGU	197	2095-2115	ACUAAAGCCCUTUACAUUAUAUG	1782	2093-2115
AD-1684697.1	AUAAUGUAAAGGGCUUUAGAU	162	2096-2116	ATCUAAAGCCCTUUACAUUAUAU	1783	2094-2116
AD-1684698.1	UAAUGUAAAGGGCUUUAGAGU	163	2097-2117	ACUCTAAAGCCCUUUACAUUAUA	1784	2095-2117
AD-1684699.1	AAUGUAAAGGGCUUUAGAGUU	164	2098-2118	AACUCUAAAGCCCUUUACAUUAU	388	2096-2118
AD-1684700.1	CCUGGAUUAAAAUCUGCCAUU	165	2126-2146	AAUGGCAGAUUTUAAUCCAGGUC	1785	2124-2146
AD-1684701.1	CUGGAUUAAAAUCUGCCAUUU	166	2127-2147	AAAUGGCAGAUTUUAAUCCAGGU	1786	2125-2147
AD-1684702.1	UGGAUUAAAAUCUGCCAUUUU	193	2128-2148	AAAATGGCAGATUUUAAUCCAGG	1787	2126-2148
AD-1684703.1	GGAUUAAAAUCUGCCAUUUAU	192	2129-2149	ATAAAUGGCAGAUUUUAAUCCAG	1788	2127-2149
AD-1684704.1	GAUUAAAAUCUGCCAUUUAAU	167	2130-2150	ATUAAATGGCAGAUUUUAAUCCA	1789	2128-2150
AD-1684705.1	AUUAAAAUCUGCCAUUUAAUU	168	2131-2151	AAUUAAAUGGCAGAUUUUAAUCC	392	2129-2151
AD-1684706.1	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCU	169	2135-2155	AGCUAATUAAATGGCAGAUUUUA	1790	2133-2155
AD-1684707.1	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUU	170	2136-2156	AAGCTAAUUAAAUGGCAGAUUUU	1791	2134-2156
AD-1684708.1	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGU	171	2137-2157	ACAGCUAAUUAAAUGGCAGAUUU	395	2135-2157
AD-1684709.1	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCU	218	2138-2158	AGCAGCTAAUUAAAUGGCAGAUU	1792	2136-2158

ME1 396183651.1

[1010]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1684710.1	CUGCCAUUUAAUUAGCUGCAU	172	2139-2159	ATGCAGCUAAUTAAAUGGCAGAU	1793	2137-2159
AD-1684711.1	UGCCAUUUAAUUAGCUGCAUU	203	2140-2160	AAUGCAGCUAATUAAAUGGCAGA	1794	2138-2160
AD-1684712.1	ACGCAAUCUGCCUCAAUUUCU	173	2183-2203	AGAAAUTGAGGCAGAUUGCGUUA	1795	2181-2203
AD-1684713.1	CGCAAUCUGCCUCAAUUUCUU	174	2184-2204	AAGAAATUGAGGCAGAUUGCGUU	1796	2182-2204
AD-1684714.1	GCAAUCUGCCUCAAUUUCUUU	175	2185-2205	AAAGAAAUUGAGGCAGAUUGCGU	399	2183-2205
AD-1684715.1	CAAUCUGCCUCAAUUUCUUCU	211	2186-2206	AGAAGAAAUUGAGGCAGAUUGCG	435	2184-2206
AD-1684716.1	AAUCUGCCUCAAUUUCUUCAU	176	2187-2207	ATGAAGAAAUUGAGGCAGAUUGC	1797	2185-2207
AD-1684717.1	AUCUGCCUCAAUUUCUUCAUU	177	2188-2208	AAUGAAGAAAUTGAGGCAGAUUG	1798	2186-2208
AD-1684718.1	UCUGCCUCAAUUUCUUCAUCU	178	2189-2209	AGAUGAAGAAATUGAGGCAGAUU	1799	2187-2209
AD-1684719.1	CUGCCUCAAUUUCUUCAUCUU	179	2190-2210	AAGATGAAGAAAUUGAGGCAGAU	1800	2188-2210
AD-1684720.1	UGCCUCAAUUUCUUCAUCUGU	180	2191-2211	ACAGAUGAAGAAAUUGAGGCAGA	404	2189-2211
AD-1684721.1	GCCUCAAUUUCUUCAUCUGUU	181	2192-2212	AACAGATGAAGAAAUUGAGGCAG	1801	2190-2212
AD-1684722.1	CCUCAAUUUCUUCAUCUGUCU	199	2193-2213	AGACAGAUGAAGAAAUUGAGGCA	423	2191-2213
AD-1684723.1	CUCAAUUUCUUCAUCUGUCAU	200	2194-2214	ATGACAGAUGAAGAAAUUGAGGC	1802	2192-2214
AD-1684724.1	UCAAUUUCUUCAUCUGUCAAU	194	2195-2215	ATUGACAGAUGAAGAAAUUGAGG	1803	2193-2215
AD-1684725.1	CAAUUUCUUCAUCUGUCAAAU	182	2196-2216	ATUUGACAGAUGAAGAAAUUGAG	1804	2194-2216
AD-1684726.1	AAUUUCUUCAUCUGUCAAAUU	183	2197-2217	AAUUTGACAGATGAAGAAAUUGA	1805	2195-2217
AD-1684727.1	AUUUCUUCAUCUGUCAAAUGU	184	2198-2218	ACAUTUGACAGAUGAAGAAAUUG	1806	2196-2218
AD-1684728.1	UUUCUUCAUCUGUCAAAUGGU	195	2199-2219	ACCATUTGACAGAUGAAGAAAUU	1807	2197-2219
AD-1684729.1	UUCUUCAUCUGUCAAAUGGAU	191	2200-2220	ATCCAUTUGACAGAUGAAGAAAU	1808	2198-2220
AD-1684730.1	AAUUCUGCUUGGCUACAGAAU	185	2223-2243	ATUCTGTAGCCAAGCAGAAUUGG	1809	2221-2243
AD-1684731.1	AUUCUGCUUGGCUACAGAAUU	186	2224-2244	AAUUCUGUAGCCAAGCAGAAUUG	410	2222-2244
AD-1684732.1	UUCUGCUUGGCUACAGAAUUU	206	2225-2245	AAAUTCTGUAGCCAAGCAGAAUU	1810	2223-2245
AD-1684733.1	UCUGCUUGGCUACAGAAUUAU	187	2226-2246	ATAATUCUGUAGCCAAGCAGAAU	1811	2224-2246
AD-1684734.1	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUU	188	2227-2247	AAUAAUTCUGUAGCCAAGCAGAA	1812	2225-2247
AD-1684735.1	UGCUUGGCUACAGAAUUAUUU	189	2228-2248	AAAUAATUCUGTAGCCAAGCAGA	1813	2226-2248
AD-1684736.1	GCUUGGCUACAGAAUUAUUGU	190	2229-2249	ACAATAAUUCUGUAGCCAAGCAG	1814	2227-2249

ME1 396183651v.1

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	XM_017004061.1 의 범위
AD-1684737.1	AUUAUUGUGAGGAUAAAAUCU	204	2242-2262	AGAUTUTAUCCTCACAAUAAUUC	1815	2240-2262

[표 13] KHK dsRNA 의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290507.2	ususcuucAfuCfUfGfucaaauggauL96	1816	asUfsccaUfuugacagAfuGfaagaasasu	863	AUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAA	1087
AD-1290509.2	gsasuuaaAfaUfCfUfgccauuuaauL96	615	asUfsuaaAfuggcagaUfuUfuaucscsa	839	UGGAUUAAAAUCUGCCAUUUAAU	1063
AD-1290510.2	asasuuucUfuCfAfUfcugucaaauuL96	631	asAfsuuuGfacagaugAfaGfaaauusgs a	855	UCAAUUUCUUCAUCUGUCAAAUG	1079
AD-1290514.2	csasauuuCfuUfCfAfucugucaaauL96	630	asUfsuugAfcagaugaAfgAfaauugsasg	854	CUCAAUUUCUUCAUCUGUCAAAU	1078
AD-1290515.2	asgsgccuUfaUfAfAfuguaaagaguL96	606	asCfsucuUfuacauuaUfaAfggccususa	830	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGC	1054
AD-1290516.2	gsgsauuaAfaAfUfCfugccauuuauL96	640	asUfsaaaUfggcagauUfuUfaauccsasg	864	CUGGAUUAAAAUCUGCCAUUUAA	1088
AD-1290522.2	uscsuggaAfcAfCfAfuauuggaauuL96	597	asAfsuucCfaauauguGfuUfccagasusc	821	GAUCUGGAACACAUAUUGGAAUU	1045
AD-1290523.2	gscscucaAfuUfUfCfuucaucuguL96	629	asAfscagAfugaagaaAfuUfgaggcsasg	853	CUGCCUCAAUUUCUUCAUCUGUC	1077
AD-1290524.2	asusuucuUfcAfUfCfugucaaauguL96	632	asCfsauuUfgacagauGfaAfgaaausus g	856	CAAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGG	1080
AD-1290527.2	usgsgauuAfaAfAfUfcugccauuuuL96	641	asAfsaauGfgcagauuUfuAfauccasgsg	865	CCUGGAUUAAAAUCUGCCAUUUA	1089
AD-1290528.2	csusggaaCfaCfAfUfauuggaauuuL96	598	asAfsauuCfcaauaugUfgUfuccagsasu	822	AUCUGGAACACAUAUUGGAAUUG	1046
AD-1290531.2	csusgccuCfaAfUfUfcuucaucuuL96	627	asAfsgauGfaagaaauUfgAfggcagsas u	851	AUCUGCCUCAAUUUCUUCAUCUG	1075
AD-1290533.2	asasaucuGfcCfAfUfuuaauuagcuL96	617	asGfscuaAfuuaaaugGfcAfgauuusus a	841	UAAAAUCUGCCAUUUAAUUAGCU	1065
AD-1290535.2	asasucugCfcAfUfUfuaauuagcuuL96	618	asAfsgcuAfauuaaauGfgCfagauusus u	842	AAAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUG	1066
AD-1290539.5	csasgacuUfuGfAfGfaagguugauuL96	516	asAfsucaAfccuucucAfaAfgucugsusa	740	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1290542.2	uscsaauuUfcUfUfCfaucugucaauL96	642	asUfsugaCfagaugaaGfaAfauugasgs g	866	CCUCAAUUUCUUCAUCUGUCAAA	1090
AD-1290543.2	usgsgaacAfcAfUfAfuuggaauuguL96	599	asCfsaauUfccaauauGfuGfuuccasgs a	823	UCUGGAACACAUAUUGGAAUUGG	1047
AD-1290551.2	csusggauUfaAfAfAfucugccauuuL96	614	asAfsaugGfcagauuuUfaAfuccagsgsu	838	ACCUGGAUUAAAAUCUGCCAUUU	1062
AD-1290552.2	usususcuCfaUfCfUfgucaaauggL96	643	asCfscauUfugacagaUfgAfagaaasusu	867	AAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGA	1091
AD-1290554.2	asusaaugUfaAfAfGfggcuuuagaL96	610	asUfscuaAfagcccuuUfaCfauuausasu	834	AUAUAAUGUAAAGGGCUUUAGAG	1058

[1011]

ME1 39618365v.1

[1012]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290555.2	asusauaaUfgUfAfAfagggcuuuauL96	609	asUfsaaaGfccuuuaCfaUfuauusgsc	833	GCAUAUAAUGUAAAGGGCUUUAG	1057
AD-1290556.2	gscscuuaUfaAfUfCfGfuaaagagcauL96	607	asUfsgcuCfuuuacauUfaUfaaggcscsu	831	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAU	1055
AD-1290557.2	gsgsccuuAfuAfAfAfUfguaaagagccuL96	644	asGfscucUfuuacauuAfuAfaggccsusu	868	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCA	1092
AD-1290558.2	usasuaauGfuAfAfAfgggcuuuaguL96	645	asCfsuaaAfgcccuuuAfcAfuuuauasusg	869	CAUAUAAUGUAAAGGGCUUUAGA	1093
AD-1290563.2	gsusaaggCfcUfUfAfAfuaauguaaaauL96	604	asUfsuuaCfauuauaaGfgCfcuuacsesc	828	GGGUAAGGCCUUAUAAUGUAAAG	1052
AD-1290564.2	cscsucaaUfuUfCfCfUfucaucugucuL96	647	asGfsacaGfaugaagaAfaUfugaggscs a	871	UGCCUCAAUUUCUUCAUCUGUCA	1095
AD-1290565.2	csuscaauUfuCfCfUfUfcaucugucauL96	648	asUfsgacAfgaugaagAfaAfuugagsgsc	872	GCCUCAAUUUCUUCAUCUGUCAA	1096
AD-1290570.2	asasggccUfuAfUfAfauguaaagauL96	605	asUfscuuUfacauuauAfaGfgccuusasc	829	GUAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAG	1053
AD-1290573.2	asuscugcCfuCfAfAfuuucucauuL96	625	asAfsugaAfgaaauugAfgGfcagaususg	849	CAAUCUGCCUCAAUUUCUUCAUC	1073
AD-1290574.2	usasaggcCfuUfAfUfaauguaaagL96	649	asCfsuuuAfcauauaaAfgGfccuuascsc	873	GGUAAGGCCUUAUAAUGUAAAGA	1097
AD-1290584.2	gsusguuuGfuCfAfGfcaaagauguuL96	543	asAfscauCfuuugcugAfcAfaacacscsa	767	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1290589.2	gsgsaacaCfaUfAfUfuggaauuggL96	600	asCfscaaUfuccaauaUfgUfguuccsasg	824	CUGGAACACAUAUUGGAAUUGGG	1048
AD-1290592.2	csasuauaAfuGfUfAfaagggcuuuuL96	650	asAfsaagCfccuuuacAfuUfauaugscsu	874	AGCAUAUAAUGUAAAGGGCUUUA	1098
AD-1290597.2	asusuaaaAfuCfUfGfccauuuaauuL96	616	asAfsuuaAfauggcagAfuUfuuaauccsc	840	GGAUUAAAAUCUGCCAUUUAAUU	1064
AD-1290599.7	usgsguguUfuGfUfCfagcaaagauuuL96	541	asAfsucuUfugcugacAfaAfcaccascsg	765	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1290600.2	gscsuuggCfuAfCfAfgaauauuuguL96	638	asCfsaauAfauucuguAfgCfcaagcsasg	862	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUUGU	1086
AD-1290602.2	usgsccucAfaUfUfUfUfcuucaucuguL96	628	asCfsagaUfgaagaaaUfuGfaggcasgs a	852	UCUGCCUCAAUUUCUUCAUCUGU	1076
AD-1290604.2	asuscugcCfaUfUfUfaauuagcuguL96	619	asCfsagcUfaauuaaaUfgGfcagausus u	843	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGC	1067
AD-1290605.2	asasucugCfcUfCfCfAfauuucuucauL96	624	asUfsgaaGfaaauugaGfgCfagauusgs c	848	GCAAUCUGCCUCAAUUUCUUCAU	1072
AD-1290609.2	usgscaauUfuAfAfAfUfuagcugcaauL96	651	asAfsugcAfgcuaauuAfaAfuggcasgsa	875	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUA	1099
AD-1290611.3	asgsacuuUfgAfGfGfAfagguugauccuL96	517	asGfsaucAfaccuucuCfaAfagucusgsu	741	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	965
AD-1290612.2	asuscuggAfaCfAfCfauauuggaauL96	596	asUfsuccAfauaugugUfuCfcagauscsg	820	CGAUCUGGAACACAUAUUGGAAU	1044
AD-1290615.2	uscsugccUfcAfAfUfuucuucaucuL96	626	asGfsaugAfagaaauuGfaGfgcagasus u	850	AAUCUGCCUCAAUUUCUUCAUCU	1074
AD-1290618.2	asasuguaAfaGfGfCfGfcuuuagaguuL96	612	asAfscucUfaaagcccUfuUfacauusasu	836	AUAAUGUAAAGGGCUUUAGAGUG	1060
AD-1290624.2	asusuauuGfuGfAfCfgauaaaaucuL96	652	asGfsauuUfuauccucAfcAfauaaususc	876	GAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCA	1100
AD-1290626.2	gsgsuaagGfcCfUfUfAfuaauguaauL96	653	asUfsuacAfuuauaaagGfcCfuuaccscsa	877	UGGGUAAGGCCUUAUAAUGUAAA	1101
AD-1290633.2	csusgccaUfuUfAfAfuuagcugcauL96	620	asUfsgcaGfcuaauuaAfaUfggcagsasu	844	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAU	1068

ME1 39618365v.1

[1013]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290635.2	ususcugcUfuGfGfCfCfuacagaauuuL96	654	asAfsauuCfuguagccAfaGfcagaasusu	878	AAUUCUGCUUGGCUACAGAAUUA	1102
AD-1290639.2	usasauguAfaAfGfGfgcuuuagaguL96	611	asCfsucuAfaagcccuUfuAfcauuasusa	835	UAUAAUGUAAAGGGCUUUAGAGU	1059
AD-1290643.2	usgscuugGfcUfAfCfagaauuauuuL96	637	asAfsauaAfuucuguaGfcCfaagcasgsa	861	UCUGCUUGGCUACAGAAUUAUUG	1085
AD-1290650.2	csgscaauCfuGfCfCfCfucaauuucuuL96	622	asAfsgaaAfuugaggcAfgAfuugcgsusu	846	AACGCAAUCUGCCUCAAUUUCUU	1070
AD-1290651.2	gsusucaaGfuGfGfAfUfcccacauuguL96	655	asCfsaauGfuggauccAfcUfugaacsusg	879	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1290654.2	gsgsguaaGfgCfCfUfUfauaauguaauL96	656	asUfsacaUfuauaaggCfcUfuacccsasc	880	GUGGGUAAGGCCUUAUAAUGUAA	1104
AD-1290655.2	gsasucugGfaAfCfAfCfauauuggauL96	657	asUfsccaAfuauguguUfcCfagaucsgsg	881	CCGAUCUGGAACACAUAUUGGAA	1105
AD-1290659.2	csasaucuGfcCfUfCfaauuucuucuL96	659	asGfsaagAfaauugagGfcAfgauugscs g	883	CGCAAUCUGCCUCAAUUUCUUCA	1107
AD-1290660.2	cscsuggaUfuAfAfAfaucugccauuL96	613	asAfsuggCfagauuuuuAfaUfccaggsusc	837	GACCUGGAUUAAAAUCUGCCAUU	1061
AD-1290661.2	gscsauauAfaUfGfUfaaagggcuuuL96	608	asAfsagcCfcuuuacaUfuAfuaugcsusc	832	GAGCAUAUAAUGUAAAGGGCUUU	1056
AD-1290666.2	ascsuuugAfgAfAfCfguugaucuguL96	661	asCfsagaUfcaaccuuCfuCfaaaguscsu	885	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCUGA	1109
AD-1290670.2	uscscgauCfuGfGfAfacacauauuuL96	594	asAfsauaUfguguuccAfgAfucggascsc	818	GGUCCGAUCUGGAACACAUAUUG	1042
AD-1290672.2	gscsaaucUfgCfCfUfcaauuucuuuL96	623	asAfsagaAfauugaggCfaGfauugcsgs u	847	ACGCAAUCUGCCUCAAUUUCUUC	1071
AD-1290681.2	usgsgguaAfgGfCfCfuuauaaguguL96	663	asAfscauUfauaaggcCfuUfaccascsc	887	GGUGGGUAAGGCCUUAUAAUGUA	1111
AD-1290684.2	csgsaucuGfgAfAfCfacauauuggulL96	665	asCfscaaUfauguguuCfcAfgaucgsgsa	889	UCCGAUCUGGAACACAUAUUGGA	1113
AD-1290687.2	csusgcuuGfgCfUfAfcagaauauuuL96	636	asAfsuaaUfucuguagCfcAfagcagsasa	860	UUCUGCUUGGCUACAGAAUUAUU	1084
AD-1290702.2	uscsugccAfuUfUfAfauagcugcuL96	666	asGfscagCfuaauuaaAfuGfgcagasus u	890	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCA	1114
AD-1290712.2	cscsgaucUfgGfAfAfcacauauuguL96	595	asCfsaauAfuguguucCfaGfaucggsasc	819	GUCCGAUCUGGAACACAUAUUGG	1043
AD-1290719.2	asusucugCfuUfGfGfcuacagaauuL96	634	asAfsuucUfguagccaAfgCfagaaususg	858	CAAUUCUGCUUGGCUACAGAAUU	1082
AD-1290722.2	uscsugcuUfgGfCfUfacagaauuauL96	635	asUfsaauUfcuguagcCfaAfgcagasasu	859	AUUCUGCUUGGCUACAGAAUUAU	1083
AD-1290741.2	ascsgcaaUfcUfGfGfCfcucaauuucuL96	621	asGfsaaaUfugaggcaGfaUfugcgusus a	845	UAACGCAAUCUGCCUCAAUUUCU	1069
AD-1290742.2	gsusggguAfaGfGfCfCfcuuauaaguguL96	603	asCfsauuAfuaaggccUfuAfcccacscsc	827	GGGUGGGUAAGGCCUUAUAAUGU	1051
AD-1290747.2	gsgsagccCfaCfCfUfuggaauuaauL96	586	asUfsuaaUfuccaaggUfgGfgcuccsasa	810	UUGGAGCCCACCUUGGAAUUAAG	1034
AD-1290750.2	cscscaguGfaAfCfCfCfugccaaagauL96	669	asUfscuuUfggcagguUfcAfcugggsusg	893	CACCCAGUGAACCUGCCAAAGAA	1117
AD-1290755.2	gsgsugggUfaAfGfGfCfcuuauaauuuL96	602	asAfsuuaUfaaggccuUfaCfcacccscsu	826	AGGGUGGGUAAGGCCUUAUAAUG	1050
AD-1290763.2	gsusccgaUfcUfGfGfaacacauauuL96	593	asAfsuauGfuguuccaGfaUfcggacscsu	817	AGGUCCGAUCUGGAACACAUAUU	1041
AD-1290764.2	gsgsuccgAfuCfUfGfgaacacauauL96	592	asUfsaugUfguuccagAfuCfggaccsusc	816	GAGGUCCGAUCUGGAACACAUAU	1040
AD-1290796.2	ususggagCfcCfAfCfcuuggaauuuL96	673	asAfsauuCfcaaggugGfgCfuccaasgsg	897	CCUUGGAGCCCACCUUGGAAUUA	1121

ME1 39618365v.1

[1014]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1290800.2	gsgsguggGfuAfAfGfgccuuauaauL96	601	asUfsuauAfaggccuuAfcCfcaccsusa	825	UAGGGUGGGUAAGGCCUUAUAAU	1049
AD-1290805.2	usgsgagcCfcAfCfCfuugguaauuauL96	675	asUfsaauUfccaagguGfgGfcuccaasg	899	CUUGGAGCCCACCUUGGAAUUAA	1123
AD-1290836.2	asasuucuGfcUfUfGfgcuacagaauL96	633	asUfsucuGfuagccaaGfcAfgaauusgsg	857	CCAAUUCUGCUUGGCUACAGAAU	1081
AD-1290837.5	usgsaucuGfaCfCfCfaguucaaguuL96	524	asAfscuuGfaacugggUfcAfgaucasasc	748	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1290841.2	asusucccAfcAfGfCfCfucagaagcuuL96	584	asAfsgcuUfcugagcuGfuGfggaausas g	808	CUAUUCCCACAGCUCAGAAGCUG	1032
AD-1290842.2	gsasgcccAfcCfUfUfggaauuaaguL96	587	asCfsuuaAfuuccaagGfuGfggcucscsa	811	UGGAGCCCACCUUGGAAUUAAGG	1035
AD-1290857.2	usgscccaCfcAfGfCfCfcugugauuuuL96	677	asAfsaauCfacaggcuGfgUfgggcasgsg	901	CCUGCCCACCAGCCUGUGAUUUG	1125
AD-1290865.2	csusgcguUfgUfGfCfagacucuauuL96	578	asAfsuagAfgucugcaCfaAfcgcagsgsg	802	CCCUGCGUUGUGCAGACUCUAUU	1026
AD-1290875.2	gscsccacCfaGfCfCfCfugauuugguL96	679	asCfsaaaUfcacaggcUfgGfugggcsasg	903	CUGCCCACCAGCCUGUGAUUUGA	1127
AD-1290880.2	csusuggaGfcCfCfAfccuuggaauuL96	585	asAfsuucCfaaggugGfcUfccaagsgsg	809	CCCUUGGAGCCCACCUUGGAAUU	1033
AD-1290884.5	gscsaggaAfgCfAfCfUfgagauucguL96	564	asCfsgaaUfcucagugCfuUfccugcsasc	788	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	1012
AD-1290885.5	csusgaccCfaGfUfUfcaaguggaauL96	526	asAfsuccAfcuugaacUfgGfgucagsasu	750	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUC	974
AD-1290894.2	asgsguccGfaUfCfUfggaacacauuL96	681	asAfsuguGfuucccagaUfcGfgaccuscsc	905	GGAGGUCCGAUCUGGAACACAUA	1129
AD-1290897.2	usgscguuGfuGfCfAfgacucuauuuL96	579	asAfsauaGfagucugcAfcAfacgcasgsg	803	CCUGCGUUGUGCAGACUCUAUUC	1027
AD-1290908.2	cscsagugAfaCfCfUfgccaaagaauL96	683	asUfsucuUfuggcaggUfuCfacuggsgsu	907	ACCCAGUGAACCUGCCAAAGAAA	1131
AD-1290909.2	ususgugcAfgAfCfUfcuauucccauL96	582	asUfsgggAfauagaguCfuGfcacaascsg	806	CGUUGUGCAGACUCUAUUCCCAC	1030
AD-1290910.2	usasggguGfgGfUfAfagccuauuuL96	684	asAfsuaaGfgccuacCfcAfcccuasusa	908	UAUAGGGUGGGUAAGGCCUUAUA	1132
AD-1290911.2	asgscccaCfcUfUfGfgaauuaaggL96	588	asCfscuuAfauuccaaGfgUfgggcuscsc	812	GGAGCCCACCUUGGAAUUAAGGG	1036
AD-1290926.2	gscsccacCfuUfGfGfaauuaaggguL96	589	asCfsccuUfaauuccaAfgGfugggcsusc	813	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGGGC	1037
AD-1290931.2	uscsagccAfcAfAfAfugugacccauL96	591	asUfsgggUfcacauuuGfuGfgcugasgs g	815	CCUCAGCCACAAAUGUGACCCAG	1039
AD-1290939.2	asgsggugGfgUfAfAfggccuauauuL96	686	asUfsauaAfggccuuaCfcCfacccusasu	910	AUAGGGUGGGUAAGGCCUUAUAA	1134
AD-1290969.7	ascscuucAfaUfGfCfCfcuccgucauuL96	556	asAfsugaCfggaggcaUfuGfaaggusgs u	780	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1290971.3	gscsuacgGfaGfAfCfgugguguuuuL96	690	asAfsaacAfccacgucUfcCfguagcscsa	914	UGGCUACGGAGACGUGGUGUUUG	1138
AD-1290973.2	gsusuguCfaGfAfCfUfcuauuccccuL96	691	asGfsggaAfuagaguCfgCfacaacsgsc	915	GCGUUGUGCAGACUCUAUUCCCA	1139
AD-1290983.2	csgsuuguGfcAfGfAfCfucuauuccuL96	581	asGfsgaaUfagaguCfuGfcAfcaacgscsa	805	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUCCC	1029
AD-1290989.2	gscsguugUfgCfAfGfacucuauucuL96	580	asGfsaauAfgagucugCfaCfaacgcsasg	804	CUGCGUUGUGCAGACUCUAUUCC	1028
AD-1290993.2	usasuuccCfaCfAfGfcucagaagcuL96	583	asGfscuuCfugagcugUfgGfgaauasgs a	807	UCUAUUCCCACAGCUCAGAAGCU	1031
AD-1291003.2	gsgscgugCfcUfCfAfgccacaaauuL96	590	asAfsuuuGfuggcugaGfgCfacgccscsu	814	AGGGCGUGCCUCAGCCACAAAUG	1038

ME1 39618365v.1

[1015]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1423312.3	usgscaggAfaGfCfAfcugagauucuL96	563	asGfsaadTc(Tgn)cagugcUfuCfcugca scsg	1156	CGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCG	1011
AD-1423319.3	gsascuuuGfaGfAfAfgguugaucuuL96	518	asAfsgadTc(Agn)accuucUfcAfaaguc susg	1163	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUG	966
AD-1423336.7	gsusucaaGfuGfGfAfuccacauuguL96	655	asCfsaadTg(Tgn)ggauccAfcUfugaac susg	1179	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1548743.7	usgsgugUfuGfUfCfagcaaagauuL96	541	asAfsucdTu(Tgn)gcugacAfaAfcacca scsg	1482	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1612957.2	gscscucaugGfAfAfgagaagcaguL96	1371	asdCsugdCudTcucudTcCfaugaggcs usa	1483	UAGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGA	1619
AD-1612963.2	usgsgaagagAfAfGfcagauccuguL96	1373	asdCsagdGadTcugcdTuCfucuuccas usg	1485	CAUGGAAGAGAAGCAGAUCCUGU	1620
AD-1612969.2	asgsaagcagAfUfCfcugugcguguL96	1375	asdCsacdGcdAcaggdAuCfugcuucus csu	1487	AGAGAAGCAGAUCCUGUGCGUGG	1622
AD-1613059.2	csasgacuuuGfAfGfaagguugauuL96	1377	asdAsucdAadCcuucdTcAfaagucugs usa	1489	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1613060.2	asgsacuuugAfGfAfagguugaucuL96	1378	asdGsaudCadAccuudCuCfaaagucus gsu	1490	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAUCU	965
AD-1613061.1	gsascuuugaGfAfAfgguugaucuuL96	1817	asdAsgadTcdAaccudTcUfcaaagucsu sg	1859	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUG	966
AD-1613062.2	ascsuuugagAfAfGfguugaucuguL96	1379	asdCsagdAudCaaccdTuCfucaaagus csu	1491	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCUGA	1109
AD-1613072.1	gsgsuugaucUfGfAfcccaguucauL96	1818	asdTsgadAcdTgggudCaGfaucaaccs usu	1860	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAA	1135
AD-1613075.2	usgsaucugaCfCfCfaguucaaguuL96	1383	asdAscudTgdAacugdGgUfcagaucas asc	1495	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1613079.2	csusgacccaGfUfUfcaaguggauuL96	1386	asdAsucdCadCuugadAcUfgggucags asu	1498	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUC	974
AD-1613087.1	gsusucaaguGfGfAfuccacauuguL96	1455	asdCsaadTgdTggaudCcAfcuugaacs usg	1861	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	1103
AD-1613094.2	usgsgauccaCfAfUfugagggccguL96	1391	asdCsggdCcdCucaadTgUfggauccas csu	1503	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGG	1626

ME1 39618365v.1

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1613242.2	gscsuacggaGfAfCfgugguguuuuL96	1398	asdAsaadCadCcacgdTcUfcguagcs csa	1510	UGGCUACGGAGACGUGGUGUUUG	1138
AD-1613254.2	usgsguguuuGfUfCfagcaaagauuL96	1404	asdAsucdTudTgcugdAcAfaacaccasc sg	1516	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUG	989
AD-1613256.2	gsusguuuguCfAfGfcaaagauguuL96	1406	asdAscadTcdTuugcdTgAfcaaacacsc sa	1518	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUG	991
AD-1613371.3	ascscuucaaUfGfCfcuccgucauuL96	1415	asdAsugdAcdGgaggdCaUfugaaggus gsu	1527	ACACCUUCAAUGCCUCCGUCAUC	1004
AD-1613400.2	gscsaggaagCfAfCfugagauucguL96	1420	asdCsgadAudCucagdTgCfuuccugcs asc	1532	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	1012
AD-1684592.1	gsusagccUfcAfUfGfgaagagaaguL96	1819	asCfsuudCudCuuccauGfaGfgcuacsu sc	1862	GAGUAGCCUCAUGGAAGAGAAGC	2008
AD-1684593.1	asgsccucAfuGfGfAfagagaagcauL96	1820	asUfsgcdTudCucuuccAfuGfaggcusa sc	1863	GUAGCCUCAUGGAAGAGAAGCAG	2009
AD-1684594.1	csuscaugGfaAfGfAfgaagcagauuL96	499	asAfsucdTgdCuucucuUfcCfaugagsg sc	1864	GCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUC	947
AD-1684595.1	uscsauggAfaGfAfGfaagcagaucuL96	1821	asGfsaudCudGcuucucUfuCfcaugasg sg	1865	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCC	2010
AD-1684596.1	asusggaaGfaGfAfAfgcagauccuuL96	500	asAfsggdAudCugcuucUfcUfuccausg sa	1866	UCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCUG	948
AD-1684597.1	asasgagaAfgCfAfGfauccugugcuL96	1822	asGfscadCadGgaucugCfuUfcucuusc sc	1867	GGAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCG	2011
AD-1684598.1	gsasgaagCfaGfAfUfccugugcguuL96	1823	asAfscgdCadCaggaucUfgCfuucucsu su	1868	AAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGUG	2012
AD-1684599.1	asasgcagauCfCfUfgugcugggguL96	1824	asdCsccdAcdGcacadGgAfucugcuus csu	1869	AGAAGCAGAUCCUGUGCGUGGGG	2013
AD-1684600.1	asasgcagAfuCfCfUfgugcugggguL96	1825	asCfsccaCfgcacaggAfuCfugcuuscsu	1870	AGAAGCAGAUCCUGUGCGUGGGG	2013
AD-1684601.1	asgscagaucCfUfGfugcugggguL96	1826	asdCsccdCadCgcacdAgGfaucugcus usc	1871	GAAGCAGAUCCUGUGCGUGGGGC	2014
AD-1684602.1	asgscagaUfcCfUfGfugcugggguL96	1827	asCfscccAfcgcacagGfaUfcugcususc	1872	GAAGCAGAUCCUGUGCGUGGGGC	2014
AD-1684603.1	gscsagauCfcUfGfUfgcugggguL96	1828	asGfsccdCc(Agn)cgcacaGfgAfucugc susu	1873	AAGCAGAUCCUGUGCGUGGGGCU	2015

[1016]

ME1 39618365v.1

[1017]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1684604.1	csasgaucCfuGfUfGfcgugggggcuuL96	1829	asAfsgcdCcdCacgcacAfgGfaucugsc su	1874	AGCAGAUCCUGUGCGUGGGGGCUA	2016
AD-1684605.1	asgsauccUfgUfGfCfguggggcuauL96	1830	asUfsagdCcdCcacgcaCfaGfgaucusg sc	1875	GCAGAUCCUGUGCGUGGGGGCUAG	2017
AD-1684606.1	csasgacuuuGfAfGfaagguugauuL96	1377	asdAsucdAadCcuucdTcAfaagucugs usg	1876	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1684607.1	csasgacuuuGfAfGfaagguugauuL96	1377	asdAsucdAadCcuucdTcAfaagucugs csu	1877	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1684608.1	csasgacuuuGfAfGfaagguugauaL96	1831	usdAsucdAadCcuucdTcAfaagucugs csu	1878	UACAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	964
AD-1684609.1	gsascuuuGfAfGfaagguugauuL96	1832	asdAsucdAadCcuucdTcAfaagucsus g	1879	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUC	2018
AD-1684610.1	gsascuuugaGfAfAfgguugaucuuL96	1817	asdAsgadTc(Agn)accudTcUfcAfaag ucsusg	1880	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUG	966
AD-1684611.1	ususugagAfAfGfguugaucuguL96	1833	asdCsagdAudCaaccdTuCfucaaasgs u	1881	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGA	2019
AD-1684612.1	ascsuuuaagAfAfGfguugaucuguL96	1834	asdCsagdAudCaaccdTuCfuuaaagus csu	1882	AGACUUUGAGAAGGUUGAUCUGA	1109
AD-1684613.1	ususgagaAfgGfUfUfgaucugaccuL96	1835	asGfsgudCadGaucaacCfuUfcucaasa sg	1883	CUUUGAGAAGGUUGAUCUGACCC	2020
AD-1684614.1	gsasgaagGfuUfGfAfucugacccauL96	1836	asUfsggdGudCagaucaAfcCfuucucsa sa	1884	UUGAGAAGGUUGAUCUGACCCAG	2021
AD-1684615.1	gsasagguUfgAfUfCfugacccaguuL96	1837	asAfscudGgdGucagauCfaAfccuucsu sc	1885	GAGAAGGUUGAUCUGACCCAGUU	2022
AD-1684616.1	asgsguugAfuCfUfGfacccaguucuL96	1838	asGfsaadCudGggucagAfuCfaaccusu sc	1886	GAAGGUUGAUCUGACCCAGUUCA	2023
AD-1684617.1	usgsaucugaCfCfCfaguucaaguuL96	1383	asdAscudTgdAacugdGgUfcagaucas gsc	1887	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1684618.1	usgsaucugaCfCfCfaguucaaguuL96	1383	asdAscudTgdAacugdGgUfcagaucas csu	1888	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972
AD-1684619.1	usgsaucugaCfCfCfaguucaaguaL96	1839	usdAscudTgdAacugdGgUfcagaucas csu	1889	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	972

ME1 39618365v.1

[1018]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1684620.1	asuscugaCfCfCfaguucaaguuL96	1840	asdAscudTgdAacugdGgUfcagauscsg	1890	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUG	2024
AD-1684621.1	gsasccaGfuUfCfAfaguggauccuL96	1841	asGfsgadTcdCacuugAfcUfgggucsasg	1891	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUCCA	2025
AD-1684622.1	ascsccagUfuCfAfAfguggauccauL96	527	asUfsggdAudCcacuugAfaCfugggucsasa	1892	UGACCCAGUUCAAGUGGAUCCAC	975
AD-1684623.1	csasguucAfaGfUfGfgauccacauuL96	471	asAfsugdTgdGauccacUfuGfaacugsgsg	1893	CCCAGUUCAAGUGGAUCCACAUU	919
AD-1684624.1	asgsuucaAfgUfGfGfauccacauuuL96	529	asAfsaudGudGgauccaCfuUfgaacusgsg	1894	CCAGUUCAAGUGGAUCCACAUUG	977
AD-1684625.1	asgsuggaUfcCfAfCfauugagggcuL96	1842	asGfsccdCudCaaugugGfaUfccacususg	1895	CAAGUGGAUCCACAUUGAGGGCC	2026
AD-1684626.1	usgsgaucCfaCfAfUfugagggccguL96	1843	asCfsggcCfcucaaugUfgGfauccascsu	1896	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGG	1626
AD-1684627.1	gsasuccaCfaUfUfGfagggccggauL96	1844	asUfsccdGgdCccucaaUfgUfggaucscsa	1897	UGGAUCCACAUUGAGGGCCGGAA	2027
AD-1684628.1	asusccacAfuUfGfAfgggccggaauL96	1845	asUfsucdCgdGcccucaAfuGfuggauscsc	1898	GGAUCCACAUUGAGGGCCGGAAC	2028
AD-1684629.1	gsasgacgUfgGfUfGfuuugucagcuL96	1846	asGfscudGadCaaacacCfaCfgucucscsg	1899	CGGAGACGUGGUGUUUGUCAGCA	2029
AD-1684630.1	csgsugguGfuUfUfGfucagcaaaguL96	667	asCfsuudTgdCugacaaAfcAfccacgsusc	1900	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGA	1115
AD-1684631.1	ususgucaGfcAfAfAfgauguggccuL96	1847	asGfsgcdCadCaucuuuGfcUfgacaasasc	1901	GUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCA	2030
AD-1684632.1	gsuscagcAfaAfGfAfuguggccaauL96	1848	asUfsugdGcdCacaucuUfuGfcugacsasa	1902	UUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAG	2031
AD-1684633.1	uscsagcaAfaGfAfUfguggccaaguL96	1849	asCfsuudGgdCcacaucUfuUfgcugascsa	1903	UGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGC	2032
AD-1684634.1	csasgcaaAfgAfUfGfuggccaagcuL96	1850	asGfscudTgdGccacauCfuUfugcugsasc	1904	GUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCA	2033
AD-1684635.1	asgscaaaGfaUfGfUfggccaagcauL96	1851	asUfsgcdTudGgccacaUfcUfuugcusgsa	1905	UCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCAC	2034
AD-1684636.1	gsasgacaCfcUfUfCfaaugccucccuL96	1852	asGfsgadGgdCauugaaGfgUfgucucscsg	1906	UGGAGACACCUUCAAUGCCUCCG	2035

ME1 39618365v.1

[1019]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
			csa			
AD-1684637.1	asgsacacCfuUfCfAfaugccuccguL96	1853	asCfsggdAgdGcauugaAfgGfugucusc sc	1907	GGAGACACCUUCAAUGCCUCCGU	2036
AD-1684638.1	gsascaccUfuCfAfAfugccuccguuL96	1854	asAfscgdGadGgcauugAfaGfgugucsu sc	1908	GAGACACCUUCAAUGCCUCCGUC	2037
AD-1684639.1	cscsuucaAfuGfCfCfuccgucaucuL96	557	asGfsaudGadCggaggcAfuUfgaaggs usg	1909	CACCUUCAAUGCCUCCGUCAUCU	1005
AD-1684640.1	gscscuccGfuCfAfUfcuucagccuuL96	1855	asAfsggdCudGaagaugAfcGfgaggcsa su	1910	AUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUC	2038
AD-1684641.1	csuscgcuCfaUfCfUfucagccucuuL96	561	asAfsgadGgdCugaagaUfgAfcggagsg sc	1911	GCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCUC	1009
AD-1684642.1	gsgsagcgUfgCfAfGfgaagcacuguL96	1856	asCfsagdTgdCuuccugCfaCfgcuccsu sc	1912	GAGGAGCGUGCAGGAAGCACUGA	2039
AD-1684643.1	gsasgcguGfcAfGfGfaagcacugauL96	1857	asUfscadGudGcuuccuGfcAfcgcucsc su	1913	AGGAGCGUGCAGGAAGCACUGAG	2040
AD-1684644.1	gscsgugcAfgGfAfAfgcacugagauL96	1858	asUfscudCadGugcuucCfuGfcacgcsu sc	1914	GAGCGUGCAGGAAGCACUGAGAU	2041
AD-1684645.1	gsusgcagGfaAfGfCfacugagauuuL96	562	asAfsaudCudCagugcuUfcCfugcacsg sc	1915	GCGUGCAGGAAGCACUGAGAUUC	1010
AD-1684646.1	cscscaguGfaAfCfCfugccaaagauL96	669	asdTscudTudGgcagdGuUfcacugggs usg	1916	CACCCAGUGAACCUGCCAAAGAA	1117
AD-1684647.1	cscsagugAfaCfCfUfgccaaagaauL96	683	asdTsucdTudTggcadGgUfucacuggs gsu	1917	ACCCAGUGAACCUGCCAAAGAAA	1131
AD-1684648.1	csusgcguUfgUfGfCfagacucuauuL96	578	asdAsuadGadGucugdCaCfaacgcags gsg	1918	CCCUGCGUUGUGCAGACUCUAUU	1026
AD-1684649.1	usgscguuGfuGfCfAfgacucuauuuL96	579	asdAsaudAgdAgucudGcAfcaacgcas gsg	1919	CCUGCGUUGUGCAGACUCUAUUC	1027
AD-1684650.1	gscsguugUfgCfAfGfacucuauucuL96	580	asdGsaadTadGagucdTgCfacaacgcs asg	1920	CUGCGUUGUGCAGACUCUAUUCC	1028
AD-1684651.1	csgsuuguGfcAfGfAfcucuauuccuL96	581	asdGsgadAudAgagudCuGfcacaacgs csa	1921	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUCCC	1029
AD-1684652.1	gsusugugCfaGfAfCfucuauucccuL96	691	asdGsggdAadTagagdTcUfgcacaacs	1922	GCGUUGUGCAGACUCUAUUCCCA	1139

ME1 396183651.1

[1020]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
			gsc			
AD-1684653.1	ususgugcAfgAfCfUfcuauucccauL96	582	asdTsggdGadAuagadGuCfugcacaas csg	1923	CGUUGUGCAGACUCUAUUCCCAC	1030
AD-1684654.1	usasuuccCfaCfAfGfcucagaagcuL96	583	asdGscudTcdTgagcdTgUfgggaauas gsa	1924	UCUAUUCCCACAGCUCAGAAGCU	1031
AD-1684655.1	asusucccAfcAfGfCfucagaagcuuL96	584	asdAsgcdTudCugagdCuGfugggaaus asg	1925	CUAUUCCCACAGCUCAGAAGCUG	1032
AD-1684656.1	usgscccaCfcAfGfCfcugugauuuuuL96	677	asdAsaadTcdAcaggdCuGfgugggcas gsg	1926	CCUGCCCACCAGCCUGUGAUUUG	1125
AD-1684657.1	gscsccacCfaGfCfCfcugauuugguL96	679	asdCsaadAudCacagdGcUfgguggcs asg	1927	CUGCCCACCAGCCUGUGAUUUGA	1127
AD-1684658.1	csusuggaGfcCfCfAfccuuggaauuL96	585	asdAsuudCcdAaggudGgGfcuccaags gsg	1928	CCCUUGGAGCCCACCUUGGAAUU	1033
AD-1684659.1	ususggagCfcCfAfCfcuuggaauuuL96	673	asdAsaudTcdCaaggdTgGfgcuccaas gsg	1929	CCUUGGAGCCCACCUUGGAAUUA	1121
AD-1684660.1	usgsgagcCfcAfCfCfcuuggaauuauL96	675	asdTsaadTudCcaagdGuGfggcuccas asg	1930	CUUGGAGCCCACCUUGGAAUUAA	1123
AD-1684661.1	gsgsagccCfaCfCfUfuggaauuaauL96	586	asdTsuadAudTccaadGgUfgggcuccs asa	1931	UUGGAGCCCACCUUGGAAUUAAG	1034
AD-1684662.1	gsasgcccAfcCfUfUfggaauuaaguL96	587	asdCsuudAadTuccadAgGfugggcucs csa	1932	UGGAGCCCACCUUGGAAUUAAGG	1035
AD-1684663.1	asgscccaCfcUfUfGfgaauuaagguL96	588	asdCscudTadAuuccdAaGfgugggcus csc	1933	GGAGCCCACCUUGGAAUUAAGGG	1036
AD-1684664.1	gscsccacCfuUfGfGfaauuaaggguL96	589	asdCsccdTudAauucdCaAfggugggcs usc	1934	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGGGC	1037
AD-1684665.1	gsgscgugCfcUfCfAfgccacaaauuL96	590	asdAsuudTgdTggcudGaGfgcacgccs csu	1935	AGGGCGUGCCUCAGCCACAAAUG	1038
AD-1684666.1	uscsagccAfcAfAfAfugugacccauL96	591	asdTsggdGudCacaudTuGfuggcugas ggg	1936	CCUCAGCCACAAAUGUGACCCAG	1039
AD-1684667.1	asgsguccGfaUfCfUfggaacacauuL96	681	asdAsugdTgdTuccadGaUfcggaccus csc	1937	GGAGGUCCGAUCUGGAACACAUA	1129
AD-1684668.1	gsgsuccgAfuCfUfGfgaacacauauL96	592	asdTsaudGudGuuccdAgAfucggaccs	1938	GAGGUCCGAUCUGGAACACAUAU	1040

ME1 39618365v.1

[1021]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
			usc			
AD-1684669.1	gsusccgaUfcUfGfGfaacacauauuL96	593	asdAsuadTgdTguucdCaGfaucggacs csu	1939	AGGUCCGAUCUGGAACACAUAUU	1041
AD-1684670.1	uscscgauCfuGfGfAfacacauauuuL96	594	asdAsaudAudGuguudCcAfgaucggas csc	1940	GGUCCGAUCUGGAACACAUAUUG	1042
AD-1684671.1	cscsgaucUfgGfAfAfcacauauuguL96	595	asdCsaadTadTgugudTcCfagaucggs asc	1941	GUCCGAUCUGGAACACAUAUUGG	1043
AD-1684672.1	csgsaucuGfgAfAfCfacauauugguL96	665	asdCscadAudAugugdTuCfcagaucgs gsa	1942	UCCGAUCUGGAACACAUAUUGGA	1113
AD-1684673.1	gsasucugGfaAfCfAfcauauuggauL96	657	asdTsccdAadTaugudGuUfccagaucs gsg	1943	CCGAUCUGGAACACAUAUUGGAA	1105
AD-1684674.1	asuscuggAfaCfAfCfauauuggaauL96	596	asdTsucdCadAuaugdTgUfuccagaus csg	1944	CGAUCUGGAACACAUAUUGGAAU	1044
AD-1684675.1	uscsuggaAfcAfCfAfuauuggaauuL96	597	asdAsuudCcdAauaudGuGfuuccagas usc	1945	GAUCUGGAACACAUAUUGGAAUU	1045
AD-1684676.1	csusggaaCfaCfAfUfauuggaauuuL96	598	asdAsaudTcdCaauadTgUfguuccags asu	1946	AUCUGGAACACAUAUUGGAAUUG	1046
AD-1684677.1	usgsgaacAfcAfUfAfuuggaauuguL96	599	asdCsaadTudCcaaudAuGfuguuccas gsa	1947	UCUGGAACACAUAUUGGAAUUGG	1047
AD-1684678.1	gsgsaacaCfaUfAfUfuggaauugguL96	600	asdCscadAudTccaadTaUfguguuccs asg	1948	CUGGAACACAUAUUGGAAUUGGG	1048
AD-1684679.1	usasggguGfgGfUfAfaggccuuauuL96	684	asdAsuadAgdGccuudAcCfcacccuas usa	1949	UAUAGGGUGGGUAAGGCCUUAUA	1132
AD-1684680.1	asgsggugGfgUfAfAfggccuuauauL96	686	asdTsaudAadGgccudTaCfccacccus asu	1950	AUAGGGUGGGUAAGGCCUUAUAA	1134
AD-1684681.1	gsgsguggGfuAfAfGfgccuuauaauL96	601	asdTsuadTadAggccdTuAfcccacccsu sa	1951	UAGGGUGGGUAAGGCCUUAUAAU	1049
AD-1684682.1	gsgsugggUfaAfGfGfccuuauaauuL96	602	asdAsuudAudAaggcdCuUfacccaccs csu	1952	AGGGUGGGUAAGGCCUUAUAAUG	1050
AD-1684683.1	gsusggguAfaGfGfCfcuuauaauguL96	603	asdCsaudTadTaaggdCcUfuacccacs csc	1953	GGGUGGGUAAGGCCUUAUAAUGU	1051
AD-1684684.1	usgsgguaAfgGfCfCfuuauaauguuL96	663	asdAscadTudAuaagdGcCfuuacccas	1954	GGUGGGUAAGGCCUUAUAAUGUA	1111

ME1 39618365v.1

[1022]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
			csc			
AD-1684685.1	gsgsguaaGfgCfCfUfuauauguauL96	656	asdTsacdAudTauaadGgCfcuuaccs asc	1955	GUGGGUAAGGCCUUAUAAUGUAA	1104
AD-1684686.1	gsgsuaagGfcCfUfUfauauguaauL96	653	asdTsuadCadTuauadAgGfccuuaccs csa	1956	UGGGUAAGGCCUUAUAAUGUAAA	1101
AD-1684687.1	gsusaaggCfcUfUfAfuauguaaauL96	604	asdTsuudAcdAuuaudAaGfgccuuacs csc	1957	GGGUAAGGCCUUAUAAUGUAAAG	1052
AD-1684688.1	usasaggcCfuUfAfUfaauguaaaguL96	649	asdCsuudTadCauuadTaAfggccuuas csc	1958	GGUAAGGCCUUAUAAUGUAAAGA	1097
AD-1684689.1	asasggccUfuAfUfAfauguaaagauL96	605	asdTscudTudAcauudAuAfaggccuus asc	1959	GUAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAG	1053
AD-1684690.1	asgsgccUfuAfUfAfAfuguaaagaguL96	606	asdCsucdTudTacaudTaUfaaggccus usa	1960	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGC	1054
AD-1684691.1	gsgsccuuAfuAfAfUfguaaagagcuL96	644	asdGscudCudTuacadTuAfuaaggccs usu	1961	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCA	1092
AD-1684692.1	gscscuuaUfaAfUfGfuaaagagcauL96	607	asdTsgcdTcdTuuacdAuUfauaaggcsc su	1962	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAU	1055
AD-1684693.1	gscsauauAfaUfGfUfaaagggcuuuL96	608	asdAsagdCcdCuuuadCaUfuauaugcs usc	1963	GAGCAUAUAAUGUAAAGGGCUUU	1056
AD-1684694.1	csasuauaAfuGfUfAfaagggcuuuuL96	650	asdAsaadGcdCcuuudAcAfuuauaugs csu	1964	AGCAUAUAAUGUAAAGGGCUUUA	1098
AD-1684695.1	asusauaaUfgUfAfAfagggcuuuauL96	609	asdTsaadAgdCccuudTaCfauuauaus gsc	1965	GCAUAUAAUGUAAAGGGCUUUAG	1057
AD-1684696.1	usasuaauGfuAfAfAfgggcuuuaguL96	645	asdCsuadAadGcccudTuAfcauuauas usg	1966	CAUAUAAUGUAAAGGGCUUUAGA	1093
AD-1684697.1	asusaaugUfaAfAfGfggcuuuagauL96	610	asdTscudAadAgcccdTuUfacauuaus asu	1967	AUAUAAUGUAAAGGGCUUUAGAG	1058
AD-1684698.1	usasauguAfaAfGfGfgcuuuagaguL96	611	asdCsucdTadAagccdCuUfuacauuas usa	1968	UAUAAUGUAAAGGGCUUUAGAGU	1059
AD-1684699.1	asasuguaAfaGfGfGfcuuuagaguuL96	612	asdAscudCudAaagcdCcUfuuacauus asu	1969	AUAAUGUAAAGGGCUUUAGAGUG	1060
AD-1684700.1	cscsuggaUfuAfAfAfaucugccauuL96	613	asdAsugdGcdAgauudTuAfauccaggs	1970	GACCUGGAUUAAAAUCUGCCAUU	1061

ME1 39618365v.1

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
			usc			
AD-1684701.1	csusggauUfaAfAfAfucugccauuuL96	614	asdAsaudGgdCagaudTuUfaauccags gsu	1971	ACCUGGAUUAAAAUCUGCCAUUU	1062
AD-1684702.1	usgsgauuAfaAfAfAfUfcugccauuuuuL96	641	asdAsaadTgdGcagadTuUfuaauccas gsg	1972	CCUGGAUUAAAAUCUGCCAUUUA	1089
AD-1684703.1	gsgsauuaAfaAfUfCfugccauuuauL96	640	asdTsaadAudGgcagdAuUfuuaauccs asg	1973	CUGGAUUAAAAUCUGCCAUUUAA	1088
AD-1684704.1	gsasuuaaAfaUfCfUfgccauuuaauL96	615	asdTsuadAadTggcadGaUfuuuaaucs csa	1974	UGGAUUAAAAUCUGCCAUUUAAU	1063
AD-1684705.1	asusuaaaAfuCfUfGfccauuuaauuL96	616	asdAsuudAadAuggcdAgAfuuuuaaus csc	1975	GGAUUAAAAUCUGCCAUUUAAUU	1064
AD-1684706.1	asasaucuGfcCfAfUfuuaauuagcuL96	617	asdGscudAadTuaaadTgGfcagauuus usa	1976	UAAAAUCUGCCAUUUAAUUAGCU	1065
AD-1684707.1	asasucugCfcAfUfUfuaauuagcuuL96	618	asdAsgcdTadAuuaadAuGfgcagauus usu	1977	AAAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUG	1066
AD-1684708.1	asuscugcCfaUfUfUfaauuagcuguL96	619	asdCsagdCudAauuadAaUfggcagaus usu	1978	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGC	1067
AD-1684709.1	uscsugccAfuUfUfAfauuagcugcuL96	666	asdGscadGcdTaauudAaAfuggcagas usu	1979	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCA	1114
AD-1684710.1	csusgccaUfuUfAfUfauuagcugcauL96	620	asdTsgcdAgdCuaaudTaAfauggcags asu	1980	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAU	1068
AD-1684711.1	usgsccauUfuAfAfUfuagcugcauuL96	651	asdAsugdCadGcuaadTuAfaauggcas gsa	1981	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUA	1099
AD-1684712.1	ascsgcaaUfcUfGfCfcucaauuucuL96	621	asdGsaadAudTgaggdCaGfauugcgus usa	1982	UAACGCAAUCUGCCUCAAUUUCU	1069
AD-1684713.1	csgscaauCfuGfCfCfucaauuucuuL96	622	asdAsgadAadTugagdGcAfgauugcgs usu	1983	AACGCAAUCUGCCUCAAUUUCUU	1070
AD-1684714.1	gscsaaucUfgCfCfUfcaauuucuuuL96	623	asdAsagdAadAuugadGgCfagauugcs gsu	1984	ACGCAAUCUGCCUCAAUUUCUUC	1071
AD-1684715.1	csasaucuGfcCfUfCfaauuucuucuL96	659	asdGsaadGadAauugdAgGfcagauug scsg	1985	CGCAAUCUGCCUCAAUUUCUUCA	1107
AD-1684716.1	asasucugCfcUfCfAfauuucuucauL96	624	asdTsgadAgdAaauudGaGfgcagauus	1986	GCAAUCUGCCUCAAUUUCUUCAU	1072

[1023]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
			gsc			
AD-1684717.1	asuscugcCfuCfAfAfuuuucuucauuL96	625	asdAsugdAadGaaaudTgAfggcagaus usg	1987	CAAUCUGCCUCAAUUUCUUCAUC	1073
AD-1684718.1	uscsugccUfcAfAfUfuuucuucaucuL96	626	asdGsaudGadAgaaadTuGfaggcaga susu	1988	AAUCUGCCUCAAUUUCUUCAUCU	1074
AD-1684719.1	csusgccuCfaAfUfUfucuucaucuuL96	627	asdAsgadTgdAagaadAuUfgaggcags asu	1989	AUCUGCCUCAAUUUCUUCAUCUG	1075
AD-1684720.1	usgsccucAfaUfUfUfcuucaucugL96	628	asdCsagdAudGaagadAaUfugaggcas gsa	1990	UCUGCCUCAAUUUCUUCAUCUGU	1076
AD-1684721.1	gscscucaAfuUfUfCfuucaucuguL96	629	asdAscadGadTgaagdAaAfuugaggcs asg	1991	CUGCCUCAAUUUCUUCAUCUGUC	1077
AD-1684722.1	cscsucaaUfuUfCfUfucaucugucL96	647	asdGsacdAgdAugaadGaAfauugaggs csa	1992	UGCCUCAAUUUCUUCAUCUGUCA	1095
AD-1684723.1	csuscaauUfuCfUfUfcaucugucauL96	648	asdTsgadCadGaugadAgAfaauugags gsc	1993	GCCUCAAUUUCUUCAUCUGUCAA	1096
AD-1684724.1	uscsaauuUfcUfUfCfaucugucaauL96	642	asdTsugdAcdAgaugdAaGfaaauugas ggsg	1994	CCUCAAUUUCUUCAUCUGUCAAA	1090
AD-1684725.1	csasauuuCfuUfCfAfucugucaaauL96	630	asdTsuudGadCagaudGaAfgaaauug sasg	1995	CUCAAUUUCUUCAUCUGUCAAAU	1078
AD-1684726.1	asasuuucUfuCfAfUfcugucaaauuL96	631	asdAsuudTgdAcagadTgAfagaaauus gsa	1996	UCAAUUUCUUCAUCUGUCAAAUG	1079
AD-1684727.1	asusuucuUfcAfUfCfugucaaauguL96	632	asdCsaudTudGacagdAuGfaagaaaus usg	1997	CAAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGG	1080
AD-1684728.1	ususucuuCfaUfCfUfgucaaaugguL96	643	asdCscadTudTgacadGaUfgaagaaas usu	1998	AAUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGA	1091
AD-1684729.1	ususcuucAfuCfUfGfucaaauggauL96	639	asdTsccdAudTugacdAgAfugaagaas asu	1999	AUUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAA	1087
AD-1684730.1	asasuucuGfcUfUfGfgcuacagaauL96	633	asdTsucdTgdTagccdAaGfcagaauus gsg	2000	CCAAUUCUGCUUGGCUACAGAAU	1081
AD-1684731.1	asusucugCfuUfGfGfGfcuacagaauuL96	634	asdAsuudCudGuagcdCaAfgcagaaus usg	2001	CAAUUCUGCUUGGCUACAGAAUU	1082
AD-1684732.1	ususcugcUfuGfGfGfCfuacagaauuuL96	654	asdAsaudTcdTguagdCcAfagcagaas	2002	AAUUCUGCUUGGCUACAGAAUUA	1102

[1024]

ME1 39618365v.1

[1025]

듀플렉스 명칭	센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 가닥 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
			usu			
AD-1684733.1	uscsugcuUfgGfCfUfacagaauuauL96	635	asdTsaadTudCuguadGcCfaagcagas asu	2003	AUUCUGCUUGGCUACAGAAUUAU	1083
AD-1684734.1	csusgcuuGfgCfUfAfcagaauuauuL96	636	asdAsuadAudTcugudAgCfcaagcags asa	2004	UUCUGCUUGGCUACAGAAUUAUU	1084
AD-1684735.1	usgscuugGfcUfAfCfagaauuauuuL96	637	asdAsaudAadTucugdTaGfccaagcas gsa	2005	UCUGCUUGGCUACAGAAUUAUUG	1085
AD-1684736.1	gscsuuggCfuAfCfAfgaauuauuguL96	638	asdCsaadTadAuucudGuAfgccaagcs asg	2006	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUUGU	1086
AD-1684737.1	asusuauuGfuGfAfGfgauaaaaucuL96	652	asdGsaudTudTauccdTcAfcaauaaus usc	2007	GAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCA	1100

ME1 396183651v.1

[표 14] Hep3b 세포에서의 KHK 단일 투여량 스크리닝

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1290635.2	98.30	12.80	109.90	0.00	133.00	0.00
AD-1684641.1	25.30	0.00	51.50	14.40	18.60	10.60
AD-1684620.1	7.20	2.70	11.30	0.70	10.10	2.10
AD-1684619.1	6.60	1.50	13.70	3.60	17.90	2.90
AD-1684610.1	7.60	1.60	15.40	3.70	25.00	7.40
AD-1684617.1	7.60	1.40	13.30	5.40	12.50	4.00
AD-1613079.2	9.70	2.20	36.70	8.80	33.60	5.70
AD-1684618.1	5.60	0.70	13.00	4.60	9.50	1.60
AD-1684622.1	8.30	2.50	14.00	2.30	17.60	4.50
AD-1684607.1	8.30	0.90	14.40	2.70	12.10	2.10
AD-1684614.1	7.80	1.50	22.00	7.60	23.30	7.70
AD-1613059.2	8.50	0.50	11.70	1.40	11.80	1.50
AD-1613075.2	6.90	0.70	16.00	4.90	19.60	6.80
AD-1613061.1	5.90	2.20	8.00	2.50	10.50	6.10
AD-1684608.1	10.20	2.80	19.20	3.00	18.80	6.80
AD-1684624.1	16.50	3.50	31.80	5.70	50.70	12.80
AD-1423319.3	9.20	0.70	14.40	2.10	14.90	1.60
AD-1684606.1	8.10	2.00	12.40	2.20	14.10	4.40
AD-1684609.1	8.40	1.20	17.00	2.90	14.00	4.00
AD-1684616.1	15.20	2.90	29.70	8.40	31.50	3.00
AD-1613060.2	13.60	1.70	27.00	1.90	29.80	9.50
AD-1613087.1	16.80	2.90	35.50	6.30	39.80	10.40
AD-1290539.5	12.30	2.80	18.30	2.90	21.70	2.50
AD-1290885.5	17.50	5.90	41.70	7.50	63.60	1.40
AD-1613062.2	12.10	2.10	24.10	4.90	28.60	9.00
AD-1684611.1	14.70	3.70	22.30	2.40	26.50	6.10
AD-1684623.1	18.60	3.60	31.90	3.00	59.60	13.80
AD-1612969.2	15.40	4.00	30.40	10.90	52.70	6.80
AD-1613256.2	8.30	1.20	23.60	6.70	33.40	3.80
AD-1423312.3	5.70	2.30	20.50	5.50	16.00	5.80
AD-1548743.7	14.60	2.40	24.20	2.30	34.60	8.10
AD-1684596.1	21.40	8.00	20.40	0.70	24.30	6.00
AD-1423336.7	10.90	1.50	32.80	3.40	36.60	5.80
AD-1612963.2	12.30	4.10	26.50	5.90	28.70	7.10
AD-1290611.3	15.60	3.80	32.40	7.40	54.20	10.00
AD-1613254.2	11.60	2.20	20.70	4.50	24.00	2.80
AD-1684612.1	11.70	1.00	19.50	2.70	31.70	9.10
AD-1684645.1	14.90	2.80	28.80	6.70	35.70	4.70
AD-1684621.1	21.20	6.50	59.50	12.40	42.00	9.10

[1026]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1290837.5	17.70	6.20	49.70	7.60	69.90	15.10
AD-1684598.1	37.30	9.50	67.00	19.00	66.40	10.90
AD-1684638.1	23.00	6.60	47.50	13.90	40.40	7.20
AD-1290599.7	11.00	1.20	18.60	3.30	40.00	5.00
AD-1613400.2	7.80	1.70	19.10	7.80	23.00	2.20
AD-1684615.1	17.50	3.20	41.00	2.90	52.70	6.40
AD-1684630.1	14.20	1.30	45.40	10.30	51.20	10.00
AD-1613072.1	43.70	14.40	72.70	6.50	86.70	11.40
AD-1684632.1	17.50	5.60	36.80	7.70	53.40	3.40
AD-1613242.2	11.60	2.60	28.40	9.80	35.20	8.90
AD-1684605.1	53.80	6.00	72.00	8.60	102.80	17.40
AD-1684594.1	16.70	3.90	27.10	4.20	35.80	9.10
AD-1612957.2	14.90	5.10	29.60	7.40	25.90	6.30
AD-1290971.3	13.60	2.40	37.60	9.50	36.90	12.60
AD-1684595.1	29.60	9.90	49.80	12.20	52.40	9.80
AD-1613371.3	14.20	4.40	27.70	5.80	32.10	2.80
AD-1684593.1	20.10	5.10	32.70	10.70	39.60	13.90
AD-1684639.1	13.50	4.50	35.10	6.50	39.90	2.30
AD-1613094.2	16.80	5.20	38.70	4.90	58.50	17.50
AD-1684597.1	30.30	3.00	61.00	14.40	48.90	4.70
AD-1290563.2	50.40	7.90	92.60	14.00	95.40	26.70
AD-1684599.1	41.60	13.60	66.40	17.20	66.80	14.50
AD-1684640.1	17.80	3.60	50.90	10.60	62.70	11.10
AD-1290584.2	32.10	9.80	70.00	11.80	76.10	20.40
AD-1684627.1	20.10	10.50	54.00	12.10	71.60	11.20
AD-1290969.7	18.50	5.40	31.80	7.00	34.30	5.10
AD-1290651.2	51.80	11.50	100.80	20.90	117.60	24.10
AD-1684628.1	17.40	7.00	26.80	5.30	34.10	6.40
AD-1290884.5	20.80	7.20	37.60	7.60	39.00	5.00
AD-1684633.1	25.60	5.90	52.30	3.50	77.80	17.00
AD-1684637.1	31.90	10.90	55.00	9.20	68.60	17.60
AD-1684629.1	38.00	5.90	86.00	13.60	91.70	16.40
AD-1684635.1	32.60	4.30	87.20	14.10	45.90	4.10
AD-1684613.1	43.20	9.20	84.20	23.20	75.90	26.30
AD-1684604.1	47.30	8.80	78.10	15.50	83.00	11.40
AD-1290666.2	28.30	8.10	62.20	16.50	74.10	11.60
AD-1684634.1	39.90	11.00	76.80	9.60	86.20	17.40
AD-1684600.1	70.30	11.40	101.80	5.30	63.80	22.40
AD-1684644.1	68.00	19.10	159.30	17.60	131.10	15.50
AD-1684643.1	96.80	16.70	130.10	23.00	140.40	19.50

[1027]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1684601.1	92.10	22.20	136.00	33.00	115.30	33.70
AD-1684626.1	35.10	7.20	65.30	10.50	66.90	5.70
AD-1684642.1	72.30	18.80	116.80	22.20	124.30	8.60
AD-1684592.1	68.50	13.90	120.10	23.20	85.70	6.80
AD-1684636.1	52.00	18.10	88.40	34.10	87.30	10.60
AD-1684603.1	133.70	13.10	143.80	21.30	128.00	22.60
AD-1684631.1	114.50	35.20	163.20	10.70	162.80	24.90
AD-1684625.1	74.60	12.90	121.80	25.30	105.40	20.30
AD-1290523.2	38.30	4.50	44.10	3.20	49.20	15.10
AD-1684602.1	91.40	21.30	151.40	24.60	110.60	24.70
AD-1290570.2	113.50	16.00	137.90	22.90	94.90	11.30
AD-1684666.1	116.20	5.80	109.50	14.40	143.90	23.60
AD-1290865.2	58.40	13.50	64.50	10.30	77.90	7.80
AD-1290589.2	92.60	17.80	108.80	5.90	113.00	7.50
AD-1684681.1	111.40	18.20	129.40	13.10	131.70	21.70
AD-1684689.1	148.40	36.10	91.30	3.00	122.40	27.70
AD-1684708.1	51.20	10.40	83.10	17.60	93.00	21.90
AD-1290557.2	118.30	12.80	76.90	5.70	125.20	33.40
AD-1290515.2	106.60	14.40	116.50	20.20	98.10	9.30
AD-1290741.2	109.20	9.20	119.20	28.90	144.10	20.80
AD-1684713.1	91.70	14.60	84.70	7.90	116.30	17.60
AD-1290650.2	89.60	6.80	75.90	10.30	123.80	18.30
AD-1290897.2	54.80	10.60	81.70	22.90	75.20	24.00
AD-1290556.2	123.30	14.80	92.50	13.30	115.10	12.00
AD-1290750.2	93.70	13.30	95.10	14.20	100.10	12.50
AD-1684714.1	98.00	6.20	136.70	24.30	118.10	12.60
AD-1290654.2	102.80	15.70	119.50	14.80	134.00	32.20
AD-1290909.2	91.20	10.30	108.90	34.40	81.90	22.00
AD-1684674.1	96.60	21.20	118.40	19.30	112.90	27.70
AD-1684712.1	46.90	8.60	88.20	13.40	75.30	13.50
AD-1290796.2	111.90	12.00	119.70	14.30	171.60	18.40
AD-1290612.2	65.20	11.20	94.10	16.20	87.40	11.00
AD-1290633.2	106.60	11.10	94.20	9.50	97.00	23.00
AD-1684691.1	142.10	25.10	112.20	13.20	129.20	9.80
AD-1290659.2	79.40	14.80	103.40	10.30	120.70	13.50
AD-1684686.1	107.60	17.70	129.20	33.80	108.30	23.50
AD-1290604.2	60.90	12.20	64.30	15.40	76.30	16.10
AD-1290574.2	121.10	5.80	122.10	15.40	128.60	12.90
AD-1290609.2	87.60	13.30	111.90	17.40	91.70	17.20
AD-1290911.2	134.00	15.60	65.80	14.70	82.30	16.50

[1028]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1290615.2	110.30	11.00	127.90	11.60	158.20	13.00
AD-1684710.1	95.20	12.40	103.60	33.60	117.10	10.50
AD-1684709.1	89.50	19.50	81.20	18.80	92.00	6.10
AD-1290533.2	91.20	19.70	104.90	13.90	99.00	13.30
AD-1684671.1	78.00	7.50	102.80	18.70	98.50	11.20
AD-1684650.1	108.50	3.10	127.80	12.40	118.90	14.50
AD-1684711.1	109.10	20.40	116.90	21.40	106.80	24.30
AD-1684670.1	73.90	14.70	104.70	17.20	127.80	8.90
AD-1684692.1	96.10	16.30	113.50	17.10	103.70	8.30
AD-1290939.2	112.00	10.60	108.90	18.70	101.00	11.20
AD-1684662.1	113.70	21.40	115.40	20.80	117.00	19.60
AD-1684700.1	97.00	21.20	99.20	20.90	65.60	13.10
AD-1290742.2	120.00	18.60	140.80	26.00	97.10	12.40
AD-1684715.1	85.70	18.20	72.70	18.50	120.60	8.70
AD-1290894.2	102.60	11.70	125.50	28.90	149.60	44.30
AD-1684718.1	112.50	13.00	122.40	22.90	136.80	18.20
AD-1290702.2	112.80	29.70	73.50	8.90	80.50	18.40
AD-1684688.1	106.50	25.50	124.40	36.40	123.10	16.60
AD-1684690.1	110.50	5.50	94.50	13.40	106.60	11.50
AD-1684672.1	94.00	12.20	91.00	4.70	98.10	9.30
AD-1684684.1	124.60	21.80	134.40	17.30	121.20	11.40
AD-1684723.1	122.90	4.90	137.70	20.30	142.70	35.90
AD-1684651.1	121.50	44.40	94.60	19.10	107.00	15.50
AD-1684683.1	86.10	5.00	122.80	16.60	91.60	12.10
AD-1290973.2	135.00	19.60	121.30	17.90	129.00	27.10
AD-1290857.2	106.00	12.00	105.00	22.10	89.90	13.10
AD-1684649.1	61.80	9.50	90.40	9.30	67.00	31.50
AD-1290516.2	106.50	19.40	84.40	15.50	70.60	6.80
AD-1290554.2	71.60	21.20	72.80	12.90	71.10	20.50
AD-1290509.2	115.50	16.80	112.90	19.60	92.90	15.10
AD-1290660.2	132.60	30.90	135.00	21.70	98.20	28.10
AD-1684698.1	116.30	8.30	111.20	6.20	90.70	25.00
AD-1290670.2	122.20	6.90	135.80	24.50	150.90	20.40
AD-1684673.1	101.80	11.20	103.80	5.00	105.40	30.20
AD-1684646.1	148.30	19.10	159.50	17.50	128.30	21.40
AD-1290597.2	109.30	23.60	97.80	15.50	109.10	34.10
AD-1290573.2	71.20	7.50	88.60	4.80	93.50	6.40
AD-1684707.1	88.20	7.50	94.50	13.40	91.10	19.00
AD-1684722.1	102.60	11.40	147.30	34.10	162.60	1.40
AD-1290639.2	88.00	11.40	74.20	8.40	83.20	11.10

[1029]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1290551.2	100.60	27.30	74.50	19.50	105.80	31.00
AD-1684655.1	146.00	14.60	127.60	21.40	109.60	18.60
AD-1684678.1	148.20	38.60	144.00	24.60	160.70	11.20
AD-1290800.2	129.20	17.20	141.00	10.40	119.30	16.10
AD-1684726.1	83.90	6.80	95.10	21.20	153.80	21.30
AD-1290764.2	85.70	9.50	100.30	16.60	89.50	14.40
AD-1290672.2	90.20	14.50	108.20	6.50	122.60	29.80
AD-1684685.1	158.00	23.20	147.70	27.30	131.50	17.80
AD-1290528.2	17.30	2.30	26.80	4.40	35.90	7.40
AD-1684696.1	83.80	15.70	87.80	20.90	56.60	13.20
AD-1290836.2	120.80	24.10	138.00	20.80	153.80	22.50
AD-1684682.1	99.50	7.40	121.50	22.20	102.10	19.30
AD-1684659.1	61.20	13.60	89.50	3.40	102.00	18.30
AD-1684669.1	101.90	15.80	114.60	19.50	112.10	24.30
AD-1684704.1	115.60	9.50	143.60	36.20	111.10	34.60
AD-1684716.1	83.10	11.60	87.30	7.90	106.30	22.40
AD-1684699.1	106.50	14.40	111.70	29.80	64.20	17.80
AD-1290510.2	112.30	18.30	137.60	27.30	155.40	21.70
AD-1290531.2	87.20	9.20	113.60	33.80	125.10	21.60
AD-1684703.1	101.00	14.00	104.40	15.90	81.80	17.40
AD-1290910.2	96.60	6.80	96.30	35.70	123.50	13.10
AD-1684705.1	98.30	15.30	108.60	32.30	96.40	21.30
AD-1290618.2	109.80	9.20	117.20	13.60	72.30	17.00
AD-1684668.1	95.50	5.80	105.80	16.30	103.00	8.00
AD-1684701.1	61.40	12.80	59.40	11.60	81.70	15.50
AD-1290542.2	110.40	18.30	120.10	23.60	110.00	3.90
AD-1290626.2	92.50	9.90	95.20	10.10	105.00	8.60
AD-1684724.1	98.40	8.20	106.50	12.10	144.80	26.30
AD-1290535.2	131.60	18.00	137.80	13.30	127.70	33.60
AD-1290558.2	129.70	41.60	107.30	30.00	61.90	12.50
AD-1684647.1	118.10	43.70	124.50	25.80	94.60	17.50
AD-1290763.2	91.60	6.90	121.20	18.40	105.70	16.10
AD-1684677.1	94.50	18.30	97.10	22.20	103.50	4.00
AD-1684658.1	115.10	25.50	108.90	16.00	126.20	12.60
AD-1684687.1	92.20	17.60	107.40	15.70	104.80	11.50
AD-1684719.1	97.00	5.10	121.20	5.20	106.00	10.70
AD-1290681.2	130.40	12.30	120.30	17.30	113.50	18.10
AD-1684653.1	133.20	34.50	112.90	7.20	94.80	25.20
AD-1290841.2	166.20	35.70	140.10	1.50	147.10	15.70
AD-1290687.2	83.90	6.80	140.00	15.70	138.80	12.90

[1030]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1290592.2	75.50	4.00	63.30	22.80	53.40	4.00
AD-1290522.2	86.40	5.50	102.50	18.10	95.70	11.40
AD-1290880.2	125.50	24.70	94.30	11.10	126.00	12.60
AD-1684693.1	56.90	19.40	53.80	7.10	46.50	6.60
AD-1684679.1	96.50	11.30	111.50	11.40	115.70	21.40
AD-1290555.2	102.60	12.20	59.80	6.50	74.00	33.30
AD-1684648.1	64.70	25.60	86.20	8.10	69.90	28.10
AD-1684725.1	97.40	10.30	109.20	10.50	143.70	21.00
AD-1684706.1	37.50	4.70	46.80	16.60	55.10	14.90
AD-1684663.1	111.70	15.50	118.30	30.30	86.10	35.10
AD-1684702.1	100.20	11.00	79.80	12.00	81.80	10.10
AD-1291003.2	110.40	24.90	108.30	14.50	122.30	20.40
AD-1684664.1	110.20	5.00	117.70	22.00	98.80	7.20
AD-1684697.1	58.70	13.20	66.60	14.80	62.10	15.80
AD-1290514.2	89.80	6.40	108.60	7.20	151.30	18.10
AD-1290989.2	93.40	7.70	101.00	18.70	110.30	13.70
AD-1684657.1	90.30	11.70	98.80	16.00	99.70	29.30
AD-1684654.1	128.30	24.50	109.50	22.10	105.60	33.40
AD-1684695.1	106.60	19.70	91.90	14.50	58.70	7.60
AD-1290712.2	78.60	8.50	126.00	31.80	96.20	13.60
AD-1290931.2	144.80	16.70	127.50	23.50	120.60	18.50
AD-1684729.1	117.20	9.80	134.20	14.70	138.70	25.30
AD-1290805.2	87.90	18.00	94.50	33.50	102.90	20.50
AD-1290755.2	117.00	13.30	124.90	28.50	125.00	29.10
AD-1290527.2	124.10	2.80	76.20	21.60	92.30	31.20
AD-1684652.1	102.00	14.00	96.20	28.30	72.30	18.50
AD-1290507.2	107.20	18.20	118.90	22.10	145.70	41.10
AD-1290747.2	119.20	36.80	103.60	5.30	102.40	14.10
AD-1290926.2	104.90	20.70	105.00	24.10	85.60	16.00
AD-1290983.2	93.70	26.10	136.80	26.50	117.40	15.60
AD-1684680.1	119.70	9.90	115.70	20.40	112.70	18.00
AD-1290605.2	82.10	14.20	96.30	22.40	90.80	9.80
AD-1290842.2	147.60	23.00	145.10	24.30	151.50	27.20
AD-1290565.2	90.90	12.90	107.40	14.80	162.30	28.00
AD-1290661.2	81.70	18.70	82.70	7.80	73.00	24.20
AD-1684667.1	41.60	3.10	54.00	5.90	61.80	5.20
AD-1290684.2	85.00	8.00	92.90	11.80	101.60	7.90
AD-1290524.2	114.60	17.20	143.40	15.60	139.30	26.90
AD-1290655.2	142.20	24.00	128.40	16.50	136.10	21.10
AD-1684660.1	110.20	18.10	134.30	16.20	122.60	20.30

[1031]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1684656.1	87.70	37.40	75.00	26.10	76.20	25.20
AD-1684676.1	37.60	2.80	58.60	12.60	72.40	5.00
AD-1684727.1	104.30	31.00	110.10	20.50	117.50	12.10
AD-1684665.1	115.00	28.50	115.70	16.40	105.90	4.90
AD-1290993.2	126.50	14.30	107.50	12.10	98.50	26.30
AD-1684721.1	84.80	4.40	115.10	9.00	144.20	10.10
AD-1290543.2	41.90	8.40	52.50	9.70	54.00	10.30
AD-1290719.2	102.80	11.70	107.60	10.40	136.50	13.40
AD-1290602.2	97.50	7.70	111.60	23.90	116.30	21.10
AD-1290564.2	51.40	1.80	55.70	6.00	75.50	15.00
AD-1684737.1	96.80	16.70	111.80	9.20	105.40	18.20
AD-1684694.1	63.70	21.10	65.10	20.50	72.20	15.80
AD-1290875.2	116.90	11.10	123.80	27.30	72.10	27.80
AD-1684732.1	99.40	14.40	91.50	17.70	138.80	7.00
AD-1684717.1	49.00	11.30	101.40	15.10	104.80	3.30
AD-1290908.2	118.70	7.20	117.70	15.60	97.80	14.70
AD-1684720.1	86.00	2.70	90.20	15.90	112.10	6.60
AD-1290552.2	98.50	16.80	121.20	17.10	137.80	29.70
AD-1684728.1	101.60	25.20	113.60	20.10	136.80	29.60
AD-1684731.1	137.20	10.40	126.20	11.10	142.60	2.40
AD-1290722.2	137.00	19.70	166.40	13.80	170.50	18.70
AD-1684730.1	130.20	30.50	117.60	15.60	117.80	9.00
AD-1684736.1	128.90	12.90	137.40	13.70	135.60	30.10
AD-1684733.1	169.30	14.60	170.60	26.10	178.70	11.10
AD-1684661.1	31.60	6.40	41.70	8.40	48.80	15.50
AD-1684734.1	80.20	13.20	65.20	20.10	85.00	20.90
AD-1684735.1	114.70	26.20	94.40	18.00	119.80	18.20
AD-1290600.2	120.90	18.80	101.00	13.30	118.60	9.70
AD-1290624.2	130.50	13.50	141.60	27.20	115.50	17.40
AD-1290643.2	111.40	14.00	62.10	21.50	114.00	21.40
AD-1684675.1	94.00	21.20	89.60	10.90	84.00	7.70

[표 15] PCH 세포에서의 KHK 단일 투여량 스크리닝

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1290635.2	23.50	10.50	0.00	0.00	21.60	5.20
AD-1684641.1	0.00	0.00	0.00	0.00	6.00	0.20
AD-1684620.1	1.00	0.10	1.70	0.50	3.20	0.30

[1032]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1684619.1	1.30	0.10	2.00	0.10	2.80	0.30
AD-1684610.1	2.00	0.60	2.10	0.20	4.20	0.50
AD-1684617.1	1.70	0.10	2.10	0.40	3.00	0.50
AD-1613079.2	1.40	0.40	2.30	0.20	3.90	1.00
AD-1684618.1	1.00	0.30	2.30	0.30	3.40	0.60
AD-1684622.1	1.80	0.20	2.40	0.20	4.20	0.80
AD-1684607.1	1.60	0.10	2.50	0.40	5.60	0.80
AD-1684614.1	2.10	0.70	2.60	0.30	4.30	0.30
AD-1613059.2	1.90	0.40	2.70	0.40	5.10	0.20
AD-1613075.2	1.10	0.30	2.70	0.30	3.50	0.20
AD-1613061.1	1.90	0.70	2.80	0.30	5.00	0.80
AD-1684608.1	2.10	0.30	2.80	0.20	6.10	1.10
AD-1684624.1	1.70	0.20	2.80	1.00	7.00	1.30
AD-1423319.3	1.90	0.40	2.90	0.80	4.90	0.70
AD-1684606.1	2.00	0.30	3.10	0.20	5.80	0.80
AD-1684609.1	2.00	0.30	3.10	0.30	5.50	0.60
AD-1684616.1	2.20	0.50	3.10	0.80	5.20	1.40
AD-1613060.2	2.00	0.70	3.30	0.20	6.30	1.40
AD-1613087.1	1.50	0.20	3.30	0.10	5.30	0.70
AD-1290539.5	2.50	0.10	3.80	0.10	6.20	0.70
AD-1290885.5	2.00	0.40	3.90	0.60	6.30	0.90
AD-1613062.2	2.80	0.40	3.90	0.10	6.90	0.80
AD-1684611.1	2.00	0.20	4.00	0.80	7.70	0.80
AD-1684623.1	3.10	0.30	4.00	0.80	7.90	1.80
AD-1612969.2	3.90	0.40	4.70	0.60	11.30	1.20
AD-1613256.2	3.60	0.40	4.70	1.10	7.20	1.00
AD-1423312.3	3.60	1.70	4.80	0.90	7.60	2.20
AD-1548743.7	4.40	1.30	4.90	0.30	9.30	1.90
AD-1684596.1	4.40	0.60	4.90	0.70	13.40	3.90
AD-1423336.7	2.40	0.70	5.00	1.30	8.00	2.30
AD-1612963.2	4.40	0.70	5.00	0.30	12.50	1.60
AD-1290611.3	2.60	0.70	5.20	1.10	12.60	3.50
AD-1613254.2	3.50	1.00	5.20	1.40	9.80	2.60
AD-1684612.1	3.40	1.00	5.30	0.90	9.60	0.40
AD-1684645.1	3.00	0.60	5.50	1.20	6.20	0.40
AD-1684621.1	3.10	0.40	5.80	0.10	12.10	3.10
AD-1290837.5	2.50	0.60	5.90	0.80	13.90	1.50
AD-1684598.1	4.60	1.10	6.00	0.70	14.80	2.90
AD-1684638.1	4.00	1.30	6.30	1.10	8.60	1.80
AD-1290599.7	3.70	1.00	6.50	1.10	11.80	1.80

[1033]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1613400.2	4.50	1.30	6.60	1.40	10.30	2.40
AD-1684615.1	2.70	0.80	6.60	1.10	13.00	1.90
AD-1684630.1	4.00	1.70	6.70	1.30	9.60	1.70
AD-1613072.1	3.30	1.00	6.90	0.70	12.30	1.80
AD-1684632.1	4.10	1.50	7.00	1.30	8.00	1.10
AD-1613242.2	5.10	2.20	7.10	1.20	9.20	2.30
AD-1684605.1	7.30	1.30	7.60	0.90	17.10	1.90
AD-1684594.1	6.70	1.00	7.70	1.20	15.60	2.10
AD-1612957.2	5.00	0.80	7.80	1.80	14.00	1.10
AD-1290971.3	6.20	1.90	8.10	1.50	12.80	2.00
AD-1684595.1	5.90	0.70	8.20	2.20	18.90	1.30
AD-1613371.3	4.40	1.10	8.80	1.00	9.60	1.10
AD-1684593.1	6.30	0.80	8.80	1.10	12.00	2.50
AD-1684639.1	5.70	1.90	8.80	1.70	19.10	5.30
AD-1613094.2	6.90	1.20	9.70	0.90	19.90	4.60
AD-1684597.1	5.70	1.00	9.70	1.60	22.40	2.80
AD-1290563.2	17.60	5.00	9.80	0.00	27.40	8.90
AD-1684599.1	4.90	1.80	9.90	1.80	19.80	2.70
AD-1684640.1	6.40	2.70	10.10	1.50	18.20	4.00
AD-1290584.2	5.50	2.50	10.40	1.30	15.80	3.80
AD-1684627.1	5.90	1.70	12.30	1.00	21.60	3.70
AD-1290969.7	6.70	2.40	12.60	4.00	16.80	5.60
AD-1290651.2	3.90	1.10	13.30	1.50	24.70	4.10
AD-1684628.1	9.10	2.40	13.30	0.20	18.50	2.20
AD-1290884.5	5.40	1.60	13.60	1.70	22.20	5.90
AD-1684633.1	8.20	3.80	14.20	0.90	27.10	5.90
AD-1684637.1	7.80	3.50	15.10	2.00	23.00	2.60
AD-1684629.1	5.80	1.90	16.90	3.20	24.00	1.40
AD-1684635.1	12.10	2.70	17.10	1.20	27.50	7.70
AD-1684613.1	7.10	2.10	18.20	3.80	35.50	5.20
AD-1684604.1	11.80	0.40	19.90	0.60	41.60	2.50
AD-1290666.2	10.00	3.00	20.80	4.80	37.00	2.30
AD-1684634.1	10.00	4.00	22.70	4.00	37.30	6.30
AD-1684600.1	11.60	1.90	27.90	0.80	53.10	5.40
AD-1684644.1	15.60	4.80	28.80	3.10	55.40	19.80
AD-1684643.1	12.20	4.20	30.20	2.80	41.90	4.30
AD-1684601.1	16.00	2.10	31.20	3.80	60.10	6.00
AD-1684626.1	21.50	6.40	31.60	5.10	60.50	16.20
AD-1684642.1	13.50	4.60	35.50	5.20	56.50	8.40
AD-1684592.1	21.80	1.90	35.70	5.00	59.70	6.20

[1034]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1684636.1	11.30	4.50	38.10	6.60	59.60	14.00
AD-1684603.1	22.70	4.00	51.50	2.10	77.80	11.40
AD-1684631.1	21.40	7.60	53.80	9.50	68.00	7.30
AD-1684625.1	12.80	4.50	54.20	7.70	67.50	14.20
AD-1290523.2	68.70	17.50	67.80	25.20	105.40	19.60
AD-1684602.1	37.60	3.30	69.00	5.10	99.90	5.60
AD-1290570.2	113.90	17.40	74.40	15.30	118.80	10.50
AD-1684666.1	114.80	4.60	75.40	12.40	99.60	7.20
AD-1290865.2	90.60	6.20	76.50	35.10	107.90	14.00
AD-1290589.2	133.30	30.50	77.30	8.40	120.40	23.60
AD-1684681.1	118.30	35.00	80.70	18.10	115.30	14.10
AD-1684689.1	145.00	30.40	82.20	13.40	100.00	21.80
AD-1684708.1	85.20	12.90	83.50	7.60	89.10	5.30
AD-1290557.2	143.10	27.50	85.40	13.60	142.40	27.30
AD-1290515.2	146.90	30.00	85.90	15.30	152.80	28.10
AD-1290741.2	77.20	17.70	86.30	19.50	88.50	16.50
AD-1684713.1	81.30	21.10	86.80	14.00	89.80	15.00
AD-1290650.2	70.10	15.20	87.00	13.50	93.80	15.50
AD-1290897.2	84.50	12.20	88.50	35.40	98.20	8.90
AD-1290556.2	130.10	24.90	88.60	21.40	149.90	29.90
AD-1290750.2	41.60	15.10	89.20	24.30	131.10	34.80
AD-1684714.1	84.20	10.00	89.20	7.70	80.10	8.10
AD-1290654.2	117.30	18.70	89.50	16.40	107.40	13.50
AD-1290909.2	79.50	5.30	89.50	12.00	87.40	12.00
AD-1684674.1	109.80	18.20	89.60	26.20	94.20	6.20
AD-1684712.1	75.20	12.40	89.70	6.10	87.70	10.50
AD-1290796.2	94.60	12.30	90.70	8.80	104.30	13.60
AD-1290612.2	141.60	32.40	90.80	5.60	116.90	22.40
AD-1290633.2	92.10	16.50	90.80	4.20	91.90	11.20
AD-1684691.1	130.90	21.50	90.80	10.80	147.30	22.50
AD-1290659.2	77.40	11.60	91.50	10.90	83.40	8.80
AD-1684686.1	115.30	23.00	91.80	23.80	132.80	20.30
AD-1290604.2	102.20	21.70	92.60	11.90	91.50	11.60
AD-1290574.2	118.10	16.60	93.80	4.40	138.30	11.10
AD-1290609.2	76.10	7.50	93.90	12.10	79.40	4.90
AD-1290911.2	83.20	10.90	94.10	22.60	85.00	20.70
AD-1290615.2	83.40	11.20	94.90	16.30	87.60	9.90
AD-1684710.1	83.80	5.80	95.20	11.00	89.50	7.60
AD-1684709.1	74.10	5.00	95.40	15.30	91.70	6.20
AD-1290533.2	60.80	2.90	96.00	21.40	98.10	5.80

[1035]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1684671.1	109.90	24.30	96.10	27.80	114.60	15.80
AD-1684650.1	88.00	6.10	96.50	24.20	100.70	11.50
AD-1684711.1	74.10	6.90	97.00	3.80	91.30	7.20
AD-1684670.1	87.20	10.00	97.30	28.90	90.90	5.20
AD-1684692.1	141.10	33.00	97.50	14.20	136.30	32.50
AD-1290939.2	122.30	10.60	98.30	11.70	128.50	6.70
AD-1684662.1	99.20	17.30	98.60	8.40	100.00	20.40
AD-1684700.1	99.30	9.10	98.60	9.60	106.60	10.90
AD-1290742.2	129.20	16.80	98.90	12.20	128.20	17.60
AD-1684715.1	93.70	10.90	98.90	10.10	100.70	9.00
AD-1290894.2	68.90	12.30	99.60	29.10	80.80	16.30
AD-1684718.1	83.00	3.60	99.60	5.80	96.10	14.40
AD-1290702.2	82.00	17.20	100.60	20.70	90.80	15.10
AD-1684688.1	126.60	29.80	100.60	9.30	144.00	31.80
AD-1684690.1	156.10	29.90	101.30	11.40	156.50	25.20
AD-1684672.1	119.50	27.80	101.40	23.10	125.10	34.20
AD-1684684.1	109.90	17.40	102.00	9.20	116.50	8.10
AD-1684723.1	89.40	12.20	102.40	7.90	107.30	6.20
AD-1684651.1	77.60	7.90	102.50	16.10	86.80	14.20
AD-1684683.1	122.10	20.10	102.50	12.50	135.40	19.70
AD-1290973.2	66.80	15.60	103.80	13.80	93.70	11.40
AD-1290857.2	92.30	5.20	103.90	6.10	105.60	6.90
AD-1684649.1	78.90	6.80	103.90	27.90	103.80	11.00
AD-1290516.2	89.30	12.20	105.20	7.00	107.80	12.00
AD-1290554.2	101.40	2.80	105.20	10.30	102.20	6.50
AD-1290509.2	93.00	10.80	105.40	4.20	113.40	8.80
AD-1290660.2	101.60	7.50	105.40	4.70	98.80	6.00
AD-1684698.1	105.40	4.50	105.60	11.70	110.20	7.20
AD-1290670.2	88.70	6.50	106.10	15.30	94.50	10.60
AD-1684673.1	88.30	5.20	106.10	2.50	94.50	11.50
AD-1684646.1	68.80	21.90	106.60	19.00	127.30	25.00
AD-1290597.2	105.80	10.00	107.40	3.40	110.00	12.20
AD-1290573.2	97.40	12.60	107.90	15.20	92.20	10.80
AD-1684707.1	86.40	2.60	108.00	4.80	98.50	11.00
AD-1684722.1	96.60	11.70	108.00	12.10	96.90	8.80
AD-1290639.2	106.10	7.10	108.40	8.50	103.50	6.20
AD-1290551.2	111.70	7.50	109.50	7.80	104.80	7.70
AD-1684655.1	91.50	9.00	109.50	7.40	94.60	5.10
AD-1684678.1	91.10	9.20	109.50	5.60	88.50	3.60
AD-1290800.2	107.10	7.30	109.60	10.90	93.70	8.50

[1036]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1684726.1	104.90	16.30	109.60	14.60	114.50	8.20
AD-1290764.2	77.50	7.80	110.10	17.00	93.00	12.00
AD-1290672.2	99.10	10.80	110.70	9.90	104.30	13.40
AD-1684685.1	133.70	29.90	110.70	29.30	128.50	32.50
AD-1290528.2	45.40	4.40	110.80	15.30	84.60	13.70
AD-1684696.1	114.00	11.70	111.00	5.70	120.50	6.60
AD-1290836.2	118.10	8.10	111.70	12.30	123.80	4.70
AD-1684682.1	111.90	18.40	111.80	9.50	124.20	10.20
AD-1684659.1	97.90	4.90	111.90	8.60	99.50	10.20
AD-1684669.1	64.50	9.70	111.90	15.10	81.40	7.10
AD-1684704.1	108.80	8.60	112.00	6.30	97.30	6.70
AD-1684716.1	102.80	16.80	112.00	22.40	98.40	12.60
AD-1684699.1	103.80	5.50	112.40	6.40	105.30	13.70
AD-1290510.2	99.80	10.70	112.70	7.50	115.90	10.10
AD-1290531.2	113.00	19.70	113.00	27.70	118.50	20.40
AD-1684703.1	85.30	9.20	113.40	14.70	107.50	6.00
AD-1290910.2	109.50	15.50	113.50	20.80	133.70	28.50
AD-1684705.1	94.20	4.80	113.50	8.20	113.00	5.90
AD-1290618.2	113.70	12.60	114.20	7.30	103.40	5.70
AD-1684668.1	74.50	13.50	114.20	6.00	84.80	9.70
AD-1684701.1	92.50	14.90	114.30	10.30	105.10	6.80
AD-1290542.2	104.10	14.20	114.40	10.00	123.10	10.40
AD-1290626.2	119.70	13.70	114.40	15.00	144.90	14.70
AD-1684724.1	107.40	11.70	114.40	19.80	121.90	13.70
AD-1290535.2	90.80	4.90	114.60	14.70	101.60	7.00
AD-1290558.2	109.40	6.40	114.90	15.30	115.40	12.00
AD-1684647.1	99.40	27.50	114.90	19.80	136.90	32.80
AD-1290763.2	75.90	7.30	115.50	16.90	111.20	14.60
AD-1684677.1	91.30	8.80	115.50	15.40	95.80	18.60
AD-1684658.1	92.50	14.90	116.50	15.90	109.20	12.60
AD-1684687.1	114.50	18.10	116.90	13.90	132.30	10.30
AD-1684719.1	102.40	6.30	117.20	11.70	96.70	8.20
AD-1290681.2	107.00	9.00	117.60	11.00	117.40	4.40
AD-1684653.1	80.70	3.20	117.70	17.10	81.80	9.30
AD-1290841.2	75.10	4.00	118.00	11.00	85.70	4.70
AD-1290687.2	107.70	12.90	118.20	6.40	124.20	4.50
AD-1290592.2	119.00	9.20	118.30	4.30	120.60	11.50
AD-1290522.2	118.50	37.70	118.50	20.40	136.80	37.60
AD-1290880.2	96.70	19.90	118.70	21.80	110.10	20.90
AD-1684693.1	114.30	7.70	118.70	10.70	116.50	13.10

[1037]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1684679.1	117.20	20.30	118.80	6.80	126.50	13.80
AD-1290555.2	125.00	8.30	118.90	4.70	113.50	16.10
AD-1684648.1	81.50	12.40	119.10	21.00	95.30	6.60
AD-1684725.1	114.50	12.10	119.50	17.20	127.60	7.20
AD-1684706.1	89.90	9.20	119.60	27.40	124.10	22.90
AD-1684663.1	82.10	7.70	120.20	13.70	84.40	10.90
AD-1684702.1	98.10	2.80	120.40	5.00	107.50	3.20
AD-1291003.2	85.70	8.50	120.50	8.30	95.90	9.20
AD-1684664.1	87.30	9.50	120.70	17.50	98.60	17.10
AD-1684697.1	86.40	5.20	121.00	8.60	109.80	7.60
AD-1290514.2	110.00	18.00	121.20	8.80	125.50	8.40
AD-1290989.2	88.80	3.60	121.60	11.60	110.00	12.50
AD-1684657.1	82.50	2.60	121.60	14.20	104.60	5.40
AD-1684654.1	81.10	4.50	121.80	15.10	101.60	2.30
AD-1684695.1	103.90	12.30	122.10	6.90	105.10	10.90
AD-1290712.2	122.10	28.40	122.40	10.60	114.50	28.30
AD-1290931.2	82.00	3.10	122.40	14.10	89.10	11.20
AD-1684729.1	104.60	9.20	123.10	7.70	123.50	12.60
AD-1290805.2	101.60	3.30	123.20	9.40	100.50	5.90
AD-1290755.2	120.80	13.20	123.60	3.30	110.50	19.00
AD-1290527.2	105.70	3.50	123.80	6.20	116.20	6.30
AD-1684652.1	81.80	9.60	123.80	14.40	91.50	12.50
AD-1290507.2	119.00	5.80	124.40	10.90	119.80	5.30
AD-1290747.2	91.90	6.10	124.50	3.30	102.50	17.60
AD-1290926.2	74.50	8.60	125.30	8.90	92.90	15.90
AD-1290983.2	88.30	10.80	125.70	4.10	96.00	6.30
AD-1684680.1	105.10	11.90	125.90	2.90	126.30	18.10
AD-1290605.2	99.20	7.80	126.50	19.90	107.40	14.50
AD-1290842.2	100.80	20.90	127.20	11.10	105.20	14.70
AD-1290565.2	104.90	15.40	127.30	19.20	120.90	17.40
AD-1290661.2	115.40	2.60	127.70	5.70	116.60	9.50
AD-1684667.1	79.60	10.90	129.10	19.10	93.80	5.00
AD-1290684.2	100.20	19.10	129.20	10.90	111.00	9.40
AD-1290524.2	114.10	8.60	129.40	21.20	134.10	19.90
AD-1290655.2	84.20	4.60	129.90	7.20	91.70	2.40
AD-1684660.1	106.80	17.30	130.10	13.70	119.80	14.80
AD-1684656.1	94.10	9.30	130.40	15.20	90.80	14.70
AD-1684676.1	125.80	31.60	130.70	10.10	141.50	42.50
AD-1684727.1	112.30	11.80	130.80	15.60	134.10	10.20
AD-1684665.1	82.50	19.00	131.30	9.90	103.40	6.40

[1038]

[1039]

	10nM		1nM		0.1nM	
듀플렉스 번호	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV	평균 잔여 메시지%	STDEV
AD-1290993.2	81.50	10.60	132.90	17.10	96.40	5.80
AD-1684721.1	118.30	29.70	133.40	22.80	129.60	16.70
AD-1290543.2	117.30	33.60	133.80	5.80	134.30	21.30
AD-1290719.2	125.50	4.70	134.50	18.60	135.30	13.50
AD-1290602.2	122.90	13.50	135.30	23.70	117.30	12.20
AD-1290564.2	105.80	15.20	136.20	13.00	109.20	11.40
AD-1684737.1	139.10	33.20	136.40	12.50	142.70	28.20
AD-1684694.1	113.60	7.10	136.60	11.80	118.50	7.50
AD-1290875.2	100.10	5.10	138.20	5.60	104.20	4.30
AD-1684732.1	115.40	13.50	139.80	6.40	131.10	6.80
AD-1684717.1	119.30	16.20	140.00	30.80	120.10	24.90
AD-1290908.2	96.80	28.00	140.10	27.80	147.20	37.70
AD-1684720.1	124.30	14.00	140.50	23.90	120.80	14.90
AD-1290552.2	123.10	4.70	142.50	18.90	137.50	12.20
AD-1684728.1	128.40	15.80	143.40	23.80	139.10	18.30
AD-1684731.1	131.10	12.90	147.20	5.60	148.60	29.20
AD-1290722.2	121.90	13.20	147.80	22.40	124.10	19.20
AD-1684730.1	144.30	31.10	150.10	41.90	121.70	5.50
AD-1684736.1	132.70	21.70	151.10	19.90	144.20	15.80
AD-1684733.1	130.50	19.30	151.20	22.00	141.30	22.00
AD-1684661.1	117.60	34.20	151.80	0.00	134.50	29.30
AD-1684734.1	140.80	29.20	153.70	37.90	150.30	28.10
AD-1684735.1	147.10	29.80	154.10	1.60	159.80	22.20
AD-1290600.2	130.70	35.00	160.60	27.90	150.40	19.70
AD-1290624.2	150.80	32.00	161.90	26.00	151.90	33.80
AD-1290643.2	139.30	26.20	163.80	27.20	160.60	26.00
AD-1684675.1	116.00	28.80	NA	0.00	130.20	26.80

[표 16] KHK 1회 투여량 스크리닝(이중-루시퍼라제 검정)

듀플렉스 명칭	RLuc/FLuc 10nM		RLuc/FLuc 1nM		RLuc/FLuc 0.1nM	
	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)
AD-1290635.2	27.55	4.72	75.07	12.04	82.87	2.65
AD-1684641.1	110.35	9.02	108.94	4.27	110.57	4.47
AD-1684620.1	49.87	8.22	58.56	6.05	70.53	11.50
AD-1684619.1	52.62	8.75	75.71	10.40	80.49	2.91
AD-1684610.1	37.56	5.38	67.47	3.80	80.31	4.72
AD-1684617.1	55.49	13.45	70.80	1.77	75.55	1.72
AD-1613079.2	53.10	14.44	59.41	4.50	81.54	6.24
AD-1684618.1	55.17	9.77	69.69	5.23	72.30	5.02
AD-1684622.1	63.23	13.55	78.66	4.27	89.31	3.28
AD-1684607.1	58.97	7.60	72.73	7.51	76.63	5.82
AD-1684614.1	64.70	10.39	80.88	8.02	79.18	5.68
AD-1613059.2	51.21	4.83	77.16	7.06	74.45	6.20
AD-1613075.2	60.08	8.05	77.04	7.40	83.17	6.93
AD-1613061.1	33.86	3.11	66.45	5.22	75.37	1.85
AD-1684608.1	57.25	9.23	78.62	6.26	78.71	3.21
AD-1684624.1	79.54	24.34	87.68	11.58	90.36	3.70
AD-1423319.3	36.18	4.92	71.09	4.29	81.57	7.77
AD-1684606.1	54.06	6.46	69.09	8.66	81.86	3.98
AD-1684609.1	50.63	11.26	69.42	5.35	75.07	4.46
AD-1684616.1	68.70	8.45	83.79	6.71	90.02	5.65
AD-1613060.2	66.82	13.96	88.93	7.79	85.14	3.13
AD-1613087.1	74.02	4.74	88.43	10.42	86.90	7.15
AD-1290539.5	54.13	8.10	76.99	5.02	77.45	2.84
AD-1290885.5	61.23	8.10	86.40	22.40	86.33	2.17
AD-1613062.2	41.02	9.84	61.06	10.45	78.05	7.96
AD-1684611.1	28.66	7.54	68.17	4.16	73.93	11.62
AD-1684623.1	70.49	21.68	78.20	8.68	93.68	4.29
AD-1612969.2	82.38	14.04	98.61	3.54	88.83	5.84
AD-1613256.2	63.57	23.77	80.73	3.90	85.86	7.48
AD-1423312.3	78.78	18.49	89.56	6.87	93.64	11.24
AD-1548743.7	60.42	7.72	80.40	4.82	87.16	5.21
AD-1684596.1	66.99	3.42	89.91	18.17	93.12	9.16
AD-1423336.7	55.41	10.18	75.06	10.07	81.43	5.09
AD-1612963.2	68.21	8.77	90.00	8.17	89.11	10.05
AD-1290611.3	72.79	17.88	87.65	5.54	89.02	6.88
AD-1613254.2	60.32	9.01	93.11	8.72	91.19	7.21
AD-1684612.1	57.05	5.54	68.77	6.05	77.64	4.46
AD-1684645.1	94.74	17.21	100.78	3.85	97.29	4.48
AD-1684621.1	70.57	13.92	96.48	4.17	102.25	8.16
AD-1290837.5	75.64	11.34	87.27	7.07	89.95	5.79

[1040]

듀플렉스 명칭	RLuc/FLuc 10nM		RLuc/FLuc 1nM		RLuc/FLuc 0.1nM	
	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)
AD-1684598.1	82.26	9.02	100.74	8.99	95.70	14.97
AD-1684638.1	90.83	19.35	99.80	1.21	88.22	5.61
AD-1290599.7	81.02	16.64	88.84	3.66	96.80	4.47
AD-1613400.2	78.98	6.10	101.81	4.90	97.90	11.65
AD-1684615.1	67.00	20.89	97.66	10.46	88.82	5.13
AD-1684630.1	92.58	21.02	102.41	5.76	95.70	6.29
AD-1613072.1	74.57	8.15	92.03	6.87	101.02	3.25
AD-1684632.1	123.67	22.63	120.79	8.89	111.58	5.69
AD-1613242.2	78.42	23.84	97.73	5.29	91.80	1.46
AD-1684605.1	100.37	8.25	97.95	10.50	93.62	9.84
AD-1684594.1	72.68	15.57	112.86	9.89	96.08	5.44
AD-1612957.2	84.90	22.12	94.33	10.29	95.29	8.77
AD-1290971.3	90.45	5.32	92.69	5.86	100.99	5.05
AD-1684595.1	67.25	5.15	83.63	8.61	97.72	8.62
AD-1613371.3	84.73	8.63	93.73	5.20	92.88	3.87
AD-1684593.1	95.59	10.06	105.09	8.84	99.26	9.30
AD-1684639.1	111.42	26.90	100.56	13.89	100.10	10.09
AD-1613094.2	109.88	20.02	106.26	7.18	91.52	4.75
AD-1684597.1	87.17	18.25	98.70	10.75	97.29	11.97
AD-1290563.2	57.60	6.91	70.25	6.46	93.86	10.89
AD-1684599.1	95.44	9.63	99.22	5.79	96.16	3.23
AD-1684640.1	68.26	5.61	95.79	2.54	102.60	4.75
AD-1290584.2	61.38	5.41	94.01	8.50	94.05	2.24
AD-1684627.1	90.44	15.14	92.95	9.50	93.69	9.49
AD-1290969.7	81.86	22.36	100.31	15.03	104.51	10.34
AD-1290651.2	97.29	8.97	93.94	5.58	90.64	2.47
AD-1684628.1	99.71	21.99	94.37	8.89	95.59	1.56
AD-1290884.5	89.60	2.17	98.52	11.66	105.58	5.25
AD-1684633.1	124.09	6.72	124.21	8.35	126.12	7.08
AD-1684637.1	87.99	25.10	99.86	3.94	98.08	2.65
AD-1684629.1	96.24	14.82	108.74	6.76	98.94	1.93
AD-1684635.1	115.43	19.21	110.59	14.86	111.51	5.28
AD-1684613.1	77.44	17.90	86.13	7.31	96.31	11.48
AD-1684604.1	126.73	12.80	104.44	9.66	88.10	9.76
AD-1290666.2	77.77	7.66	85.66	5.31	91.09	7.78
AD-1684634.1	101.54	9.42	112.46	7.92	102.84	8.33
AD-1684600.1	92.36	15.27	102.10	14.83	98.62	7.39
AD-1684644.1	94.78	12.14	105.73	11.26	91.40	7.74
AD-1684643.1	134.90	25.23	106.06	3.63	114.45	5.37
AD-1684601.1	109.99	17.91	106.64	6.25	93.03	6.35
AD-1684626.1	105.90	5.90	97.95	4.84	97.84	3.22

[1041]

듀플렉스 명칭	RLuc/FLuc 10nM		RLuc/FLuc 1nM		RLuc/FLuc 0.1nM	
	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)
AD-1684642.1	121.11	34.83	118.91	13.95	106.61	2.62
AD-1684592.1	93.35	12.76	103.28	10.86	103.22	9.57
AD-1684636.1	101.15	23.41	102.25	10.70	108.30	10.50
AD-1684603.1	105.78	12.89	103.83	10.25	94.04	10.93
AD-1684631.1	88.92	2.51	98.87	14.74	103.10	3.82
AD-1684625.1	98.13	10.61	116.53	26.66	103.80	4.63
AD-1290523.2	36.07	3.49	83.69	18.88	78.13	21.59
AD-1684602.1	108.47	14.10	109.97	12.29	100.25	5.84
AD-1290570.2	69.96	7.85	86.80	14.21	101.61	7.01
AD-1684666.1	77.63	4.44	85.12	7.88	89.66	10.91
AD-1290865.2	67.01	0.58	88.22	11.34	96.40	4.28
AD-1290589.2	67.56	4.89	85.24	5.97	97.93	8.15
AD-1684681.1	86.44	3.20	88.04	8.65	103.81	12.28
AD-1684689.1	49.57	6.76	86.48	5.18	90.62	11.35
AD-1684708.1	23.03	1.62	33.48	7.99	57.59	11.14
AD-1290557.2	94.58	3.42	98.87	10.22	103.18	8.22
AD-1290515.2	48.39	6.21	70.61	2.16	86.52	1.87
AD-1290741.2	62.89	8.45	108.61	21.31	83.31	16.19
AD-1684713.1	25.62	2.85	56.78	8.85	73.15	15.46
AD-1290650.2	45.96	4.20	75.32	14.73	88.04	15.00
AD-1290897.2	91.50	12.78	99.78	4.12	95.69	6.37
AD-1290556.2	46.60	6.23	72.83	12.88	95.77	2.43
AD-1290750.2	100.69	11.17	112.50	12.75	98.54	9.04
AD-1684714.1	28.09	1.61	63.87	15.58	58.74	14.71
AD-1290654.2	59.38	5.24	82.45	5.68	92.90	11.63
AD-1290909.2	79.81	7.84	85.50	1.84	99.95	6.60
AD-1684674.1	38.19	5.91	68.84	4.29	86.91	7.62
AD-1684712.1	27.74	1.92	51.61	7.17	81.25	10.84
AD-1290796.2	90.91	8.26	93.92	11.82	98.49	8.90
AD-1290612.2	42.68	2.55	66.55	14.42	68.94	7.63
AD-1290633.2	50.34	3.85	73.42	11.49	83.99	10.78
AD-1684691.1	66.75	8.42	91.12	4.34	97.18	11.63
AD-1290659.2	29.24	3.16	58.78	1.46	83.51	13.24
AD-1684686.1	55.60	5.55	81.33	10.32	90.49	12.00
AD-1290604.2	30.50	1.61	58.09	12.94	75.45	12.12
AD-1290574.2	62.06	4.41	79.92	5.27	89.83	8.75
AD-1290609.2	27.15	4.45	50.65	5.55	73.67	12.54
AD-1290911.2	96.37	7.95	93.75	11.00	96.22	5.42
AD-1290615.2	51.72	2.67	70.39	15.92	77.60	16.60
AD-1684710.1	42.53	5.32	73.27	11.74	68.13	11.94
AD-1684709.1	58.70	4.19	79.18	25.68	86.01	19.30

[1042]

듀플렉스 명칭	RLuc/FLuc 10nM		RLuc/FLuc 1nM		RLuc/FLuc 0.1nM	
	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)
AD-1290533.2	47.59	4.90	68.99	11.94	77.30	6.48
AD-1684671.1	47.59	1.95	61.26	3.20	82.05	10.96
AD-1684650.1	46.11	8.10	76.50	10.07	82.83	4.08
AD-1684711.1	25.37	2.16	39.63	9.66	66.61	6.31
AD-1684670.1	61.98	4.96	79.82	3.32	86.14	2.50
AD-1684692.1	51.68	5.44	73.68	5.82	94.81	6.71
AD-1290939.2	79.47	12.39	91.84	15.17	102.79	10.83
AD-1684662.1	92.36	5.74	89.87	6.57	98.46	7.31
AD-1684700.1	49.06	2.35	66.17	5.75	80.59	11.96
AD-1290742.2	97.05	12.34	108.91	9.16	98.27	8.80
AD-1684715.1	39.93	3.07	71.43	4.49	66.16	5.22
AD-1290894.2	69.53	5.96	86.15	6.51	89.41	8.71
AD-1684718.1	38.19	2.50	56.43	6.04	89.12	4.16
AD-1290702.2	63.45	4.81	94.75	15.47	93.98	25.50
AD-1684688.1	31.21	4.38	62.76	5.56	71.36	5.67
AD-1684690.1	37.78	7.44	65.65	6.32	81.53	5.19
AD-1684672.1	50.47	5.26	77.82	8.07	89.96	7.10
AD-1684684.1	34.84	3.57	66.09	6.84	81.50	13.30
AD-1684723.1	35.25	2.97	68.48	5.60	65.99	9.83
AD-1684651.1	70.03	6.39	85.13	4.79	94.44	5.75
AD-1684683.1	54.95	5.39	77.78	7.33	95.72	7.28
AD-1290973.2	98.50	6.54	92.81	14.03	98.60	4.58
AD-1290857.2	87.52	2.70	96.73	5.63	99.17	2.18
AD-1684649.1	72.47	0.92	84.56	8.23	89.82	2.21
AD-1290516.2	26.76	0.49	42.76	4.24	59.84	6.99
AD-1290554.2	61.58	4.05	88.87	14.21	74.37	3.21
AD-1290509.2	73.11	5.62	99.31	14.02	101.98	16.69
AD-1290660.2	54.56	9.39	83.38	0.31	86.16	6.94
AD-1684698.1	49.13	6.23	101.74	19.35	58.63	21.67
AD-1290670.2	70.45	5.20	85.30	12.39	83.73	9.68
AD-1684673.1	54.65	6.25	78.09	7.36	92.77	10.76
AD-1684646.1	88.86	5.66	109.84	2.99	100.07	6.89
AD-1290597.2	64.33	3.82	104.86	17.05	78.64	14.59
AD-1290573.2	21.93	2.25	51.90	11.20	61.08	10.20
AD-1684707.1	25.65	1.98	47.58	11.42	58.67	13.41
AD-1684722.1	42.02	2.86	72.20	13.41	91.03	17.74
AD-1290639.2	65.65	8.85	106.60	6.21	80.86	3.84
AD-1290551.2	37.93	4.95	63.38	4.48	69.08	10.49
AD-1684655.1	82.73	4.01	88.85	9.58	98.35	13.91
AD-1684678.1	71.26	6.57	96.82	5.79	98.92	5.96
AD-1290800.2	81.68	8.76	95.82	8.76	99.82	11.38

[1043]

듀플렉스 명칭	RLuc/FLuc 10nM		RLuc/FLuc 1nM		RLuc/FLuc 0.1nM	
	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)
AD-1684726.1	28.47	1.78	45.62	14.88	47.10	11.51
AD-1290764.2	67.56	8.24	67.75	7.72	79.61	6.78
AD-1290672.2	42.65	3.57	64.81	14.49	73.51	15.34
AD-1684685.1	52.36	4.45	80.46	8.33	90.09	6.80
AD-1290528.2	40.22	5.18	55.62	6.12	74.10	6.88
AD-1684696.1	36.27	4.80	43.87	3.17	104.26	16.60
AD-1290836.2	78.37	9.59	84.56	11.22	101.22	23.26
AD-1684682.1	80.66	18.04	114.19	18.74	92.36	3.20
AD-1684659.1	80.80	5.53	92.64	9.37	100.32	4.86
AD-1684669.1	61.93	5.52	72.55	4.18	83.30	4.78
AD-1684704.1	73.43	3.74	102.98	4.47	82.11	11.96
AD-1684716.1	49.39	6.90	78.93	10.67	88.70	8.71
AD-1684699.1	32.13	1.49	49.17	12.29	88.94	7.66
AD-1290510.2	29.78	2.09	61.76	7.12	57.41	3.23
AD-1290531.2	30.64	2.31	61.41	11.62	88.80	10.45
AD-1684703.1	29.94	4.56	48.74	5.70	64.27	5.80
AD-1290910.2	78.87	4.68	83.35	7.19	102.58	9.62
AD-1684705.1	84.81	5.73	78.46	14.78	108.49	29.28
AD-1290618.2	38.80	2.21	91.85	24.03	70.60	14.74
AD-1684668.1	82.61	3.09	85.84	5.55	102.22	13.23
AD-1684701.1	33.37	3.20	59.65	10.73	79.48	7.48
AD-1290542.2	25.33	4.70	75.56	5.50	43.19	10.83
AD-1290626.2	42.99	7.92	66.24	9.90	78.99	6.15
AD-1684724.1	25.49	3.64	41.90	10.84	75.17	17.57
AD-1290535.2	39.61	4.59	86.53	3.83	75.49	9.54
AD-1290558.2	52.87	4.30	77.41	14.99	88.24	18.29
AD-1684647.1	63.31	20.44	88.14	11.46	99.17	9.42
AD-1290763.2	76.79	3.45	91.24	4.92	100.24	8.61
AD-1684677.1	49.89	7.84	62.12	3.31	80.47	5.14
AD-1684658.1	61.99	9.91	82.39	6.38	93.13	3.41
AD-1684687.1	56.84	10.02	73.94	6.08	90.30	8.39
AD-1684719.1	21.60	1.78	54.66	6.44	49.60	12.61
AD-1290681.2	70.01	13.50	102.05	13.79	97.11	8.26
AD-1684653.1	77.63	3.92	90.78	7.67	107.04	10.77
AD-1290841.2	102.02	12.88	92.72	10.43	92.89	8.78
AD-1290687.2	24.79	5.58	47.49	9.56	54.96	7.96
AD-1290592.2	42.32	3.00	63.61	7.19	81.99	13.27
AD-1290522.2	63.08	8.25	80.77	2.61	89.07	3.72
AD-1290880.2	86.62	8.68	84.96	10.84	112.23	7.89
AD-1684693.1	33.57	4.76	72.88	8.53	56.56	8.52
AD-1684679.1	63.98	10.81	81.92	8.14	99.47	7.56

[1044]

듀플렉스 명칭	RLuc/FLuc 10nM		RLuc/FLuc 1nM		RLuc/FLuc 0.1nM	
	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)
AD-1290555.2	29.21	2.95	57.32	7.73	76.70	14.67
AD-1684648.1	57.07	4.43	72.65	5.51	90.63	6.01
AD-1684725.1	37.50	5.23	60.12	13.34	75.61	7.15
AD-1684706.1	34.25	5.45	66.03	7.18	61.51	7.34
AD-1684663.1	100.81	7.18	100.10	13.78	98.87	4.95
AD-1684702.1	27.84	1.80	55.04	5.17	62.99	6.59
AD-1291003.2	99.82	7.41	90.75	6.78	96.81	11.67
AD-1684664.1	98.11	1.83	95.21	12.95	100.40	8.82
AD-1684697.1	63.74	8.80	90.40	16.93	79.86	15.55
AD-1290514.2	25.53	1.05	39.72	6.89	59.21	5.46
AD-1290989.2	80.25	6.00	95.06	4.87	94.19	9.09
AD-1684657.1	85.45	4.39	92.61	11.75	107.59	8.01
AD-1684654.1	93.92	6.75	95.83	4.68	99.57	13.80
AD-1684695.1	40.77	3.71	87.34	16.28	65.10	12.55
AD-1290712.2	76.80	6.49	89.36	6.93	97.09	5.67
AD-1290931.2	74.20	8.48	91.78	7.74	93.55	7.40
AD-1684729.1	32.72	5.04	71.92	14.70	63.69	5.82
AD-1290805.2	85.12	3.08	83.71	7.55	90.13	4.27
AD-1290755.2	82.43	5.17	101.69	9.25	96.50	4.82
AD-1290527.2	35.84	2.68	72.84	6.30	61.60	13.91
AD-1684652.1	85.57	2.57	95.34	9.86	91.15	4.65
AD-1290507.2	29.99	3.00	86.33	6.23	57.42	9.02
AD-1290747.2	93.73	11.80	93.12	7.86	93.91	7.92
AD-1290926.2	105.81	5.23	93.36	5.15	101.13	11.67
AD-1290983.2	83.97	2.62	84.46	5.64	102.69	8.80
AD-1684680.1	75.84	12.82	88.75	9.33	92.50	2.09
AD-1290605.2	71.92	10.68	111.52	16.71	79.13	8.92
AD-1290842.2	104.49	5.65	91.21	5.53	95.02	7.94
AD-1290565.2	34.69	2.42	75.14	21.84	83.67	22.69
AD-1290661.2	47.11	5.63	82.93	15.48	77.74	26.12
AD-1684667.1	50.51	6.46	74.42	2.87	89.86	7.71
AD-1290684.2	61.88	5.00	86.54	7.60	91.09	8.89
AD-1290524.2	55.34	5.89	100.08	30.59	97.04	35.30
AD-1290655.2	55.60	8.94	79.31	8.29	86.56	4.09
AD-1684660.1	90.30	7.72	90.68	6.87	89.53	4.84
AD-1684656.1	99.30	6.66	87.28	5.54	93.70	10.20
AD-1684676.1	42.60	3.34	64.98	4.82	81.15	8.48
AD-1684727.1	34.77	9.34	62.64	16.13	56.10	7.77
AD-1684665.1	88.07	7.37	85.96	2.62	96.42	4.35
AD-1290993.2	126.19	4.37	103.72	5.04	100.36	8.22
AD-1684721.1	30.93	4.69	73.02	5.08	74.51	8.53

[1045]

듀플렉스 명칭	RLuc/FLuc 10nM		RLuc/FLuc 1nM		RLuc/FLuc 0.1nM	
	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)	평균(%)	SD(%)
AD-1290543.2	60.43	2.14	78.76	1.16	86.30	3.38
AD-1290719.2	72.55	5.47	106.96	11.38	89.56	13.94
AD-1290602.2	36.81	5.78	75.60	6.07	63.11	4.79
AD-1290564.2	46.18	1.47	88.84	15.84	89.88	12.30
AD-1684737.1	19.91	2.75	65.84	2.75	50.34	9.86
AD-1684694.1	37.30	6.64	65.54	8.09	68.75	11.54
AD-1290875.2	88.36	6.67	87.65	4.57	95.91	11.39
AD-1684732.1	21.92	1.86	70.21	17.18	48.70	2.36
AD-1684717.1	20.14	3.23	53.41	2.38	49.49	5.05
AD-1290908.2	69.14	8.90	91.09	8.96	105.33	6.07
AD-1684720.1	25.19	1.57	65.20	9.13	55.67	9.89
AD-1290552.2	60.07	5.86	110.60	5.95	68.03	4.85
AD-1684728.1	32.65	4.26	60.26	10.61	81.39	13.63
AD-1684731.1	71.00	4.39	97.76	10.63	103.47	10.13
AD-1290722.2	56.44	2.77	96.22	25.60	84.59	1.63
AD-1684730.1	55.45	5.72	103.19	33.31	94.48	30.63
AD-1684736.1	22.63	1.19	55.13	6.21	63.03	19.64
AD-1684733.1	31.22	2.64	74.74	15.23	80.11	13.22
AD-1684661.1	88.94	5.85	86.32	8.94	96.70	2.89
AD-1684734.1	24.44	1.34	55.52	4.03	41.46	7.30
AD-1684735.1	27.36	1.31	62.50	9.06	50.38	6.57
AD-1290600.2	63.33	8.27	96.26	30.33	114.38	17.93
AD-1290624.2	34.72	1.33	92.38	34.13	71.36	13.25
AD-1290643.2	31.00	3.54	63.18	15.27	67.58	13.33
AD-1684675.1	43.08	8.00	63.69	6.05	73.37	3.64

[1046]

[1047] **실시예 6. 비인간 영장류에서의 siRNA -GalNAC 접합체의 효과**

[1048] 비인간 영장류에서의 이들의 효과에 대해, 전술한 *시험관 내* 연구로부터 식별된 후보물질인, 듀플렉스 AD-1613062, AD-1613073, AD-1613242, AD-1613243, AD-1613246, AD-1613247, AD-1613400, AD-1634397, AD-1634424, 및 AD-1634425의 효과가 추가로 조사되었다. 구체적으로, 3mg/kg의 AD-1613062, AD-1613073, AD-1613242, AD-1613243, AD-1613246, AD-1613247, AD-1613400, AD-1634397, AD-1634424, 또는 AD-1634425의 단일 투여량이 시노몰구스 원숭이에게 피하 투여되었다. 혈청 및 조직 시료가 투여 후 29, 50 및 78일차에 수집되었다.

[1049] Macherey-Nagel에 의해 NucleoMag RNA 키트를 사용하여 자기 비드 기반 추출 방법에 의해 간 조직으로부터 mRNA를 추출하였다. Applied Biosystems SuperScript IV VILO 마스터 혼합물을 사용하여 cDNA를 생성하였다. Taqman 프로브 기반 qPCR을 사용하여 2개의 하우스키핑 유전자인 ARL6IP4 및 PPIB의 기하 평균으로 정규화된 KHK mRNA를 정량화하였다.

[1050] 시노몰구스 원숭이 간에서 KHK 단백질의 표적화된 정량화가 양이온 모드(positive ion mode)에서 병렬 반응 모니터링(PRM)을 사용하여 질량 분광계(LC-MS)에 결합된 액체 크로마토그래피를 통해 수행되었다. 정량화를 위해 선택된 시그니처 펩타이드 서열은 HLGFQSAGEALR(UniProtKB - A0A2K5V1R8-1, 아미노산 위치 198~209)이었다.

[1051] 도 2는 선택된 듀플렉스의 단일 3mg/kg 투여량의 투여가 투여 후 29일차에 KHK mRNA 및 단백질의 수준에 미치는 효과를 보여준다.

[1052] 도 3은 선택된 듀플렉스의 단일 3mg/kg 투여량의 투여가 투여 후 50일차에 KHK mRNA 수준에 미치는 효과를 보여준다.

[1053] 도 4는 선택된 듀플렉스의 단일 3mg/kg 투여량의 투여가 투여 후 78일차에 KHK mRNA 수준에 미치는 효과를 보여준다.

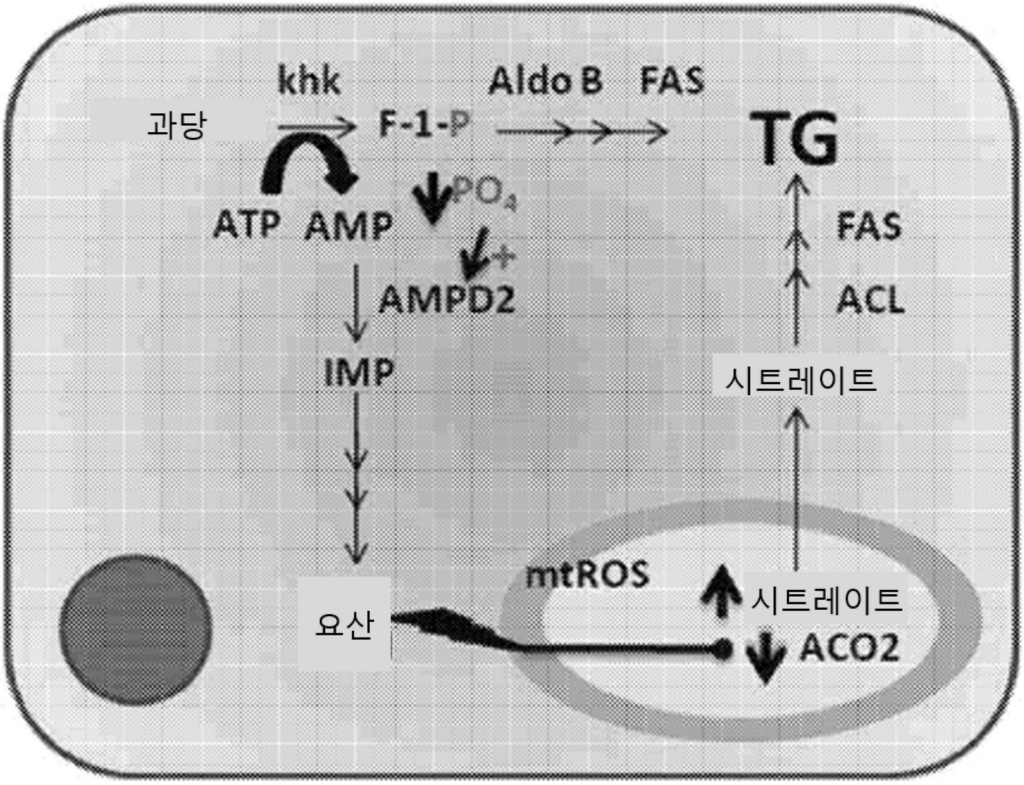
[1054] 데이터는 표시된 제제, *예를 들어*, AD-1613400 및 AD-1613243이 KHK mRNA 및 단백질 발현을 지속적으로 그리고 강력하게 억제하는 데에 효과적임을 입증한다.

[1055] **균등물**

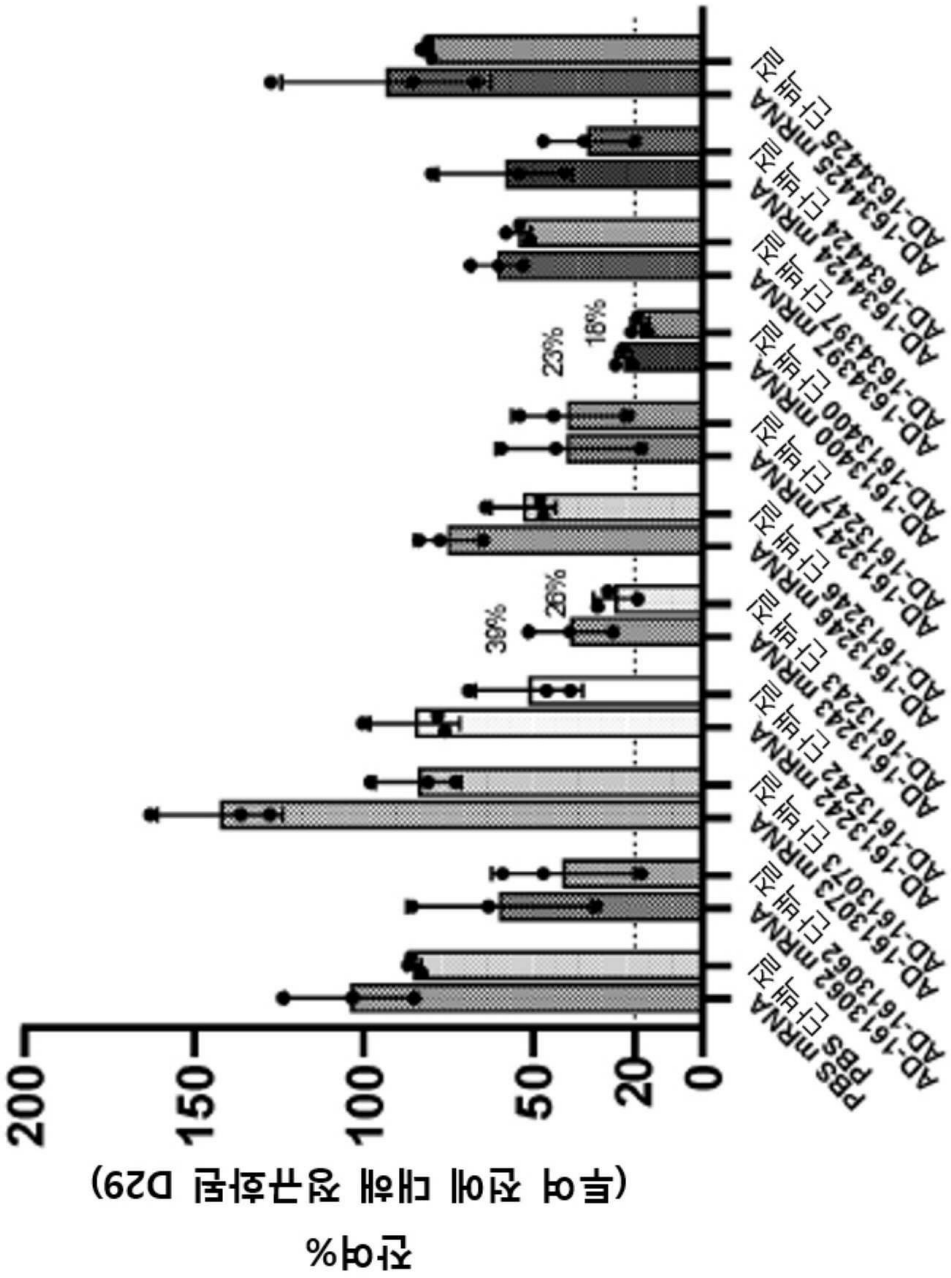
[1056] 당업자는 단지 통상적인 실험을 사용하여 본원에 기술된 특정 구현예 및 방법에 대한 많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 다음 청구범위의 범주에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

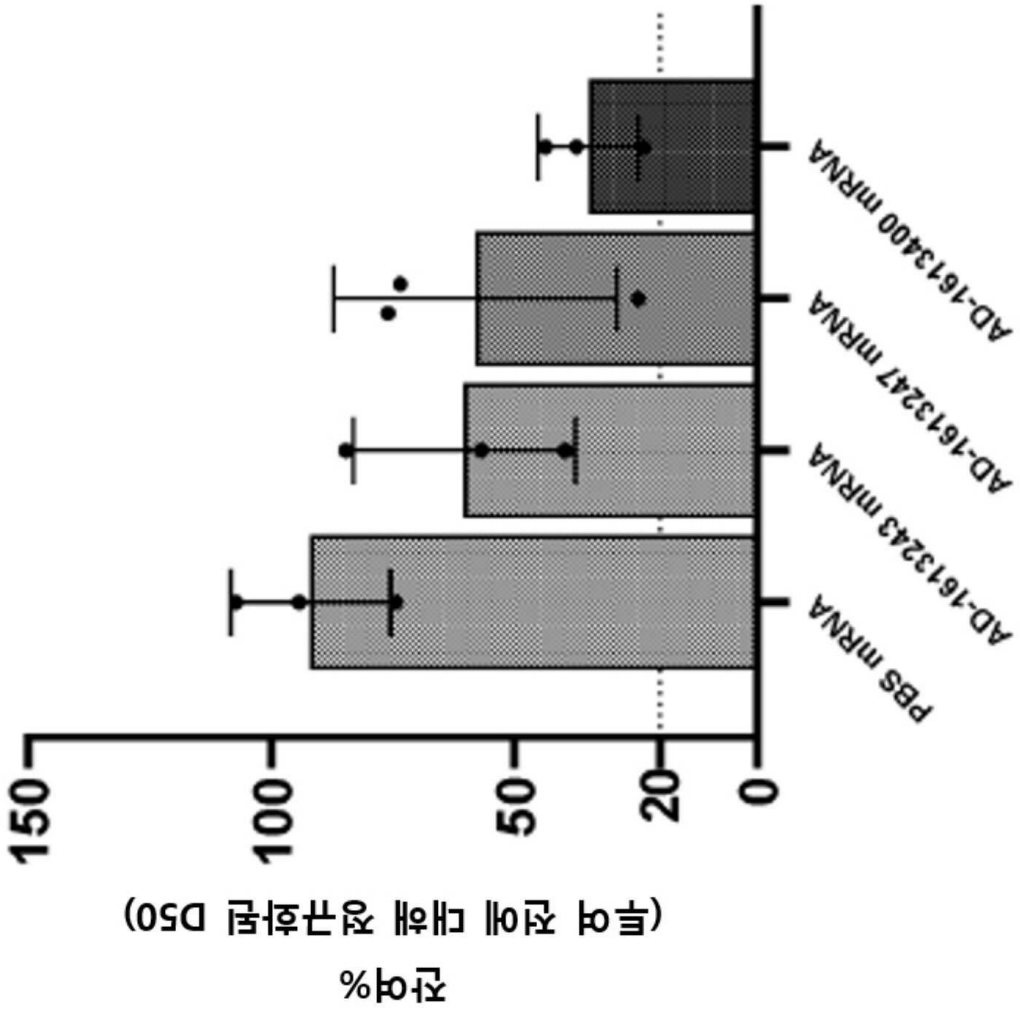
도면1



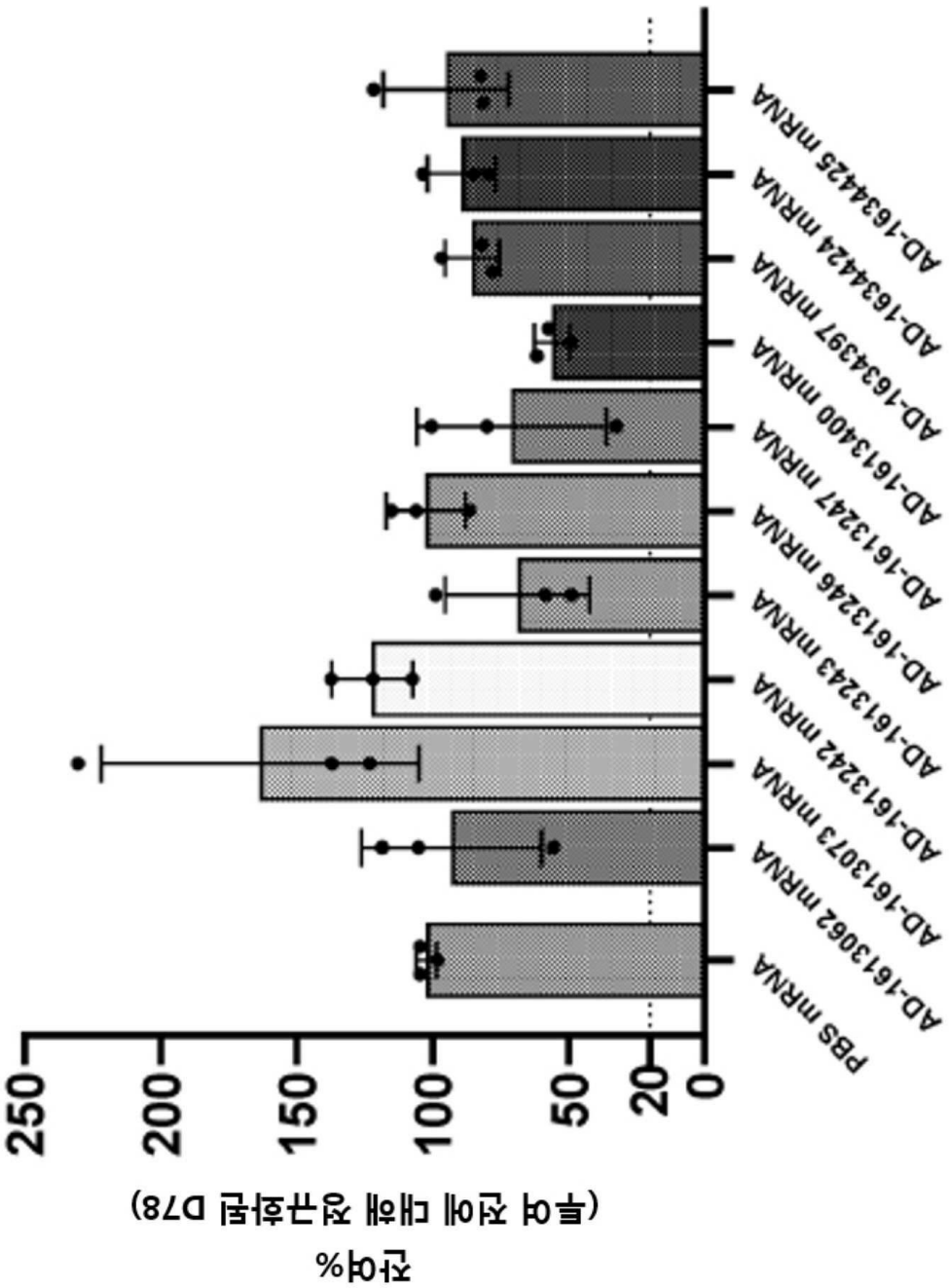
도면2


잔여%
(투여 전에 대해 정규화된 D29)
200
150
100
50
20
0
PBS mRNA 단독 및
AD-16130625 mRNA 단독 및
AD-16130625 mRNA 단독 및
AD-16130733 mRNA 단독 및
AD-16132423 mRNA 단독 및
AD-16132423 mRNA 단독 및
AD-16132436 mRNA 단독 및
AD-16132436 mRNA 단독 및
AD-16132447 mRNA 단독 및
AD-16134000 mRNA 단독 및
AD-16134000 mRNA 단독 및
AD-16343917 mRNA 단독 및
AD-16343917 mRNA 단독 및
AD-16344424 mRNA 단독 및
AD-16344425 mRNA 단독 및
AD-16344425 mRNA 단독 및
39%
26%
23%
16%

도면3


PBS mRNA
AD-16132243 mRNA
AD-16132247 mRNA
AD-16134400 mRNA
0
20
50
100
150
잔여%
(투여 전에 대해 정규화된 D50)

도면4



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> KETOHEXOKINASE (KHK) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 121301-14720

<140><141><150> 63/280,668

<151> 2021-11-18

<150> 63/223,581

<151> 2021-07-20

<150> 63/154,005

<151> 2021-02-26

<160> 2041

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 2283

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ggggcggggc ggggccgccg cgaccgcggg cttcaggcag ggctgcagat gcgaggccca 60

gctgtacctc gcgtgtcccg ggtcgggagt cggagacgca ggtgcaggag agtgcggggc 120

aagtagcgca ttttctcttt gcattctcga gatcgcttag ccgcgcttta aaaaggtttg 180

catcagctgt gagtccatct gacaagcgag gaaactaagg ctgagaagtg ggaggcgttg 240

ccatctgcag gcccaggcaa cctgctacgg gaagaccggg gaccaagacc tctgggttgg 300

ctttcctaga cccgctcggg tcttcgggtg tcgcgaggaa gggccctgct cctttcgttc 360

cctgcacccc tggccgctgc aggtggctcc ctggaggagg agctcccacg cggaggagga 420

gccagggcag ctgggagcgg ggacaccatc ctcctggata agaggcagag gccgggagga 480

accccgtcag ccgggcgggc aggaagctct gggagtagcc tcatggaaga gaagcagatc 540

ctgtgcgtgg ggctagtggt gctggacgtc atcagcctgg tggacaagta ccctaaggag 600

gactcggaga taaggtgttt gtcccagaga tggcagcgcg gaggcaacgc gtccaactcc 660

tgcaccgttc tctccctgct cggagccccc tgtgccttca tgggctcaat ggctcctggc 720

catgttgctg agagcctgcc agatgtgtct gctacagact ttgagaaggt tgatctgacc 780

cagttcaagt ggatccacat tgagggccgg aacgcatcgg agcaggtgaa gatgctgcag 840

cggatagacg cacacaacac caggcagcct ccagagcaga agatccgggt gtccgtggag 900

gtggagaagc cacgagagga gctcttccag ctgtttggct acggagacgt ggtgtttgtc 960

agcaaagatg tggccaagca cttggggttc cagtcagcag aggaagcctt gaggggcttg 1020

tatggtcgtg tgaggaaagg ggctgtgctt gtctgtgcct gggctgagga gggcgccgac 1080

gccctgggcc ctgatggcaa attgctccac tcggatgctt tcccgccacc ccgcgtggtg 1140

gatacactgg gagctggaga caccttcaat gcctccgtca tcttcagcct ctcccagggg 1200

aggagcgtgc aggaagcact gagattcggg tgccaggtgg ccggcaagaa gtgtggcctg 1260

cagggctttg atggcatcgt gtgagagcag gtgccggctc ctcacacacc atggagacta 1320

ccattgcggc tgcatcgcct tctcccctcc atccagcctg gcgtccaggt tgccctgttc 1380

aggggacaga tgcaagctgt ggggaggact ctgcctgtgt cctgtgttcc ccacagggag 1440

aggctctggg gggatggctg ggggatgcag agcctcagag caaataaatc ttcctcagag 1500

ccagcttctc ctctcaatgt ctgaactgct ctggctgggc attcctgagg ctctgactct 1560

tcgatcctcc ctctttgtgt ccattcccca aattaacctc tccgcccagg cccagaggag 1620

gggctgcctg ggctagagca gcgagaagtg ccctgggctt gccaccagct ctgccctggc 1680

tggggaggac actcggtgcc ccacacccag tgaacctgcc aaagaaaccg tgagagctct 1740

tcggggccct gcgttgtgca gactctattc ccacagctca gaagctggga gtccacaccg 1800

ctgagctgaa ctgacaggcc agtgggggggc aggggtgcgc ctcctctgcc ctgcccacca 1860

gcctgtgatt tgatggggtc ttcattgtcc agaaatacct cctcccgctg actgccccag 1920

agcctgaaag tctcaccctt ggagcccacc ttggaattaa gggcgtgcct cagccacaaa 1980

tgtgacccag gatacagagt gttgctgtcc tcagggaggt ccgatctgga acacatattg 2040

gaattggggc caactccaat atagggtggg taaggcctta taatgtaaag agcatataat 2100

gtaaagggct ttagagtgag acagacctgg attaaaatct gccatttaat tagctgcata 2160

tcaccttagg gtacagcact taacgcaatc tgcctcaatt tcttcatctg tcaaatggaa 2220

ccaattctgc ttggctacag aattattgtg aggataaaat catatataaa atgcccagca 2280

tga 2283

<210> 2

<211> 2283

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tcatgctggg cattttatat atgattttat cctcacaata attctgtagc caagcagaat 60

tggttccatt tgacagatga agaaattgag gcagattgcg ttaagtgctg taccctaagg 120

tgatatgcag ctaattaaat ggcagatttt aatccaggtc tgtctcactc taaagccctt 180

tacattatat gctctttaca ttataaggcc ttacccaccc tatattggag ttggccccaa 240

ttccaatatg tgttccagat cggacctccc tgaggacagc aacactctgt atcctgggtc 300

acatttgtgg ctgaggcacg cccttaattc caaggtgggc tccaagggtg agactttcag 360

gctctggggc agtcagcggg aggaggtatt tctggacaat gaagacccca tcaaatcaca 420

ggctggtggg cagggcagag gaggcgcacc cctgcccccc actggcctgt cagttcagct 480

cagcggtgtg gactcccagc ttctgagctg tgggaataga gtctgcacaa cgcagggccc 540

cgaagagctc tcacggtttc tttggcaggt tcactgggtg tggggcaccg agtgtcctcc 600

ccagccaggg cagagctggt ggcaagccca gggcacttct cgctgctcta gcccaggcag 660

cccctcctct gggcctgggc ggagaggtta atttggggaa tggacacaaa gagggaggat 720

cgaagagtca gagcctcagg aatgcccagc cagagcagtt cagacattga gaggagaagc 780

tggctctgag gaagatttat ttgctctgag gctctgcatc ccccagccat ccccccagag 840

cctctccctg tggggaacac aggacacagg cagagtcctc cccacagctt gcatctgtcc 900

cctgaacagg gcaacctgga cgccaggctg gatggagggg agaaggcgat gcagccgcaa 960

tggtagtctc catggtgtgt gaggagccgg cacctgctct cacacgatgc catcaaagcc 1020

ctgcaggcca cacttcttgc cggccacctg gcacccgaat ctcagtgctt cctgcacgct 1080

cctcccctgg gagaggctga agatgacgga ggcattgaag gtgtctccag ctcccagtgt 1140

atccaccacg cggggtggcg ggaaagcatc cgagtggagc aatttgccat cagggcccag 1200

ggcgtcggcg ccctcctcag cccaggcaca gacaagcaca gccccttcc tcacacgacc 1260

atacaagccc ctcaaggctt cctctgctga ctggaacccc aagtgcttgg ccacatcttt 1320

gctgacaaac accacgtctc cgtagccaaa cagctggaag agctcctctc gtggcttctc 1380

cacctccacg gacacccgga tcttctgctc tggaggctgc ctggtgttgt gtgcgtctat 1440

ccgctgcagc atcttcacct gctccgatgc gttccggccc tcaatgtgga tccacttgaa 1500

ctgggtcaga tcaaccttct caaagtctgt agcagacaca tctggcaggc tctcagcaac 1560

atggccagga gccattgagc ccatgaaggc acaggggct ccgagcaggg agagaacggt 1620

gcaggagttg gacgcgttgc ctccgcgctg ccatctctgg gacaaacacc ttatctccga 1680

gtcctcctta gggtacttgt ccaccaggct gatgacgtcc agcaccacta gccccacgca 1740

caggatctgc ttctcttcca tgaggctact cccagagctt cctgcccgcc cggctgacgg 1800

ggttcctccc ggcctctgcc tcttatccag gaggatggtg tccccgctcc cagctgccct 1860

ggctcctcct ccgcgtggga gctcctcctc cagggagcca cctgcagcgg ccaggggtgc 1920

agggaacgaa aggagcaggg cccttcctcg cgacacccga agacccgagc gggtctagga 1980

aagccaaccc agaggtcttg gtccccggtc ttcccgtagc aggttgcctg ggcctgcaga 2040

tggcaacgcc tcccacttct cagccttagt ttcctcgctt gtcagatgga ctcacagctg 2100

atgcaaacct ttttaaagcg cggctaagcg atctcgagaa tgcaaagaga aaatgcgcta 2160

cttgccccgc actctcctgc acctgcgtct ccgactcccg acccgggaca cgcgaggtac 2220

agctgggcct cgcatctgca gccctgcctg aagcccgcgg tcgcggcggc cccgccccgc 2280

ccc 2283

<210> 3

<211> 2397

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

aggcagggct gcagatgcga ggcccagctg tacctcgcgt gtcccgggtc gggagtcgga 60

gacgcaggtg caggagagtg cggggcaagt agcgcatttt ctctttgcat tctcgagatc 120

gcttagccgc gctttaaaaa ggtttgcatc agctgtgagt ccatctgaca agcgaggaaa 180

ctaaggctga gaagtgggag gcgttgccat ctgcaggccc aggcaacctg ctacgggaag 240

accggggacc aagacctctg ggttggcttt cctagacccg ctcgggtctt cgggtgtcgc 300

gaggaagggc cctgctcctt tcgttccctg cacccctggc cgctgcaggt ggctccctgg 360

aggaggagct cccacgcgga ggaggagcca gggcagctgg gagcggggac accatcctcc 420

tggataagag gcagaggccg ggaggaaccc cgtcagccgg gcgggcagga agctctggga 480

gtagcctcat ggaagagaag cagatcctgt gcgtggggct agtggtgctg gacgtcatca 540

gcctggtgga caagtaccct aaggaggact cggagataag gtgtttgtcc cagagatggc 600

agcgcggagg caacgcgtcc aactcctgca ccgttctctc cctgctcgga gccccctgtg 660

ccttcatggg ctcaatggct cctggccatg ttgctgactt cctggtggcc gacttcaggc 720

ggcggggcgt ggacgtgtct caggtggcct ggcagagcaa gggggacacc cccagctcct 780

gctgcatcat caacaactcc aatggcaacc gtaccattgt gctccatgac acgagcctgc 840

cagatgtgtc tgctacagac tttgagaagg ttgatctgac ccagttcaag tggatccaca 900

ttgagggccg gaacgcatcg gagcaggtga agatgctgca gcggatagac gcacacaaca 960

ccaggcagcc tccagagcag aagatccggg tgtccgtgga ggtggagaag ccacgagagg 1020

agctcttcca gctgtttggc tacggagacg tggtgtttgt cagcaaagat gtggccaagc 1080

acttggggtt ccagtcagca gaggaagcct tgaggggctt gtatggtcgt gtgaggaaag 1140

gggctgtgct tgtctgtgcc tgggctgagg agggcgccga cgccctgggc cctgatggca 1200

aattgctcca ctcggatgct ttcccgccac cccgcgtggt ggatacactg ggagctggag 1260

acaccttcaa tgcctccgtc atcttcagcc tctcccaggg gaggagcgtg caggaagcac 1320

tgagattcgg gtgccaggtg gccggcaaga agtgtggcct gcagggcttt gatggcatcg 1380

tgtgagagca ggtgccggct cctcacacac catggagact accattgcgg ctgcatcgcc 1440

ttctcccctc catccagcct ggcgtccagg ttgccctgtt caggggacag atgcaagctg 1500

tggggaggac tctgcctgtg tcctgtgttc cccacaggga gaggctctgg ggggatggct 1560

gggggatgca gagcctcaga gcaaataaat cttcctcaga gccagcttct cctctcaatg 1620

tctgaactgc tctggctggg cattcctgag gctctgactc ttcgatcctc cctctttgtg 1680

tccattcccc aaattaacct ctccgcccag gcccagagga ggggctgcct gggctagagc 1740

agcgagaagt gccctgggct tgccaccagc tctgccctgg ctggggagga cactcggtgc 1800

cccacaccca gtgaacctgc caaagaaacc gtgagagctc ttcggggccc tgcgttgtgc 1860

agactctatt cccacagctc agaagctggg agtccacacc gctgagctga actgacaggc 1920

cagtgggggg caggggtgcg cctcctctgc cctgcccacc agcctgtgat ttgatggggt 1980

cttcattgtc cagaaatacc tcctcccgct gactgcccca gagcctgaaa gtctcaccct 2040

tggagcccac cttggaatta agggcgtgcc tcagccacaa atgtgaccca ggatacagag 2100

tgttgctgtc ctcagggagg tccgatctgg aacacatatt ggaattgggg ccaactccaa 2160

tatagggtgg gtaaggcctt ataatgtaaa gagcatataa tgtaaagggc tttagagtga 2220

gacagacctg gattaaaatc tgccatttaa ttagctgcat atcaccttag ggtacagcac 2280

ttaacgcaat ctgcctcaat ttcttcatct gtcaaatgga accaattctg cttggctaca 2340

gaattattgt gaggataaaa tcatatataa aatgcccagc atgatgcctg atgtgta 2397

<210> 4

<211> 2397

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

tacacatcag gcatcatgct gggcatttta tatatgattt tatcctcaca ataattctgt 60

agccaagcag aattggttcc atttgacaga tgaagaaatt gaggcagatt gcgttaagtg 120

ctgtacccta aggtgatatg cagctaatta aatggcagat tttaatccag gtctgtctca 180

ctctaaagcc ctttacatta tatgctcttt acattataag gccttaccca ccctatattg 240

gagttggccc caattccaat atgtgttcca gatcggacct ccctgaggac agcaacactc 300

tgtatcctgg gtcacatttg tggctgaggc acgcccttaa ttccaaggtg ggctccaagg 360

gtgagacttt caggctctgg ggcagtcagc gggaggaggt atttctggac aatgaagacc 420

ccatcaaatc acaggctggt gggcagggca gaggaggcgc acccctgccc cccactggcc 480

tgtcagttca gctcagcggt gtggactccc agcttctgag ctgtgggaat agagtctgca 540

caacgcaggg ccccgaagag ctctcacggt ttctttggca ggttcactgg gtgtggggca 600

ccgagtgtcc tccccagcca gggcagagct ggtggcaagc ccagggcact tctcgctgct 660

ctagcccagg cagcccctcc tctgggcctg ggcggagagg ttaatttggg gaatggacac 720

aaagagggag gatcgaagag tcagagcctc aggaatgccc agccagagca gttcagacat 780

tgagaggaga agctggctct gaggaagatt tatttgctct gaggctctgc atcccccagc 840

catcccccca gagcctctcc ctgtggggaa cacaggacac aggcagagtc ctccccacag 900

cttgcatctg tcccctgaac agggcaacct ggacgccagg ctggatggag gggagaaggc 960

gatgcagccg caatggtagt ctccatggtg tgtgaggagc cggcacctgc tctcacacga 1020

tgccatcaaa gccctgcagg ccacacttct tgccggccac ctggcacccg aatctcagtg 1080

cttcctgcac gctcctcccc tgggagaggc tgaagatgac ggaggcattg aaggtgtctc 1140

cagctcccag tgtatccacc acgcggggtg gcgggaaagc atccgagtgg agcaatttgc 1200

catcagggcc cagggcgtcg gcgccctcct cagcccaggc acagacaagc acagcccctt 1260

tcctcacacg accatacaag cccctcaagg cttcctctgc tgactggaac cccaagtgct 1320

tggccacatc tttgctgaca aacaccacgt ctccgtagcc aaacagctgg aagagctcct 1380

ctcgtggctt ctccacctcc acggacaccc ggatcttctg ctctggaggc tgcctggtgt 1440

tgtgtgcgtc tatccgctgc agcatcttca cctgctccga tgcgttccgg ccctcaatgt 1500

ggatccactt gaactgggtc agatcaacct tctcaaagtc tgtagcagac acatctggca 1560

ggctcgtgtc atggagcaca atggtacggt tgccattgga gttgttgatg atgcagcagg 1620

agctgggggt gtccccctcttg ctctgccagg ccacctgaga cacgtccacg ccccgccgcc 1680

tgaagtcggc caccaggaag tcagcaacat ggccaggagc cattgagccc atgaaggcac 1740

aggggctcc gagcagggag agaacggtgc aggagttgga cgcgttgcct ccgcgctgcc 1800

atctctggga caaacacctt atctccgagt cctccttagg gtacttgtcc accaggctga 1860

tgacgtccag caccactagc cccacgcaca ggatctgctt ctcttccatg aggctactcc 1920

cagagcttcc tgcccgcccg gctgacgggg ttcctcccgg cctctgcctc ttatccagga 1980

ggatggtgtc cccgctccca gctgccctgg ctcctcctcc gcgtgggagc tcctcctcca 2040

gggagccacc tgcagcggcc aggggtgcag ggaacgaaag gagcagggcc cttcctcgcg 2100

acacccgaag acccgagcgg gtctaggaaa gccaacccag aggtcttggt ccccggtctt 2160

cccgtagcag gttgcctggg cctgcagatg gcaacgcctc ccacttctca gccttagttt 2220

cctcgcttgt cagatggact cacagctgat gcaaaccttt ttaaagcgcg gctaagcgat 2280

ctcgagaatg caaagagaaa atgcgctact tgccccgcac tctcctgcac ctgcgtctcc 2340

gactcccgac ccgggacacg cgaggtacag ctgggcctcg catctgcagc cctgcct 2397

<210> 5

<211> 2397

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

aggcagggct gcagatgcga ggcccagctg tacctcgcgt gtcccgggtc gggagtcgga 60

gacgcaggtg caggagagtg cggggcaagt agcgcatttt ctctttgcat tctcgagatc 120

gcttagccgc gctttaaaaa ggtttgcatc agctgtgagt ccatctgaca agcgaggaaa 180

ctaaggctga gaagtgggag gcgttgccat ctgcaggccc aggcaacctg ctacgggaag 240

accggggacc aagacctctg ggttggcttt cctagacccg ctcgggtctt cgggtgtcgc 300

gaggaagggc cctgctcctt tcgttccctg cacccctggc cgctgcaggt ggctccctgg 360

aggaggagct cccacgcgga ggaggagcca gggcagctgg gagcggggac accatcctcc 420

tggataagag gcagaggccg ggaggaaccc cgtcagccgg gcgggcagga agctctggga 480

gtagcctcat ggaagagaag cagatcctgt gcgtggggct agtggtgctg gacgtcatca 540

gcctggtgga caagtaccct aaggaggact cggagataag gtgtttgtcc cagagatggc 600

agcgcggagg caacgcgtcc aactcctgca ccgttctctc cctgctcgga gccccctgtg 660

ccttcatggg ctcaatggct cctggccatg ttgctgattt tgtcctggat gacctccgcc 720

gctattctgt ggacctacgc tacacagtct ttcagaccac aggctccgtc cccatcgcca 780

cggtcatcat caacgaggcc agtggtagcc gcaccatcct atactatgac aggagcctgc 840

cagatgtgtc tgctacagac tttgagaagg ttgatctgac ccagttcaag tggatccaca 900

ttgagggccg gaacgcatcg gagcaggtga agatgctgca gcggatagac gcacacaaca 960

ccaggcagcc tccagagcag aagatccggg tgtccgtgga ggtggagaag ccacgagagg 1020

agctcttcca gctgtttggc tacggagacg tggtgtttgt cagcaaagat gtggccaagc 1080

acttggggtt ccagtcagca gaggaagcct tgaggggctt gtatggtcgt gtgaggaaag 1140

gggctgtgct tgtctgtgcc tgggctgagg agggcgccga cgccctgggc cctgatggca 1200

aattgctcca ctcggatgct ttcccgccac cccgcgtggt ggatacactg ggagctggag 1260

acaccttcaa tgcctccgtc atcttcagcc tctcccaggg gaggagcgtg caggaagcac 1320

tgagattcgg gtgccaggtg gccggcaaga agtgtggcct gcagggcttt gatggcatcg 1380

tgtgagagca ggtgccggct cctcacacac catggagact accattgcgg ctgcatcgcc 1440

ttctcccctc catccagcct ggcgtccagg ttgccctgtt caggggacag atgcaagctg 1500

tggggaggac tctgcctgtg tcctgtgttc cccacaggga gaggctctgg ggggatggct 1560

gggggatgca gagcctcaga gcaaataaat cttcctcaga gccagcttct cctctcaatg 1620

tctgaactgc tctggctggg cattcctgag gctctgactc ttcgatcctc cctctttgtg 1680

tccattcccc aaattaacct ctccgcccag gcccagagga ggggctgcct gggctagagc 1740

agcgagaagt gccctgggct tgccaccagc tctgccctgg ctggggagga cactcggtgc 1800
cccacaccca gtgaacctgc caaagaaacc gtgagagctc ttcggggccc tgcgttgtgc 1860
agactctatt cccacagctc agaagctggg agtccacacc gctgagctga actgacaggc 1920
cagtgggggg caggggtgcg cctcctctgc cctgcccacc agcctgtgat ttgatggggt 1980
cttcattgtc cagaaatacc tcctcccgct gactgcccca gagcctgaaa gtctcaccct 2040
tggagcccac cttggaatta agggcgtgcc tcagccacaa atgtgaccca ggatacagag 2100
tgttgctgtc ctcagggagg tccgatctgg aacacatatt ggaattgggg ccaactccaa 2160

tatagggtgg gtaaggcctt ataatgtaaa gagcatataa tgtaaagggc tttagagtga 2220
gacagacctg gattaaaatc tgccatttaa ttagctgcat atcaccttag ggtacagcac 2280
ttaacgcaat ctgcctcaat ttcttcatct gtcaaatgga accaattctg cttggctaca 2340
gaattattgt gaggataaaa tcatatataa aatgcccagc atgatgcctg atgtgta 2397

<210> 6
<211> 2397
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 6

tacacatcag gcatcatgct gggcatttta tatatgattt tatcctcaca ataattctgt 60
agccaagcag aattggttcc atttgacaga tgaagaaatt gaggcagatt gcgttaagtg 120

ctgtacccta aggtgatatg cagctaatta aatggcagat tttaatccag gtctgtctca 180
ctctaaagcc ctttacatta tatgctcttt acattataag gccttaccca ccctatattg 240
gagttggccc caattccaat atgtgttcca gatcggacct ccctgaggac agcaacactc 300
tgtatcctgg gtcacatttg tggctgaggc acgcccttaa ttccaaggtg ggctccaagg 360
gtgagacttt caggctctgg ggcagtcagc gggaggaggt atttctggac aatgaagacc 420
ccatcaaatc acaggctggt gggcagggca gaggaggcgc acccctgccc cccactggcc 480
tgtcagttca gctcagcggt gtggactccc agcttctgag ctgtgggaat agagtctgca 540

caacgcaggg ccccgaagag ctctcacggt ttctttggca ggttcactgg gtgtggggca 600
ccgagtgtcc tccccagcca gggcagagct ggtggcaagc ccagggcact tctcgctgct 660
ctagcccagg cagcccctcc tctgggcctg ggcggagagg ttaatttggg gaatggacac 720
aaagagggag gatcgaagag tcagagcctc aggaatgccc agccagagca gttcagacat 780
tgagaggaga agctggctct gaggaagatt tatttgctct gaggctctgc atcccccagc 840

catcccccca gagcctctcc ctgtggggaa cacaggacac aggcagagtc ctccccacag 900

cttgcatctg tcccctgaac agggcaacct ggacgccagg ctggatggag gggagaaggc 960

gatgcagccg caatggtagt ctccatggtg tgtgaggagc cggcacctgc tctcacacga 1020

tgccatcaaa gccctgcagg ccacacttct tgccggccac ctggcacccg aatctcagtg 1080

cttcctgcac gctcctcccc tgggagaggc tgaagatgac ggaggcattg aaggtgtctc 1140

cagctcccag tgtatccacc acgcggggtg gcgggaaagc atccgagtgg agcaatttgc 1200

catcagggcc cagggcgtcg gcgccctcct cagcccaggc acagacaagc acagcccctt 1260

tcctcacacg accatacaag cccctcaagg cttcctctgc tgactggaac cccaagtgct 1320

tggccacatc tttgctgaca aacaccacgt ctccgtagcc aaacagctgg aagagctcct 1380

ctcgtggctt ctccacctcc acggacaccc ggatcttctg ctctggaggc tgcctggtgt 1440

tgtgtgcgtc tatccgctgc agcatcttca cctgctccga tgcgttccgg ccctcaatgt 1500

ggatccactt gaactgggtc agatcaacct tctcaaagtc tgtagcagac acatctggca 1560

ggctcctgtc atagtatagg atggtgcggc taccactggc ctcgttgatg atgaccgtgg 1620

cgatggggac ggagcctgtg gtctgaaaga ctgtgtagcg taggtccaca gaatagcggc 1680

ggaggtcatc caggacaaaa tcagcaacat ggccaggagc cattgagccc atgaaggcac 1740

agggggctcc gagcagggag agaacggtgc aggagttgga cgcgttgcct ccgcgctgcc 1800

atctctggga caaacacctt atctccgagt cctccttagg gtacttgtcc accaggctga 1860

tgacgtccag caccactagc cccacgcaca ggatctgctt ctcttccatg aggctactcc 1920

cagagcttcc tgcccgcccg gctgacgggg ttcctcccgg cctctgcctc ttatccagga 1980

ggatggtgtc cccgctccca gctgccctgg ctcctcctcc gcgtgggagc tcctcctcca 2040

gggagccacc tgcagcggcc aggggtgcag ggaacgaaag gagcagggcc cttcctcgcg 2100

acacccgaag acccgagcgg gtctaggaaa gccaacccag aggtcttggt ccccggtctt 2160

cccgtagcag gttgcctggg cctgcagatg gcaacgcctc ccacttctca gccttagttt 2220

cctcgcttgt cagatggact cacagctgat gcaaaccttt ttaaagcgcg gctaagcgat 2280

ctcgagaatg caaagagaaa atgcgctact tgccccgcac tctcctgcac ctgcgtctcc 2340

gactcccgac ccgggacacg cgaggtacag ctgggcctcg catctgcagc cctgcct 2397

<210> 7

<211> 1590

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 7

gagggagaga acgcttgctt ctgtgctccg cctgcgaagg cgaagtttct gttgccagac 60

tgtgctagtc cgggtggtcc agggtctgca gcaggcgcag agggatcgga aaggcgatgc 120

attactagtg cgctttcgct ttgacagctg aggcggaaaa gtgagagggc ctgccattgg 180

ccgggctagg taacccaccc ttgcaaagca gaaagctccc tgcgggagga gttctgcacg 240

cagaggagga gccaaggtag ccagtgagaa gttgggacac ggtcctccag tagataagag 300

gcagagccca gcaggaaccc cctctgcttg cgggtaggaa gcttggggag cagcctcatg 360

gaagagaagc agatcctgtg cgtggggctg gtggtgctgg acatcatcaa tgtggtggac 420

aaatacccag aggaagacac ggatcgcagg tgcctgtccc agagatggca gcgtggaggc 480

aacgcatcca actcctgcac tgtcctttcc ttgcttggag cccgctgtgc cttcatgggc 540

tctttggccc ctggccacgt tgccgatttt gtcctggatg acctccgcca acattctgtg 600

gacttacgat atgtggtcct tcagaccgag ggctccatcc ccacttctac agtcatcatc 660

aacgaggcca gcggcagccg caccattctg cacgcctaca gcttcctggt ggctgacttc 720

aggcagaggg gcgtggatgt gtctcaagtg acttggcaga gccagggaga taccccttgc 780

tcttgctgca tcgtcaacaa ctccaatggc tcccgtacca ttatactcta cgacacgaac 840

ctgccagatg tgtctgctaa ggactttgag aaggtcgatc tgacccggtt caagtggatc 900

cacattgagg gccggaatgc atcggaacag gtgaagatgc tgcagcggat agaggagcac 960

aatgccaagc agcctctgcc acagaaggtc cgggtgtcgg tggagataga gaagccccgt 1020

gaggagctct tccagttgtt tagctatggt gaggtggtgt ttgtcagcaa agatgtggcc 1080

aagcacctgg ggttccagtc agcagtggag gccctgaggg gcttgtacag tcgagtgaag 1140

aaaggggcta cgcttgtctg tgcctgggct gaggagggtg ccgatgccct gggccccgat 1200

ggtcagctgc tccactcaga tgccttccca ccgccccgag tagtagacac tcttggggct 1260

ggagacacct tcaatgcctc tgtcatcttc agcctctcga agggaaacag catgcaagag 1320

gccctgagat tcgggtgcca ggtggctggc aagaagtgtg gcttgcaggg gtttgatggc 1380

attgtgtgag aggcaagcgg caccagctcg atacctcaga ggctggcacc atgcctgcca 1440

ctgccttctc tacttcctcc agcttagcat ccagctgcca ttccccggca ggtgtgggat 1500

gtgggacagc ctctgtctgt gtctgcgtct ctgtatacct atctcctctc tgcagatacc 1560

tggagcaaat aaatcttccc ctgagccagc 1590

<210> 8

<211> 1590

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 8

gctggctcag gggaagattt atttgctcca ggtatctgca gagaggagat aggtatacag 60

agacgcagac acagacagag gctgtcccac atcccacacc tgccggggaa tggcagctgg 120

atgctaagct ggaggaagta gagaaggcag tggcaggcat ggtgccagcc tctgaggtat 180

cgagctggtg ccgcttgcct ctcacacaat gccatcaaac ccctgcaagc cacacttctt 240

gccagccacc tggcacccga atctcagggc ctcttgcatg ctgtttccct tcgagaggct 300

gaagatgaca gaggcattga aggtgtctcc agccccaaga gtgtctacta ctcggggcgg 360

tgggaaggca tctgagtgga gcagctgacc atcggggccc agggcatcgg caccctcctc 420

agcccaggca cagacaagcg tagccccttt cttcactcga ctgtacaagc ccctcagggc 480

ctccactgct gactggaacc ccaggtgctt ggccacatct ttgctgacaa acaccacctc 540

accatagcta aacaactgga agagctcctc acggggcttc tctatctcca ccgacacccg 600

gaccttctgt ggcagaggct gcttggcatt gtgctcctct atccgctgca gcatcttcac 660

ctgttccgat gcattccggc cctcaatgtg gatccacttg aaccgggtca gatcgacctt 720

ctcaaagtcc ttagcagaca catctggcag gttcgtgtcg tagagtataa tggtacggga 780

gccattggag ttgttgacga tgcagcaaga gcaaggggta tctccctggc tctgccaagt 840

cacttgagac acatccacgc ccctctgcct gaagtcagcc accaggaagc tgtaggcgtg 900

cagaatggtg cggctgccgc tggcctcgtt gatgatgact gtagaagtgg ggatggagcc 960

ctcggtctga aggaccacat atcgtaagtc cacagaatgt tggcggaggt catccaggac 1020

aaaatcggca acgtggccag gggccaaaga gcccatgaag gcacagcggg ctccaagcaa 1080

ggaaaggaca gtgcaggagt tggatgcgtt gcctccacgc tgccatctct gggacaggca 1140

cctgcgatcc gtgtcttcct ctgggtattt gtccaccaca ttgatgatgt ccagcaccac 1200

cagccccacg cacaggatct gcttctcttc catgaggctg ctccccaagc ttcctacccg 1260

caagcagagg gggttcctgc tgggctctgc ctcttatcta ctggaggacc gtgtcccaac 1320

ttctcactgg ctaccttggc tcctcctctg cgtgcagaac tcctcccgca gggagctttc 1380

tgctttgcaa gggtgggtta cctagcccgg ccaatggcag gccctctcac ttttccgcct 1440

cagctgtcaa agcgaaagcg cactagtaat gcatcgcctt tccgatccct ctgcgcctgc 1500

tgcagaccct ggaccacccg gactagcaca gtctggcaac agaaacttcg ccttcgcagg 1560

cggagcacag aagcaagcgt tctctccctc 1590

<210> 9

<211> 1307

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 9

gtgagagggt ctgccattgg ccggactagg taaccaaacc ctcgcaacag cagaaagcac 60

cctgcgggag gagctccgca ggcagaggag gagccagggt agcccctgag aagttgggac 120

acggtcctgc ggtagataag agacagagtc tagcaggaat cccctccgct tgcgggtagg 180

aagcttgggg agcagcctca tggaagagaa gcagatcctg tgcgtggggc tggtggtgct 240

ggacatcatc aatgtggtgg acaaataccc agaggaagac acggatcgca ggtgcctatc 300

ccagagatgg cagcgtggag gcaacgcgtc caactcctgc actgtgcttt ccttgctcgg 360

agcccgctgt gccttcatgg gctcgctggc ccatggccat gttgccgact tcctggtggc 420

cgacttcagg cggaggggtg tggatgtgtc tcaagtggcc tggcagagcc agggagatac 480

cccttgctcc tgctgcatcg tcaacaactc caatggctcc cgtaccatta ttctctacga 540

cacgaacctg ccagatgtgt ctgctaagga ctttgagaag gtcgatctga cccggttcaa 600

gtggatccac attgagggcc ggaatgcatc ggaacaggta aagatgctac agcggataga 660

acagtacaat gccacgcagc ctctgcagca gaaggtccgg gtgtccgtgg agatagagaa 720

gccccgagag gaactcttcc agctgttcgg ctatggagag gtggtgtttg tcagcaaaga 780

tgtggccaag cacctggggt tccggtcagc aggggaggcc ctgaagggct tgtacagtcg 840

tgtgaagaaa ggggctacgc tcatctgtgc ctgggctgag gagggagccg atgccctggg 900

ccccgacggc cagctgctcc actcagatgc cttcccacca ccccgagtag tagacactct 960

cggggctgga gacaccttca atgcctctgt catcttcagc ctctccaagg gaaacagcat 1020

gcaggaggcc ctgagattcg ggtgccaggt ggctggcaag aagtgtggct tgcaggggtt 1080

tgatggcatt gtgtgagaga tgagcggtgg gaggtagcag ctcgacacct cagaggctgg 1140

caccactgcc tgccattgcc ttcttcattt catccagcct ggcgtctggc tgcccagttc 1200

cctgggccag tgtaggctgt ggaacgggtc tttctgtctc ttctctgcag acacctggag 1260

caaataaatc ttcccctgag ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1307

<210> 10

<211> 1307

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 10

ttttttttttt ttttttttttt tttttggctc aggggaagat ttatttgctc caggtgtctg 60

cagagaagag acagaaagac ccgttccaca gcctacactg gcccagggaa ctgggcagcc 120

agacgccagg ctggatgaaa tgaagaaggc aatggcaggc agtggtgcca gcctctgagg 180

tgtcgagctg ctacctccca ccgctcatct ctcacacaat gccatcaaac ccctgcaagc 240

cacacttctt gccagccacc tggcacccga atctcagggc ctcctgcatg ctgtttccct 300

tggagaggct gaagatgaca gaggcattga aggtgtctcc agccccgaga gtgtctacta 360

ctcggggtgg tgggaaggca tctgagtgga gcagctggcc gtcggggccc agggcatcgg 420

ctccctcctc agcccaggca cagatgagcg tagccccttt cttcacacga ctgtacaagc 480

ccttcagggc ctcccctgct gaccggaacc ccaggtgctt ggccacatct ttgctgacaa 540

acaccacctc tccatagccg aacagctgga agagttcctc tcggggcttc tctatctcca 600

cggacacccg gaccttctgc tgcagaggct gcgtggcatt gtactgttct atccgctgta 660

gcatctttac ctgttccgat gcattccggc cctcaatgtg gatccacttg aaccgggtca 720

gatcgacctt ctcaaagtcc ttagcagaca catctggcag gttcgtgtcg tagagaataa 780

tggtacggga gccattggag ttgttgacga tgcagcagga gcaaggggta tctccctggc 840

tctgccaggc cacttgagac acatccacac ccctccgcct gaagtcggcc accaggaagt 900

cggcaacatg gccatgggcc agcgagccca tgaaggcaca gcgggctccg agcaaggaaa 960

gcacagtgca ggagttggac gcgttgcctc cacgctgcca tctctgggat aggcacctgc 1020

gatccgtgtc ttcctctggg tatttgtcca ccacattgat gatgtccagc accaccagcc 1080

ccacgcacag gatctgcttc tcttccatga ggctgctccc caagcttcct acccgcaagc 1140

ggaggggatt cctgctagac tctgtctctt atctaccgca ggaccgtgtc ccaacttctc 1200

aggggctacc ctggctcctc ctctgcctgc ggagctcctc ccgcagggtg ctttctgctg 1260

ttgcgagggt ttggttacct agtccggcca atggcagacc ctctcac 1307

<210> 11

<211> 2416

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 11

ggggccgggc agccgcgacc acggtcttca ggcagggctg cagatgcagg cccagctcta 60

cctcgcgggt ccagggtcgg gagtccgaga cgcaggtgca gcagagggcg gggcacgtag 120

cgcatttcca gcgcattttc tctttgcatt ctcgagatcg cttagccgcg ctttagaagg 180

gtttgcatca gctccgagtc catctgacaa gcgaggaaac tgaggctgag aagtgggagg 240

cgttgccatc tgcaggccca ggcaacctgc tacgggaaga ccgggggcca agacctccgg 300

gttggctttc ccaggccagc ttgggtcttc gggtgtcggg agcaaaggcc cagctccttt 360

cgtttcctgc acccctcgcc gctgcaggtg gctccccgga ggaggagctc ccacgcggag 420

gaggagccag ggcagctggg agcgaggaca ccatcctcct ggataacagg cagaggccgg 480

gaggaacccg tcagtcgggc gggcaggaag ctctgggatc agcctcatgg aagagaagca 540

gatcctgtgc gtggggctag tggtgctgga cgtcatcagc ctggtggaca agtaccctaa 600

ggaggactca gagataaggt gcttgtccca gagatggcaa cgcggaggca acgcgtccaa 660

ctcctgcacc gttctctccc tgctcggagc cccctgtgcc ttcatgggct caatggcccc 720

tggccatgtt gctgacttcc tggtggccga cttcaggcgg cggggtgtgg acgtgtctca 780

ggtggcctgg cagagcaagg gggacacccc cagctcctgc tgcatcatca acaactccaa 840

tggcaaccgt accattgtgc tccatgacac gagcctgcca gatgtgtctg ctacggactt 900

tgagaaggtt gatctgaccc agttcaagtg gatccacatt gagggccgga atgcatcgga 960

gcaggtgaag atgctgcagc ggatagacgc gcacaacacc aggcagcctc cagagcagaa 1020

gatccgggtg tccgtggagg tggagaagcc acaagaggag ctctttcagc tgtttggcta 1080

cggagacgtg gtgtttgtca gcaaagatgt ggccaagcac ttggggttcc agtcagcagg 1140

ggaagccctg aggggcttgt atggtcgtgt gaggaaaggg gctgtgcttg tctgtgcctg 1200

ggctgaggag ggcgccgacg ccctgggccc tgatggcaaa ctgatccact cggatgcttt 1260

cccgccaccc cgcgtggtgg ataccctggg ggctggagac accttcaatg cctccgtcat 1320

cttcagcctc tcccagggga ggagcgtgca ggaagcactg agattcggat gccaggtggc 1380

cggcaagaag tgtggccagc agggctttga tggcatcgtg tcagagccgg tgcggtagga 1440

ggtgccggct ccccgcacac tatggaggct gacattgcgg ctgcatcgcc ttctcccctc 1500

catccagcct ggcatccagg ttgccctgct caggggacag atgcaggctg tggggaggac 1560

tccgcctgtg tcctgtgttc cccacacgtc tctccctgca gagcctcaga gcgaataaat 1620

cttcctcgga gccagcttcc cctggcagct tctgtcctcg atgtctgaac tgctctggct 1680

gggcattcct gaggctctga ctctccagtc ctccctcctc gtgtgcattc cccaaattaa 1740

cctctccacc caggcccaga ggaggggctg cctgggctat agcagcaaga agtgccccag 1800

gcttgccgcc agctctgccc tggctgggga ggacactcag tgccccatac ccagcgaacc 1860

tgccaaagaa ccagaagcca tgagagctct ttggggccct gcgttgtgca gactctattc 1920

ccatagctca gaagctggga gtccacacgg ctgagccaaa ctgacaggcc agtgggggggc 1980

gaggggggtgg ggcgcctcct ctgccctgcc caccagcctg tgatttggtg gcgtctttgt 2040

tgtccaaaaa tatctcctcc cgctgactgc cccagagcct gaaagtctca cccgtggagc 2100

ccaccttgga attaagggga tgcctcagcc acaaatgtga cccaagatag agtgttgtcc 2160

tcagggaggt cggatctgga acacatattg gaattggggc caactccaat atagagtgga 2220

taaggcctta taatgtaaag agcacataag gtaaagggct ttagagtcag acagacctag 2280

attcaaatct gccatttaat tagctgcatg tcacctgagg gtacagcgct taacacaatc 2340

cgcctcaatt tcttcatctg tcaaatggag ccaattctgc ctggctacag aattattgcg 2400

aggataaaat catgta 2416

<210> 12

<211> 2416

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 12

tacatgattt tatcctcgca ataattctgt agccaggcag aattggctcc atttgacaga 60

tgaagaaatt gaggcggatt gtgttaagcg ctgtaccctc aggtgacatg cagctaatta 120

aatggcagat ttgaatctag gtctgtctga ctctaaagcc ctttacctta tgtgctcttt 180

acattataag gccttatcca ctctatattg gagttggccc caattccaat atgtgttcca 240

gatccgacct ccctgaggac aacactctat cttgggtcac atttgtggct gaggcatccc 300

cttaattcca aggtgggctc cacgggtgag actttcaggc tctggggcag tcagcgggag 360

gagatatttt tggacaacaa agacgccacc aaatcacagg ctggtgggca gggcagagga 420

ggcgccccac cccctcgccc cccactggcc tgtcagtttg gctcagccgt gtggactccc 480

agcttctgag ctatgggaat agagtctgca caacgcaggg ccccaaagag ctctcatggc 540

ttctggttct ttggcaggtt cgctgggtat ggggcactga gtgtcctccc cagccagggc 600

agagctggcg gcaagcctgg ggcacttctt gctgctatag cccaggcagc ccctcctctg 660

ggcctgggtg gagaggttaa tttggggaat gcacacgagg agggaggact ggagagtcag 720

agcctcagga atgcccagcc agagcagttc agacatcgag gacagaagct gccaggggaa 780

gctggctccg aggaagattt attcgctctg aggctctgca gggagagacg tgtggggaac 840

acaggacaca ggcggagtcc tccccacagc ctgcatctgt cccctgagca gggcaacctg 900

gatgccaggc tggatggagg ggagaaggcg atgcagccgc aatgtcagcc tccatagtgt 960

gcggggagcc ggcacctcct accgcaccgg ctctgacacg atgccatcaa agccctgctg 1020

gccacacttc ttgccggcca cctggcatcc gaatctcagt gcttcctgca cgctcctccc 1080

ctgggagagg ctgaagatga cggaggcatt gaaggtgtct ccagccccca gggtatccac 1140

cacgcggggt ggcgggaaag catccgagtg gatcagtttg ccatcagggc ccagggcgtc 1200

ggcgccctcc tcagcccagg cacagacaag cacagcccct ttcctcacac gaccatacaa 1260

gcccctcagg gcttcccctg ctgactggaa ccccaagtgc ttggccacat ctttgctgac 1320

aaacaccacg tctccgtagc caaacagctg aaagagctcc tcttgtggct tctccacctc 1380

cacggacacc cggatcttct gctctggagg ctgcctggtg ttgtgcgcgt ctatccgctg 1440

cagcatcttc acctgctccg atgcattccg gccctcaatg tggatccact tgaactgggt 1500

cagatcaacc ttctcaaagt ccgtagcaga cacatctggc aggctcgtgt catggagcac 1560

aatggtacgg ttgccattgg agttgttgat gatgcagcag gagctggggg tgtccccctt 1620

gctctgccag gccacctgag acacgtccac accccgccgc ctgaagtcgg ccaccaggaa 1680

gtcagcaaca tggccagggg ccattgagcc catgaaggca cagggggctc cgagcaggga 1740

gagaacggtg caggagttgg acgcgttgcc tccgcgttgc catctctggg acaagcacct 1800

tatctctgag tcctccttag ggtacttgtc caccaggctg atgacgtcca gcaccactag 1860

ccccacgcac aggatctgct tctcttccat gaggctgatc ccagagcttc ctgcccgccc 1920

gactgacggg ttcctcccgg cctctgcctg ttatccagga ggatggtgtc ctcgctccca 1980

gctgccctgg ctcctcctcc gcgtgggagc tcctcctccg gggagccacc tgcagcggcg 2040

aggggtgcag gaaacgaaag gagctgggcc tttgctcccg acacccgaag acccaagctg 2100

gcctgggaaa gccaacccgg aggtcttggc ccccggtctt cccgtagcag gttgcctggg 2160

cctgcagatg gcaacgcctc ccacttctca gcctcagttt cctcgcttgt cagatggact 2220

cggagctgat gcaaaccctt ctaaagcgcg gctaagcgat ctcgagaatg caaagagaaa 2280

atgcgctgga aatgcgctac gtgccccgcc ctctgctgca cctgcgtctc ggactcccga 2340

ccctggaccc gcgaggtaga gctgggcctg catctgcagc cctgcctgaa gaccgtggtc 2400

gcggctgccc ggcccc 2416

<210> 13

<400> 13

000

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

RFGF peptide sequence"

<400> 14

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro

1 5 10 15

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

RFGF analogue sequence"

<400> 15

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 16

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 17

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 18

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 18

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 19

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 19

ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 20

gugguguuug ucagcaaaga u 21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 21

acgugguguu ugucagcaaa u 21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 22

ucagagcaaa uaaaucuucc u 21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 23

caguucaagu ggauccacau u 21

<

210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 24

aguagcgcau uuucucuuug u 21

<210> 25

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 25

gcgcauuuuc ucuuugcauu u 21

<210

> 26

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 26

cgcauuuucu cuuugcauuc u 21

<210> 27

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 27

gcauuuucuc uuugcauucu u 21

<210>

28

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 28

cauuuucucu uugcauucuc u 21

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 29

uuuucucuuu gcauucucga u 21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 30

uucucuuugc auucucgaga u 21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 31

ucucuuugca uucucgagau u 21

<210> 32

<

211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 32

cucuuugcau ucucgagauc u 21

<210> 33

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 33

ucuuugcauu cucgagaucg u 21

<210> 34

<211

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 34

uuugcauucu cgagaucgcu u 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 35

ugcauucucg agaucgcuua u 21

<210> 36

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 36

gcauucucga gaucgcuuag u 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 37

cauucucgag aucgcuuagc u 21

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 38

cuuuaaaaag guuugcauca u 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 39

uuuaaaaagg uuugcaucag u 21

<210> 40

<211> 21

<

212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 40

uuaaaaaggu uugcaucagc u 21

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 41

ucagcuguga guccaucuga u 21

<210> 42

<211> 21

<212
> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 42

gcugugaguc caucugacaa u 21

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 43

cugugagucc aucugacaag u 21

<210> 44

<211> 21

<212>

RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 44

ccaucugaca agcgaggaaa u 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 45

caucugacaa gcgaggaaac u 21

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 46

ggaaacuaag gcugagaagu u 21

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 47

gaaacuaagg cugagaagug u 21

<210> 48

<211> 21

<212> RNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 48

agaccucugg guuggcuuuc u 21

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 49

aguagccuca uggaagagaa u 21

<210> 50

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 50

ccucauggaa gagaagcaga u 21

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 51

cucauggaag agaagcagau u 21

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213>
Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 52

auggaagaga agcagauccu u 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 53

ggaagagaag cagauccugu u 21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 54

gaagagaagc agauccugug u 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 55

aucagccugg uggacaagua u 21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 56

guggacaagu acccuaagga u 21

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 57

gacaaguacc cuaaggagga u 21

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 58

gaggacucgg agauaaggug u 21

<210> 59

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 59

uaagguguuu gucccagaga u 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 60

aagguguuug ucccagagau u 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 61

caacuccugc accguucucu u 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 62

ucugcuacag acuuugagaa u 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 63

cugcuacaga cuuugagaag u 21

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221
> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 64

ugcuacagac uuugagaagg u 21

<210> 65

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 65

gcuacagacu uugagaaggu u 21

<210> 66

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 66

cuacagacuu ugagaagguu u 21

<210> 67

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 67

acagacuuug agaagguuga u 21

<210> 68

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 68

cagacuuuga gaagguugau u 21

<210> 69

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 69

agacuuugag aagguugauc u 21

<210> 70

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 70

gacuuugaga agguugaucu u 21

<210> 71

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 71

cuuugagaag guugaucuga u 21

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 72

uuugagaagg uugaucugac u 21

<210> 73

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 73

aagguugauc ugacccaguu u 21

<210> 74

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 74

guugaucuga cccaguucaa u 21

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 75

uugaucugac ccaguucaag u 21

<210> 76

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 76

ugaucugacc caguucaagu u 21

<210> 77

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 77

gaucugaccc aguucaagug u 21

<210> 78

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 78

cugacccagu ucaaguggau u 21

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 79

acccaguuca aguggaucca u 21

<210> 80

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<

400> 80

ccaguucaag uggauccaca u 21

<210> 81

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 81

aguucaagug gauccacauu u 21

<210> 82

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400
> 82

uucaagugga uccacauuga u 21

<210> 83

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 83

ucaaguggau ccacauugag u 21

<210> 84

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

84

caaguggauc cacauugagg u 21

<210> 85

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 85

gcaucggagc aggugaagau u 21

<210> 86

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 86

caucggagca ggugaagaug u 21

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 87

gagcucuucc agcuguuugg u 21

<210> 88

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 88

cucuuccagc uguuuggcua u 21

<210> 89

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 89

cuacggagac gugguguuug u 21

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 90

uacggagacg ugguguuugu u 21

<

210> 91

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 91

cggagacgug guguuuguca u 21

<210> 92

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 92

ggagacgugg uguuugucag u 21

<210

> 93

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 93

uggugguuugu cagcaaagau u 21

<210> 94

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 94

gguguuuguc agcaaagaug u 21

<210>

95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 95

guguuuguca gcaaagaugu u 21

<210> 96

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 96

uguuugucag caaagaugug u 21

<210> 97

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 97

guuugucagc aaagaugugg u 21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 98

uuugucagca aagauguggc u 21

<210> 99

<

211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 99

aaagaugugg ccaagcacuu u 21

<210> 100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 100

uguauggucg ugugaggaaa u 21

<210> 101

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 101

guauggucgu gugaggaaag u 21

<210> 102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 102

uauggucgug ugaggaaagg u 21

<210> 103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 103

ugcuccacuc ggaugcuuuc u 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 104

gagcuggaga caccuucaau u 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 105

agcuggagac accuucaaug u 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 106

cuggagacac cuucaaugcc u 21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 107

uggagacacc uucaaugccu u 21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 108

accuucaaug ccuccgucau u 21

<210> 109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 109

ccuucaaugc cuccgucauc u 21

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 110

uucaaugccu ccgucaucuu u 21

<210> 111

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 111

caaugccucc gucaucuuca u 21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 112

aaugccuccg ucaucuucag u 21

<210> 113

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 113

cuccgucauc uucagccucu u 21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 114

gugcaggaag cacugagauu u 21

<210> 115

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 115

ugcaggaagc acugagauuc u 21

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 116

gcaggaagca cugagauucg u 21

<210> 117

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 117

uggccugcag ggcuuugaug u 21

<210> 118

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 118

cugcagggcu uugauggcau u 21

<210> 119

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 119

cagggcuuug auggcaucgu u 21

<210> 120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 120

gggcuuugau ggcaucgugu u 21

<210> 121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 121

cucugccugu guccuguguu u 21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 122

cucagagcaa auaaaucuuc u 21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 123

cagagcaaau aaaucuuccu u 21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 124

cuccucucaa ugucugaacu u 21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 125

uccucucaau gucugaacug u 21

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 126

ccucucaaug ucugaacugc u 21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 127

cucucaaugu cugaacugcu u 21

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 128

cucaaugucu gaacugcucu u 21

<210> 129

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 129
auuccugagg cucugacucu u 21

<210> 130
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 130
cugcguugug cagacucuau u 21

<210> 131

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 131
ugcguugugc agacucuauu u 21

<210> 132
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 132

gcguugugca gacucuauuc u 21

<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 133

cguugugcag acucuauucc u 21

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 134

uugugcagac ucuauuccca u 21

<210> 135

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 135

uauucccaca gcucagaagc u 21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 136

auucccacag cucagaagcu u 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 137

cuuggagccc accuuggaau u 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 138

ggagcccacc uuggaauuaa u 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 139

gagcccaccu uggaauuaag u 21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 140

agcccaccuu ggaauuaagg u 21

<210> 141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 141

gcccaccuug gaauuaaggg u 21

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 142

ggcgugccuc agccacaaau u 21

<210> 143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 143

ucagccacaa augugaccca u 21

<210> 144

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 144

gguccgaucu ggaacacaua u 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 145

guccgaucug gaacacauau u 21

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 146

uccgaucugg aacacauauu u 21

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 147

ccgaucugga acacauauug u 21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 148

aucuggaaca cauauuggaa u 21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 149

ucuggaacac auauuggaau u 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 150

cuggaacaca uauuggaauu u 21

<210> 151

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 151
uggaacacau auuggaauug u 21
<210> 152
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 152
ggaacacaua uuggaauugg u 21
<210> 153

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 153
gggugggguaa ggccuuauaa u 21
<210> 154
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 154

gguggguaag gccuuauaau u 21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 155

guggguaagg ccuuauaaug u 21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 156

guaaggccuu auaauguaaa u 21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 157

aaggccuuau aauguaaaga u 21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 158

aggccuuaua auguaaagag u 21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 159

gccuuauaau guaaagagca u 21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 160

gcauauaaug uaaagggcuu u 21

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 161

auauaaugua aagggcuuua u 21

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 162

auaauguaaa gggcuuuaga u 21

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 163

uaauguaaag ggcuuuagag u 21

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 164

aauguaaagg gcuuuagagu u 21

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 165

ccuggauuaa aaucugccau u 21

<210> 166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 166

cuggauuaaa aucugccauu u 21

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 167

gauuaaaauc ugccauuuaa u 21

<210> 168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 168

auuaaaaucu gccauuuaau u 21

<210> 169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 169

aaaucugcca uuuaauuagc u 21

<210> 170

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 170

aaucugccau uuaauuagcu u 21

<210> 171

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 171

aucugccauu uaauuagcug u 21

<210> 172

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 172

cugccauuua auuagcugca u 21

<210> 173

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 173
acgcaaucug ccucaauuuc u 21

<210> 174
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 174
cgcaaucugc cucaauuucu u 21

<210> 175

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 175
gcaaucugcc ucaauuucuu u 21

<210> 176
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 176

aaucugccuc aauuucuuca u 21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 177

aucugccuca auuucuucau u 21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 178

ucugccucaa uuucuucauc u 21

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 179

cugccucaau uucuucaucu u 21

<210> 180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 180

ugccucaauu ucuucaucug u 21

<210> 181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 181

gccucaauuu cuucaucugu u 21

<210> 182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 182

caauuucuuc aucugucaaa u 21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 183

aauuucuuca ucugucaaau u 21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 184

auuucuucau cugucaaaug u 21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 185

aauucugcuu ggcuacagaa u 21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 186

auucugcuug gcuacagaau u 21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 187

ucugcuuggc uacagaauua u 21

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 188

cugcuuggcu acagaauuau u 21

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 189

ugcuuggcua cagaauuauu u 21

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 190

gcuuggcuac agaauuauug u 21

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 191

uucuucaucu gucaaaugga u 21

<210> 192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 192

ggauuaaaau cugccauuua u 21

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 193

uggauuaaaa ucugccauuu u 21

<210> 194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 194

ucaauuucuu caucugucaa u 21

<210> 195

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 195
uuucuucauc ugucaaaugg u 21

<210> 196
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 196
ggccuuauaa uguaaagagc u 21

<210> 197
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 197
uauaauguaa agggcuuuag u 21

<210> 198
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 198

auuuucucuu ugcauucucg u 21

<210> 199

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 199

ccucaauuuc uucaucuguc u 21

<210> 200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 200

cucaauuucu ucaucuguca u 21

<210> 201

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 201

uaaggccuua uaauguaaag u 21

<210> 202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 202

cauauaaugu aaagggcuuu u 21

<210> 203

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 203

ugccauuuaa uuagcugcau u 21

<210> 204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 204

auuauuguga ggauaaaauc u 21

<210> 205

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 205

gguaaggccu uauaauguaa u 21

<210> 206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 206

uucugcuugg cuacagaauu u 21

<210> 207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 207

guucaagugg auccacauug u 21

<210> 208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 208

ggguaaggcc uuauaaugua u 21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 209

gaucuggaac acauauugga u 21

<210> 210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 210

uuucucuuug cauucucgag u 21

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 211

caaucugccu caauuucuuc u 21

<210> 212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 212

agagcaaaua aaucuuccuc u 21

<210> 213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 213

acuuugagaa gguugaucug u 21

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 214

uacagacuuu gagaagguug u 21

<210> 215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 215

uggguaaggc cuuauaaugu u 21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 216

uugcauucuc gagaucgcuu u 21

<210> 217

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 217
cgaucuggaa cacauauugg u 21

<210> 218
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 218
ucugccauuu aauuagcugc u 21

<210> 219

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 219
cgugguguuu gucagcaaag u 21

<210> 220
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 220

uuguaugguc gugugaggaa u 21

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 221

cccagugaac cugccaaaga u 21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 222

gacguggugu uugucagcaa u 21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 223

ucaaugccuc cgucaucuuc u 21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 224

uugcuccacu cggaugcuuu u 21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 225

uuggagccca ccuuggaauu u 21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 226

aucugacaag cgaggaaacu u 21

<210> 227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 227

uggagcccac cuuggaauua u 21

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 228

gcucuuccag cuguuuggcu u 21

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 229

ugcccaccag ccugugauuu u 21

<210> 230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 230

aagaccucug gguuggcuuu u 21

<210> 231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 231

gcccaccagc cugugauuug u 21

<210> 232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 232

acggagacgu gguguuuguc u 21

<210> 233

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 233

agguccgauc uggaacacau u 21

<210> 234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 234

gaguagccuc auggaagaga u 21

<210> 235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 235

ccagugaacc ugccaaagaa u 21

<210> 236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 236

uaggguggguu aaggccuuau u 21

<210> 237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 237

ugggaguagc cucauggaag u 21

<210> 238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 238

aggguggggua aggccuuaua u 21

<210> 239

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 239
gguugaucug acccaguuca u 21

<210> 240
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 240
caucagccug guggacaagu u 21

<210> 241

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 241
agcugugagu ccaucugaca u 21

<210> 242
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 242

gcuacggaga cgugguguuu u 21

<210> 243

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 243

guugugcaga cucuauuccc u 21

<210> 244

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 244

aucuuugcug acaaacacca cgu 23

<210> 245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 245

auuugcugac aaacaccacg ucu 23

<210> 246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 246

aggaagauuu auuugcucug agg 23

<210> 247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 247

aauguggauc cacuugaacu ggg 23

<210> 248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 248

acaaagagaa aaugcgcuac uug 23

<210> 249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 249

aaaugcaaag agaaaaugcg cua 23

<210> 250

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 250

agaaugcaaa gagaaaaugc gcu 23

<210> 251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 251

aagaaugcaa agagaaaaug cgc 23

<210> 252

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 252

agagaaugca aagagaaaau gcg 23

<210> 253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 253

aucgagaaug caaagagaaa aug 23

<210> 254

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 254

aucucgagaa ugcaaagaga aaa 23

<210> 255

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 255

aaucucgaga augcaaagag aaa 23

<210> 256

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 256

agaucucgag aaugcaaaga gaa 23

<210> 257

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 257

acgaucucga gaaugcaaag aga 23

<210> 258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 258

aagcgaucuc gagaaugcaa aga 23

<210> 259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 259

auaagcgauc ucgagaaugc aaa 23

<210> 260

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 260

acuaagcgau cucgagaaug caa 23

<210> 261

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 261
agcuaagcga ucucgagaau gca 23
<210> 262
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 262
augaugcaaa ccuuuuuaaa gcg 23
<210> 263

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 263
acugaugcaa accuuuuuaa agc 23
<210> 264
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 264

agcugaugca aaccuuuuua aag 23

<210> 265

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 265

aucagaugga cucacagcug aug 23

<210> 266

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 266

auugucagau ggacucacag cug 23

<210> 267

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 267

acuugucaga uggacucaca gcu 23

<210> 268

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 268

auuuccucgc uugucagaug gac 23

<210> 269

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 269

aguuuccucg cuugucagau gga 23

<210> 270

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 270

aacuucucag ccuuaguuuc cuc 23

<210> 271

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 271

acacuucuca gccuuaguuu ccu 23

<210> 272

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 272

agaaagccaa cccagagguc uug 23

<210> 273

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 273

auucucuucc augaggcuac ucc 23

<210> 274

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 274

aucugcuucu cuuccaugag gcu 23

<210> 275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 275

aaucugcuuc ucuuccauga ggc 23

<210> 276

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 276

aaggaucugc uucucuucca uga 23

<210> 277

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 277

aacaggaucu gcuucucuuc cau 23

<210> 278

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 278

acacaggauc ugcuucucuu cca 23

<210> 279

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 279

auacuugucc accaggcuga uga 23

<210> 280

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 280

auccuuaggg uacuugucca cca 23

<210> 281

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 281

auccuccuua ggguacuugu cca 23

<210> 282

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 282

acaccuuauc uccgaguccu ccu 23

<210> 283

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 283
aucucuggga caaacaccuu auc 23
<210> 284
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 284
aaucucuggg acaaacaccu uau 23
<210> 285

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 285
aagagaacgg ugcaggaguu gga 23
<210> 286
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 286

auucucaaag ucuguagcag aca 23

<210> 287

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 287

acuucucaaa gucuguagca gac 23

<210> 288

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 288

accuucucaa agucuguagc aga 23

<210> 289

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 289

aaccuucuca aagucuguag cag 23

<210> 290

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 290

aaaccuucuc aaagucugua gca 23

<210> 291

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 291

aucaaccuuc ucaaagucug uag 23

<210> 292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 292

aaucaaccuu cucaaagucu gua 23

<210> 293

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 293

agaucaaccu ucucaaaguc ugu 23

<210> 294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 294

aagaucaacc uucucaaagu cug 23

<210> 295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 295

aucagaucaa ccuucucaaa guc 23

<210> 296

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 296

agucagauca accuucucaa agu 23

<210> 297

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 297

aaacuggguc agaucaaccu ucu 23

<210> 298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 298

auugaacugg gucagaucaa ccu 23

<210> 299

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 299

acuugaacug ggucagauca acc 23

<210> 300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 300

aacuugaacu gggucagauc aac 23

<210> 301

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 301

acacuugaac ugggucagau caa 23

<210> 302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 302

aauccacuug aacuggguca gau 23

<210> 303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 303

auggauccac uugaacuggg uca 23

<210> 304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 304

auguggaucc acuugaacug ggu 23

<210> 305

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 305
aaauguggau ccacuugaac ugg 23
<210> 306
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 306
aucaaugugg auccacuuga acu 23
<210> 307

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 307
acucaaugug gauccacuug aac 23
<210> 308
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 308

accucaaugu ggauccacuu gaa 23

<210> 309

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 309

aaucuucacc ugcuccgaug cgu 23

<210> 310

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 310

acaucuucac cugcuccgau gcg 23

<210> 311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 311

accaaacagc uggaagagcu ccu 23

<210> 312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 312

auagccaaac agcuggaaga gcu 23

<210> 313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 313

acaaacacca cgucuccgua gcc 23

<210> 314

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 314

aacaaacacc acgucuccgu agc 23

<210> 315

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 315

augacaaaca ccacgucucc gua 23

<210> 316

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 316

acugacaaac accacgucuc cgu 23

<210> 317

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 317

aaucuuugcu gacaaacacc acg 23

<210> 318

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 318

acaucuuugc ugacaaacac cac 23

<210> 319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 319

aacaucuuug cugacaaaca cca 23

<210> 320

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 320

acacaucuuu gcugacaaac acc 23

<210> 321

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 321

accacaucuu ugcugacaaa cac 23

<210> 322

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 322

agccacaucu uugcugacaa aca 23

<210> 323

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 323

aaagugcuug gccacaucuu ugc 23

<210> 324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 324

auuuccucac acgaccauac aag 23

<210> 325

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 325

acuuuccuca cacgaccaua caa 23

<210> 326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 326

accuuuccuc acacgaccau aca 23

<210> 327

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 327
agaaagcauc cgaguggagc aau 23

<210> 328
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 328
aauugaaggu gucuccagcu ccc 23

<210> 329

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 329
acauugaagg ugucuccagc ucc 23

<210> 330
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 330

aggcauugaa ggugucucca gcu 23

<210> 331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 331

aaggcauuga aggugucucc agc 23

<210> 332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 332

aaugacggag gcauugaagg ugu 23

<210> 333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 333

agaugacgga ggcauugaag gug 23

<210> 334

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 334

aaagaugacg gaggcauuga agg 23

<210> 335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 335

augaagauga cggaggcauu gaa 23

<210> 336

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 336

acugaagaug acggaggcau uga 23

<210> 337

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 337

aagaggcuga agaugacgga ggc 23

<210> 338

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 338

aaaucucagu gcuuccugca cgc 23

<210> 339

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 339

agaaucucag ugcuuccugc acg 23

<210> 340

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 340

acgaaucuca gugcuuccug cac 23

<210> 341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 341

acaucaaagc ccugcaggcc aca 23

<210> 342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 342

aaugccauca aagcccugca ggc 23

<210> 343

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 343

aacgaugcca ucaaagcccu gca 23

<210> 344

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 344

aacacgaugc caucaaagcc cug 23

<210> 345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 345

aaacacagga cacaggcaga guc 23

<210> 346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 346

agaagauuua uuugcucuga ggc 23

<210> 347

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 347

aaggaagauu uauuugcucu gag 23

<210> 348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 348

aaguucagac auugagagga gaa 23

<210> 349

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 349
acaguucaga cauugagagg aga 23
<210> 350
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 350
agcaguucag acauugagag gag 23
<210> 351

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 351
aagcaguuca gacauugaga gga 23
<210> 352
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 352

aagagcaguu cagacauuga gag 23

<210> 353

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 353

aagagucaga gccucaggaa ugc 23

<210> 354

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 354

aauagagucu gcacaacgca ggg 23

<210> 355

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 355

aaauagaguc ugcacaacgc agg 23

<210> 356

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 356

agaauagagu cugcacaacg cag 23

<210> 357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 357

aggaauagag ucugcacaac gca 23

<210> 358

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 358

augggaauag agucugcaca acg 23

<210> 359

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 359

agcuucugag cugugggaau aga 23

<210> 360

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 360

aagcuucuga gcugugggaa uag 23

<210> 361

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 361

aauuccaagg ugggcuccaa ggg 23

<210> 362

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 362

auuaauucca aggugggcuc caa 23

<210> 363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 363

acuuaauucc aaggugggcu cca 23

<210> 364

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 364

accuuaauuc caaggugggc ucc 23

<210> 365

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 365

acccuuaauu ccaagguggg cuc 23

<210> 366

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 366

aauuuguggc ugaggcacgc ccu 23

<210> 367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 367

augggucaca uuuguggcug agg 23

<210> 368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 368

auauguguuc cagaucggac cuc 23

<210> 369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 369

aauauguguu ccagaucgga ccu 23

<210> 370

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 370

aaauaugugu uccagaucgg acc 23

<210> 371

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 371
acaauaugug uuccagaucg gac 23
<210> 372
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 372
auuccaauau guguuccaga ucg 23
<210> 373

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 373
aauuccaaua uguguuccag auc 23
<210> 374
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 374

aaauuccaau auguguucca gau 23

<210> 375

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 375

acaauuccaa uauguguucc aga 23

<210> 376

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 376

accaauucca auauguguuc cag 23

<210> 377

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 377

auuauaaggc cuuacccacc cua 23

<210> 378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 378

aauuauaagg ccuuacccac ccu 23

<210> 379

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 379

acauuauaag gccuuaccca ccc 23

<210> 380

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 380

auuuacauua uaaggccuua ccc 23

<210> 381

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 381

aucuuuacau uauaaggccu uac 23

<210> 382

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 382

acucuuuaca uuauaaggcc uua 23

<210> 383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 383

augcucuuua cauuauaagg ccu 23

<210> 384

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 384

aaagcccuuu acauuauaug cuc 23

<210> 385

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 385

auaaagcccu uuacauuaua ugc 23

<210> 386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 386

aucuaaagcc cuuuacauua uau 23

<210> 387

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 387

acucuaaagc ccuuuacauu aua 23

<210> 388

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 388

aacucuaaag cccuuuacau uau 23

<210> 389

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 389

aauggcagau uuuaauccag guc 23

<210> 390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 390

aaauggcaga uuuuaaucca ggu 23

<210> 391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 391

auuaaauggc agauuuuaau cca 23

<210> 392

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 392

aauuaaaugg cagauuuuaa ucc 23

<210> 393

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 393
agcuaauuaa auggcagauu uua 23
<210> 394
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 394
aagcuaauua aauggcagau uuu 23
<210> 395

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 395
acagcuaauu aaauggcaga uuu 23
<210> 396
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 396

augcagcuaa uuaaauggca gau 23

<210> 397

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 397

agaaauugag gcagauugcg uua 23

<210> 398

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 398

aagaaauuga ggcagauugc guu 23

<210> 399

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 399

aaagaaauug aggcagauug cgu 23

<210> 400

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 400

augaagaaau ugaggcagau ugc 23

<210> 401

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 401

aaugaagaaa uugaggcaga uug 23

<210> 402

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 402

agaugaagaa auugaggcag auu 23

<210> 403

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 403

aagaugaaga aauugaggca gau 23

<210> 404

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 404

acagaugaag aaauugaggc aga 23

<210> 405

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 405

aacagaugaa gaaauugagg cag 23

<210> 406

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 406

auuugacaga ugaagaaauu gag 23

<210> 407

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 407

aauuugacag augaagaaau uga 23

<210> 408

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 408

acauuugaca gaugaagaaa uug 23

<210> 409

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 409

auucuguagc caagcagaau ugg 23

<210> 410

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 410

aauucuguag ccaagcagaa uug 23

<210> 411

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 411

auaauucugu agccaagcag aau 23

<210> 412

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 412

aauaauucug uagccaagca gaa 23

<210> 413

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 413

aaauaauucu guagccaagc aga 23

<210> 414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 414

acaauaauuc uguagccaag cag 23

<210> 415

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 415
auccauuuga cagaugaaga aau 23

<210> 416
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 416
auaaauggca gauuuuaauc cag 23

<210> 417
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 417
aaaauggcag auuuuaaucc agg 23

<210> 418
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 418

auugacagau gaagaaauug agg 23

<210> 419

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 419

accauuugac agaugaagaa auu 23

<210> 420

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 420

agcucuuuac auuauaaggc cuu 23

<210> 421

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 421

acuaaagccc uuuacauuau aug 23

<210> 422

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 422

acgagaaugc aaagagaaaa ugc 23

<210> 423

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 423

agacagauga agaaauugag gca 23

<210> 424

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 424

augacagaug aagaaauuga ggc 23

<210> 425

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 425

acuuuacauu auaaggccuu acc 23

<210> 426

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 426

aaaagcccuu uacauuauau gcu 23

<210> 427

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 427

aaugcagcua auuaaauggc aga 23

<210> 428

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 428

agauuuuauc cucacaauaa uuc 23

<210> 429

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 429

auuacauuau aaggccuuac cca 23

<210> 430

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 430

aaauucugua gccaagcaga auu 23

<210> 431

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 431

acaaugugga uccacuugaa cug 23

<210> 432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 432

auacauuaua aggccuuacc cac 23

<210> 433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 433

auccaauaug uguuccagau cgg 23

<210> 434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 434

acucgagaau gcaaagagaa aau 23

<210> 435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 435

agaagaaauu gaggcagauu gcg 23

<210> 436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 436

agaggaagau uuauuugcuc uga 23

<210> 437

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 437
acagaucaac cuucucaaag ucu 23
<210> 438
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 438
acaaccuucu caaagucugu agc 23
<210> 439

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 439
aacauuauaa ggccuuaccc acc 23
<210> 440
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 440

aaagcgaucu cgagaaugca aag 23

<210> 441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 441

accaauaugu guuccagauc gga 23

<210> 442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 442

agcagcuaau uaaauggcag auu 23

<210> 443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 443

acuuugcuga caaacaccac guc 23

<210> 444

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 444

auuccucaca cgaccauaca agc 23

<210> 445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 445

aucuuuggca gguucacugg gug 23

<210> 446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 446

auugcugaca aacaccacgu cuc 23

<210> 447

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 447

agaagaugac ggaggcauug aag 23

<210> 448

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 448

aaaagcaucc gaguggagca auu 23

<210> 449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 449

aaauuccaag gugggcucca agg 23

<210> 450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 450

aaguuuccuc gcuugucaga ugg 23

<210> 451

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 451

auaauuccaa ggugggcucc aag 23

<210> 452

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 452

aagccaaaca gcuggaagag cuc 23

<210> 453

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 453

aaaaucacag gcuggugggc agg 23

<210> 454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 454

aaaagccaac ccagaggucu ugg 23

<210> 455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 455

acaaaucaca ggcugguggg cag 23

<210> 456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 456

agacaaacac cacgucuccg uag 23

<210> 457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 457

aauguguucc agaucggacc ucc 23

<210> 458

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 458

aucucuucca ugaggcuacu ccc 23

<210> 459

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 459
auucuuuggc agguucacug ggu 23

<210> 460
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 460
aauaaggccu uacccacccu aua 23

<210> 461

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 461
acuuccauga ggcuacuccc aga 23

<210> 462
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 462

auauaaggcc uuacccaccc uau 23

<210> 463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 463

augaacuggg ucagaucaac cuu 23

<210> 464

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 464

aacuugucca ccaggcugau gac 23

<210> 465

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 465

augucagaug gacucacagc uga 23

<210> 466

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 466

aaaacaccac gucuccguag cca 23

<210> 467

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 467

agggaauaga gucugcacaa cgc 23

<210> 468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 468

gugguguuug ucagcaaaga u 21

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 469

acgugguguu ugucagcaaa u 21

<210> 470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 470

ucagagcaaa uaaaucuucc u 21

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 471

caguucaagu ggauccacau u 21

<210> 472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 472

aguagcgcau uuucucuuug u 21

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 473

gcgcauuuuc ucuuugcauu u 21

<210> 474

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 474

cgcauuuucu cuuugcauuc u 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 475

gcauuuucuc uuugcauucu u 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 476

cauuuucucu uugcauucuc u 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 477

uuuucucuuu gcauucucga u 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 478

uucucuuugc auucucgaga u 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 479

ucucuuugca uucucgagau u 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 480

cucuuugcau ucucgagauc u 21

<210> 481

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 481
ucuuugcauu cucgagaucg u 21

<210> 482
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 482
uuugcauucu cgagaucgcu u 21

<210> 483

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 483
ugcauucucg agaucgcuua u 21

<210> 484
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 484

gcauucucga gaucgcuuag u 21

<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 485

cauucucgag aucgcuuagc u 21

<210> 486

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 486

cuuuaaaaag guuugcauca u 21

<210> 487

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 487

uuuaaaaagg uuugcaucag u 21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 488

uuaaaaaggu uugcaucagc u 21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 489

ucagcuguga guccaucuga u 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 490

gcugugaguc caucugacaa u 21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 491

cugugagucc aucugacaag u 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 492

ccaucugaca agcgaggaaa u 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 493

caucugacaa gcgaggaaac u 21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 494

ggaaacuaag gcugagaagu u 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 495

gaaacuaagg cugagaagug u 21

<210> 496

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 496

agaccucugg guuggcuuuc u 21

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 497

aguagccuca uggaagagaa u 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 498

ccucauggaa gagaagcaga u 21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 499

cucauggaag agaagcagau u 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 500

auggaagaga agcagauccu u 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 501

ggaagagaag cagauccugu u 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 502

gaagagaagc agauccugug u 21

<210> 503

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 503
aucagccugg uggacaagua u 21

<210> 504
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 504
guggacaagu acccuaagga u 21

<210> 505

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 505
gacaaguacc cuaaggagga u 21

<210> 506
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 506

gaggacucgg agauaaggug u 21

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 507

uaagguguuu gucccagaga u 21

<210> 508

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 508

aagguguuug ucccagagau u 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 509

caacuccugc accguucucu u 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 510

ucugcuacag acuuugagaa u 21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 511

cugcuacaga cuuugagaag u 21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 512

ugcuacagac uuugagaagg u 21

<210> 513

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 513

gcuacagacu uugagaaggu u 21

<210> 514

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 514

cuacagacuu ugagaagguu u 21

<210> 515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 515

acagacuuug agaagguuga u 21

<210> 516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 516

cagacuuuga gaagguugau u 21

<210> 517

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 517

agacuuugag aagguugauc u 21

<210> 518

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 518

gacuuugaga agguugaucu u 21

<210> 519

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 519

cuuugagaag guugaucuga u 21

<210> 520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 520

uuugagaagg uugaucugac u 21

<210> 521

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 521

aagguugauc ugacccaguu u 21

<210> 522

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 522

guugaucuga cccaguucaa u 21

<210> 523

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 523

uugaucugac ccaguucaag u 21

<210> 524

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 524

ugaucugacc caguucaagu u 21

<210> 525

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 525
gaucugaccc aguucaagug u 21

<210> 526
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 526
cugacccagu ucaaguggau u 21

<210> 527
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 527
acccaguuca aguggaucca u 21

<210> 528
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 528

ccaguucaag uggauccaca u 21

<210> 529

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 529

aguucaagug gauccacauu u 21

<210> 530

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 530

uucaagugga uccacauuga u 21

<210> 531

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 531

ucaaguggau ccacauugag u 21

<210> 532

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 532

caaguggauc cacauugagg u 21

<210> 533

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 533

gcaucggagc aggugaagau u 21

<210> 534

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 534

caucggagca ggugaagaug u 21

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 535

gagcucuucc agcuguuugg u 21

<210> 536

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 536

cucuuccagc uguuuggcua u 21

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 537

cuacggagac gugguguuug u 21

<210> 538

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 538

uacggagacg ugguguuugu u 21

<210> 539

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 539

cggagacgug guguuuguca u 21

<210> 540

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 540

ggagacgugg uguuugucag u 21

<210> 541

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 541

ugguguuugu cagcaaagau u 21

<210> 542

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 542

gguguuuguc agcaaagaug u 21

<210> 543

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 543

guguuuguca gcaaagaugu u 21

<210> 544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 544

uguuugucag caaagaugug u 21

<210> 545

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 545

guuugucagc aaagaugugg u 21

<210> 546

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 546

uuugucagca aagauguggc u 21

<210> 547

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 547
aaagaugugg ccaagcacuu u 21
<210> 548
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 548
uguauggucg ugugaggaaa u 21
<210> 549

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 549
guauggucgu gugaggaaag u 21
<210> 550
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 550

uauggucgug ugaggaaagg u 21

<210> 551

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 551

ugcuccacuc ggaugcuuuc u 21

<210> 552

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 552

gagcuggaga caccuucaau u 21

<210> 553

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 553

agcuggagac accuucaaug u 21

<210> 554

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 554

cuggagacac cuucaaugcc u 21

<210> 555

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 555

uggagacacc uucaaugccu u 21

<210> 556

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 556

accuucaaug ccuccgucau u 21

<210> 557

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 557

ccuucaaugc cuccgucauc u 21

<210> 558

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 558

uucaaugccu ccgucaucuu u 21

<210> 559

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 559

caaugccucc gucaucuuca u 21

<210> 560

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 560

aaugccuccg ucaucuucag u 21

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 561

cuccgucauc uucagccucu u 21

<210> 562

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 562

gugcaggaag cacugagauu u 21

<210> 563

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 563

ugcaggaagc acugagauuc u 21

<210> 564

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 564

gcaggaagca cugagauucg u 21

<210> 565

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 565

uggccugcag ggcuuugaug u 21

<210> 566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 566

cugcagggcu uugauggcau u 21

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 567

cagggcuuug auggcaucgu u 21

<210> 568

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 568

gggcuuugau ggcaucgugu u 21

<210> 569

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 569
cucugccugu guccuguguu u 21
<210> 570
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 570
cucagagcaa auaaaucuuc u 21
<210> 571

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 571
cagagcaaau aaaucuuccu u 21
<210> 572
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 572

cuccucucaa ugucugaacu u 21

<210> 573

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 573

uccucucaau gucugaacug u 21

<210> 574

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 574

ccucucaaug ucugaacugc u 21

<210> 575

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 575

cucucaaugu cugaacugcu u 21

<210> 576

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 576

cucaaugucu gaacugcucu u 21

<210> 577

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 577

auuccugagg cucugacucu u 21

<210> 578

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 578

cugcguugug cagacucuau u 21

<210> 579

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 579

ugcguugugc agacucuauu u 21

<210> 580

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 580

gcguugugca gacucuauuc u 21

<210> 581

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 581

cguugugcag acucuauucc u 21

<210> 582

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 582

uugugcagac ucuauuccca u 21

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 583

uauucccaca gcucagaagc u 21

<210> 584

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 584

auucccacag cucagaagcu u 21

<210> 585

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 585

cuuggagccc accuuggaau u 21

<210> 586

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 586

ggagcccacc uuggaauuaa u 21

<210> 587

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 587

gagcccaccu uggaauuaag u 21

<210> 588

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 588

agcccaccuu ggaauuaagg u 21

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 589

gcccaccuug gaauuaaggg u 21

<210> 590

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 590

ggcgugccuc agccacaaau u 21

<210> 591

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 591
ucagccacaa augugaccca u 21
<210> 592
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 592
gguccgaucu ggaacacaua u 21
<210> 593

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 593
guccgaucug gaacacauau u 21
<210> 594
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 594

uccgaucugg aacacauauu u 21

<210> 595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 595

ccgaucugga acacauauug u 21

<210> 596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 596

aucuggaaca cauauuggaa u 21

<210> 597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 597

ucuggaacac auauuggaau u 21

<210> 598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 598

cuggaacaca uauuggaauu u 21

<210> 599

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 599

uggaacacau auuggaauug u 21

<210> 600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 600

ggaacacaua uuggaauugg u 21

<210> 601

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 601

gggugggguaa ggccuuauaa u 21

<210> 602

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 602

gguggguaag gccuuauaau u 21

<210> 603

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 603

gugggguaagg ccuuauaaug u 21

<210> 604

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 604

guaaggccuu auaauguaaa u 21

<210> 605

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 605

aaggccuuau aauguaaaga u 21

<210> 606

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 606

aggccuuaua auguaaagag u 21

<210> 607

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 607

gccuuauaau guaaagagca u 21

<210> 608

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 608

gcauauaaug uaaagggcuu u 21

<210> 609

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 609

auauaaugua aagggcuuua u 21

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 610

auaauguaaa gggcuuuaga u 21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 611

uaauguaaag ggcuuuagag u 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 612

aauguaaagg gcuuuagagu u 21

<210> 613

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 613
ccuggauuaa aaucugccau u 21

<210> 614
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 614
cuggauuaaa aucugccauu u 21

<210> 615

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 615
gauuaaaauc ugccauuuaa u 21

<210> 616
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 616

auuaaaaucu gccauuuaau u 21

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 617

aaaucugcca uuuaauuagc u 21

<210> 618

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 618

aaucugccau uuaauuagcu u 21

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 619

aucugccauu uaauuagcug u 21

<210> 620

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 620

cugccauuua auuagcugca u 21

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 621

acgcaaucug ccucaauuuc u 21

<210> 622

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 622

cgcaaucugc cucaauuucu u 21

<210> 623

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 623

gcaaucugcc ucaauuucuu u 21

<210> 624

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 624

aaucugccuc aauuucuuca u 21

<210> 625

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 625

aucugccuca auuucuucau u 21

<210> 626

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 626

ucugccucaa uuucuucauc u 21

<210> 627

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 627

cugccucaau uucuucaucu u 21

<210> 628

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 628

ugccucaauu ucuucaucug u 21

<210> 629

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 629

gccucaauuu cuucaucugu u 21

<210> 630

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 630

caauuucuuc aucugucaaa u 21

<210> 631

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 631

aauuucuuca ucugucaaau u 21

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 632

auuucuucau cugucaaaug u 21

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 633

aauucugcuu ggcuacagaa u 21

<210> 634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 634

auucugcuug gcuacagaau u 21

<210> 635

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 635
ucugcuuggc uacagaauua u 21

<210> 636
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 636
cugcuuggcu acagaauuau u 21

<210> 637

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 637
ugcuuggcua cagaauuauu u 21

<210> 638
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 638

gcuuggcuac agaauuauug u 21

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 639

uucuucaucu gucaaaugga u 21

<210> 640

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 640

ggauuaaaau cugccauuua u 21

<210> 641

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 641

uggauuaaaa ucugccauuu u 21

<210> 642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 642

ucaauuucuu caucugucaa u 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 643

uuucuucauc ugucaaaugg u 21

<210> 644

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 644

ggccuuauaa uguaaagagc u 21

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 645

uauaauguaa agggcuuuag u 21

<210> 646

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 646

auuuucucuu ugcauucucg u 21

<210> 647

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 647

ccucaauuuc uucaucuguc u 21

<210> 648

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 648

cucaauuucu ucaucuguca u 21

<210> 649

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 649

uaaggccuua uaauguaaag u 21

<210> 650

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 650

cauauaaugu aaagggcuuu u 21

<210> 651

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 651

ugccauuuaa uuagcugcau u 21

<210> 652

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 652

auuauuguga ggauaaaauc u 21

<210> 653

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 653

gguaaggccu uauaauguaa u 21

<210> 654

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 654

uucugcuugg cuacagaauu u 21

<210> 655

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 655

guucaagugg auccacauug u 21

<210> 656

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 656

ggguaaggcc uuauaaugua u 21

<210> 657

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 657
gaucuggaac acauauugga u 21

<210> 658
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 658
uuucucuuug cauucucgag u 21

<210> 659

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 659
caaucugccu caauuucuuc u 21

<210> 660
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 660

agagcaaaua aaucuuccuc u 21

<210> 661

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 661

acuuugagaa gguugaucug u 21

<210> 662

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 662

uacagacuuu gagaagguug u 21

<210> 663

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 663

uggguaaggc cuuauaaugu u 21

<210> 664

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 664

uugcauucuc gagaucgcuu u 21

<210> 665

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 665

cgaucuggaa cacauauugg u 21

<210> 666

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 666

ucugccauuu aauuagcugc u 21

<210> 667

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 667

cgugguguuu gucagcaaag u 21

<210> 668

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 668

uuguaugguc gugugaggaa u 21

<210> 669

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 669

cccagugaac cugccaaaga u 21

<210> 670

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 670

gacguggugu uugucagcaa u 21

<210> 671

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 671

ucaaugccuc cgucaucuuc u 21

<210> 672

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 672

uugcuccacu cggaugcuuu u 21

<210> 673

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 673

uuggagccca ccuuggaauu u 21

<210> 674

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 674

aucugacaag cgaggaaacu u 21

<210> 675

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 675

uggagcccac cuuggaauua u 21

<210> 676

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 676

gcucuuccag cuguuuggcu u 21

<210> 677

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 677

ugcccaccag ccugugauuu u 21

<210> 678

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 678

aagaccucug gguuggcuuu u 21

<210> 679

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 679
gcccaccagc cugugauuug u 21

<210> 680
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 680
acggagacgu gguguuuguc u 21

<210> 681

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 681
agguccgauc uggaacacau u 21

<210> 682
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 682

gaguagccuc auggaagaga u 21

<210> 683

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 683

ccagugaacc ugccaaagaa u 21

<210> 684

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 684

uaggugggu aaggccuuau u 21

<210> 685

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 685

ugggaguagc cucauggaag u 21

<210> 686

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 686

agggugggua aggccuuaua u 21

<210> 687

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 687

gguugaucug acccaguuca u 21

<210> 688

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 688

caucagccug guggacaagu u 21

<210> 689

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 689

agcugugagu ccaucugaca u 21

<210> 690

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 690

gcuacggaga cgugguguuu u 21

<210> 691

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 691

guugugcaga cucuauuccc u 21

<210> 692

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 692

aucuuugcug acaaacacca cgu 23

<210> 693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 693

auuugcugac aaacaccacg ucu 23

<210> 694

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 694

aggaagauuu auuugcucug agg 23

<210> 695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 695

aauguggauc cacuugaacu ggg 23

<210> 696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 696

acaaagagaa aaugcgcuac uug 23

<210> 697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 697

aaaugcaaag agaaaaugcg cua 23

<210> 698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 698

agaaugcaaa gagaaaaugc gcu 23

<210> 699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 699

aagaaugcaa agagaaaaug cgc 23

<210> 700

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 700

agagaaugca aagagaaaau gcg 23

<210> 701

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 701
aucgagaaug caaagagaaa aug 23
<210> 702
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 702
aucucgagaa ugcaaagaga aaa 23
<210> 703

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 703
aaucucgaga augcaaagag aaa 23
<210> 704
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 704

agaucucgag aaugcaaaga gaa 23

<210> 705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 705

acgaucucga gaaugcaaag aga 23

<210> 706

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 706

aagcgaucuc gagaaugcaa aga 23

<210> 707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 707

auaagcgauc ucgagaaugc aaa 23

<210> 708

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 708

acuaagcgau cucgagaaug caa 23

<210> 709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 709

agcuaagcga ucucgagaau gca 23

<210> 710

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 710

augaugcaaa ccuuuuuaaa gcg 23

<210> 711

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 711

acugaugcaa accuuuuuaa agc 23

<210> 712

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 712

agcugaugca aaccuuuuua aag 23

<210> 713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 713

aucagaugga cucacagcug aug 23

<210> 714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 714

auugucagau ggacucacag cug 23

<210> 715

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 715

acuugucaga uggacucaca gcu 23

<210> 716

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 716

auuuccucgc uugucagaug gac 23

<210> 717

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 717

aguuuccucg cuugucagau gga 23

<210> 718

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 718

aacuucucag ccuuaguuuc cuc 23

<210> 719

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 719

acacuucuca gccuuaguuu ccu 23

<210> 720

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 720

agaaagccaa cccagagguc uug 23

<210> 721

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 721

auucucuucc augaggcuac ucc 23

<210> 722

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 722

aucugcuucu cuuccaugag gcu 23

<210> 723

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 723
aaucugcuuc ucuuccauga ggc 23
<210> 724
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 724
aaggaucugc uucucuucca uga 23
<210> 725

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 725
aacaggaucu gcuucucuuc cau 23
<210> 726
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 726

acacaggauc ugcuucucuu cca 23

<210> 727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 727

auacuugucc accaggcuga uga 23

<210> 728

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 728

auccuuaggg uacuugucca cca 23

<210> 729

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 729

auccuccuua ggguacuugu cca 23

<210> 730

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 730

acaccuuauc uccgaguccu ccu 23

<210> 731

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 731

aucucuggga caaacaccuu auc 23

<210> 732

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 732

aaucucuggg acaaacaccu uau 23

<210> 733

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 733

aagagaacgg ugcaggaguu gga 23

<210> 734

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 734

auucucaaag ucuguagcag aca 23

<210> 735

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 735

acuucucaaa gucuguagca gac 23

<210> 736

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 736

accuucucaa agucuguagc aga 23

<210> 737

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 737

aaccuucuca aagucuguag cag 23

<210> 738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 738

aaaccuucuc aaagucugua gca 23

<210> 739

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 739

aucaaccuuc ucaaagucug uag 23

<210> 740

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 740

aaucaaccuu cucaaagucu gua 23

<210> 741

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 741

agaucaaccu ucucaaaguc ugu 23

<210> 742

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 742

aagaucaacc uucucaaagu cug 23

<210> 743

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 743

aucagaucaa ccuucucaaa guc 23

<210> 744

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 744

agucagauca accuucucaa agu 23

<210> 745

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 745
aaacuggguc agaucaaccu ucu 23

<210> 746
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 746
auugaacugg gucagaucaa ccu 23

<210> 747
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 747
acuugaacug ggucagauca acc 23

<210> 748
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 748

aacuugaacu gggucagauc aac 23

<210> 749

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 749

acacuugaac ugggucagau caa 23

<210> 750

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 750

aauccacuug aacuggguca gau 23

<210> 751

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 751

auggauccac uugaacuggg uca 23

<210> 752

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 752

auguggaucc acuugaacug ggu 23

<210> 753

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 753

aaauguggau ccacuugaac ugg 23

<210> 754

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 754

aucaaugugg auccacuuga acu 23

<210> 755

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 755

acucaaugug gauccacuug aac 23

<210> 756

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 756

accucaaugu ggauccacuu gaa 23

<210> 757

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 757

aaucuucacc ugcuccgaug cgu 23

<210> 758

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 758

acaucuucac cugcuccgau gcg 23

<210> 759

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 759

accaaacagc uggaagagcu ccu 23

<210> 760

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 760

auagccaaac agcuggaaga gcu 23

<210> 761

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 761

acaaacacca cgucuccgua gcc 23

<210> 762

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 762

aacaaacacc acgucuccgu agc 23

<210> 763

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 763

augacaaaca ccacgucucc gua 23

<210> 764

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 764

acugacaaac accacgucuc cgu 23

<210> 765

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 765

aaucuuugcu gacaaacacc acg 23

<210> 766

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 766

acaucuuugc ugacaaacac cac 23

<210> 767

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 767
aacaucuuug cugacaaaca cca 23
<210> 768
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 768
acacaucuuu gcugacaaac acc 23
<210> 769

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 769
accacaucuu ugcugacaaa cac 23
<210> 770
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 770

agccacaucu uugcugacaa aca 23

<210> 771

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 771

aaagugcuug gccacaucuu ugc 23

<210> 772

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 772

auuuccucac acgaccauac aag 23

<210> 773

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 773

acuuuccuca cacgaccaua caa 23

<210> 774

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 774

accuuuccuc acacgaccau aca 23

<210> 775

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 775

agaaagcauc cgaguggagc aau 23

<210> 776

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 776

aauugaaggu gucuccagcu ccc 23

<210> 777

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 777

acauugaagg ugucuccagc ucc 23

<210> 778

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 778

aggcauugaa ggugucucca gcu 23

<210> 779

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 779

aaggcauuga aggugucucc agc 23

<210> 780

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 780

aaugacggag gcauugaagg ugu 23

<210> 781

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 781

agaugacgga ggcauugaag gug 23

<210> 782

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 782

aaagaugacg gaggcauuga agg 23

<210> 783

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 783

augaagauga cggaggcauu gaa 23

<210> 784

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 784

acugaagaug acggaggcau uga 23

<210> 785

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 785

aagaggcuga agaugacgga ggc 23

<210> 786

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 786

aaaucucagu gcuuccugca cgc 23

<210> 787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 787

agaaucucag ugcuuccugc acg 23

<210> 788

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 788

acgaaucuca gugcuuccug cac 23

<210> 789

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 789
acaucaaagc ccugcaggcc aca 23
<210> 790
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 790
aaugccauca aagcccugca ggc 23
<210> 791

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 791
aacgaugcca ucaaagcccu gca 23
<210> 792
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 792

aacacgaugc caucaaagcc cug 23

<210> 793

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 793

aaacacagga cacaggcaga guc 23

<210> 794

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 794

agaagauuua uuugcucuga ggc 23

<210> 795

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 795

aaggaagauu uauuugcucu gag 23

<210> 796

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 796

aaguucagac auugagagga gaa 23

<210> 797

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 797

acaguucaga cauugagagg aga 23

<210> 798

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 798

agcaguucag acauugagag gag 23

<210> 799

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 799

aagcaguuca gacauugaga gga 23

<210> 800

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 800

aagagcaguu cagacauuga gag 23

<210> 801

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 801

aagagucaga gccucaggaa ugc 23

<210> 802

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 802

aauagagucu gcacaacgca ggg 23

<210> 803

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 803

aaauagaguc ugcacaacgc agg 23

<210> 804

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 804

agaauagagu cugcacaacg cag 23

<210> 805

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 805

aggaauagag ucugcacaac gca 23

<210> 806

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 806

augggaauag agucugcaca acg 23

<210> 807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 807

agcuucugag cugugggaau aga 23

<210> 808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 808

aagcuucuga gcugugggaa uag 23

<210> 809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 809

aauuccaagg ugggcuccaa ggg 23

<210> 810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 810

auuaauucca aggugggcuc caa 23

<210> 811

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 811
acuuaauucc aaggugggcu cca 23
<210> 812
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 812
accuuaauuc caaggugggc ucc 23
<210> 813

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 813
acccuuaauu ccaagguggg cuc 23
<210> 814
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 814

aauuuguggc ugaggcacgc ccu 23

<210> 815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 815

augggucaca uuuguggcug agg 23

<210> 816

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 816

auauguguuc cagaucggac cuc 23

<210> 817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 817

aauauguguu ccagaucgga ccu 23

<210> 818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 818

aaauaugugu uccagaucgg acc 23

<210> 819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 819

acaauaugug uuccagaucg gac 23

<210> 820

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 820

auuccaauau guguuccaga ucg 23

<210> 821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 821

aauuccaaua uguguuccag auc 23

<210> 822

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 822

aaauuccaau auguguucca gau 23

<210> 823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 823

acaauuccaa uauguguucc aga 23

<210> 824

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 824

accaauucca auauguguuc cag 23

<210> 825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 825

auuauaaggc cuuacccacc cua 23

<210> 826

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 826

aauuauaagg ccuuacccac ccu 23

<210> 827

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 827

acauuauaag gccuuaccca ccc 23

<210> 828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 828

auuuacauua uaaggccuua ccc 23

<210> 829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 829

aucuuuacau uauaaggccu uac 23

<210> 830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 830

acucuuuaca uuauaaggcc uua 23

<210> 831

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 831

augcucuuua cauuauaagg ccu 23

<210> 832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 832

aaagcccuuu acauuauaug cuc 23

<210> 833

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 833
auaaagcccu uuacauuaua ugc 23
<210> 834
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 834
aucuaaagcc cuuuacauua uau 23
<210> 835

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 835
acucuaaagc ccuuuacauu aua 23
<210> 836
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 836

aacucuaaag cccuuuacau uau 23

<210> 837

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 837

aauggcagau uuuaauccag guc 23

<210> 838

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 838

aaauggcaga uuuuaaucca ggu 23

<210> 839

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 839

auuaaauggc agauuuuaau cca 23

<210> 840

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 840

aauuaaaugg cagauuuuaa ucc 23

<210> 841

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 841

agcuaauuaa auggcagauu uua 23

<210> 842

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 842

aagcuaauua aauggcagau uuu 23

<210> 843

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 843

acagcuaauu aaauggcaga uuu 23

<210> 844

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 844

augcagcuaa uuaaauggca gau 23

<210> 845

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 845

agaaauugag gcagauugcg uua 23

<210> 846

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 846

aagaaauuga ggcagauugc guu 23

<210> 847

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 847

aaagaaauug aggcagauug cgu 23

<210> 848

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 848

augaagaaau ugaggcagau ugc 23

<210> 849

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 849

aaugaagaaa uugaggcaga uug 23

<210> 850

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 850

agaugaagaa auugaggcag auu 23

<210> 851

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 851

aagaugaaga aauugaggca gau 23

<210> 852

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 852

acagaugaag aaauugaggc aga 23

<210> 853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 853

aacagaugaa gaaauugagg cag 23

<210> 854

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 854

auuugacaga ugaagaaauu gag 23

<210> 855

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 855
aauuugacag augaagaaau uga 23
<210> 856
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 856
acauuugaca gaugaagaaa uug 23
<210> 857

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 857
auucuguagc caagcagaau ugg 23
<210> 858
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 858

aauucuguag ccaagcagaa uug 23

<210> 859

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 859

auaauucugu agccaagcag aau 23

<210> 860

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 860

aauaauucug uagccaagca gaa 23

<210> 861

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 861

aaauaauucu guagccaagc aga 23

<210> 862

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 862

acaauaauuc uguagccaag cag 23

<210> 863

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 863

auccauuuga cagaugaaga aau 23

<210> 864

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 864

auaaauggca gauuuuaauc cag 23

<210> 865

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 865

aaaauggcag auuuuaaucc agg 23

<210> 866

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 866

auugacagau gaagaaauug agg 23

<210> 867

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 867

accauuugac agaugaagaa auu 23

<210> 868

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 868

agcucuuuac auuauaaggc cuu 23

<210> 869

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 869

acuaaagccc uuuacauuau aug 23

<210> 870

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 870

acgagaaugc aaagagaaaa ugc 23

<210> 871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 871

agacagauga agaaauugag gca 23

<210> 872

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 872

augacagaug aagaaauuga ggc 23

<210> 873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 873

acuuuacauu auaaggccuu acc 23

<210> 874

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 874

aaaagcccuu uacauuauau gcu 23

<210> 875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 875

aaugcagcua auuaaauggc aga 23

<210> 876

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 876

agauuuuauc cucacaauaa uuc 23

<210> 877

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 877
auuacauuau aaggccuuac cca 23
<210> 878
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 878
aaauucugua gccaagcaga auu 23
<210> 879

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 879
acaaugugga uccacuugaa cug 23
<210> 880
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 880

auacauuaua aggccuuacc cac 23

<210> 881

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 881

auccaauaug uguuccagau cgg 23

<210> 882

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 882

acucgagaau gcaaagagaa aau 23

<210> 883

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 883

agaagaaauu gaggcagauu gcg 23

<210> 884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 884

agaggaagau uuauuugcuc uga 23

<210> 885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 885

acagaucaac cuucucaaag ucu 23

<210> 886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 886

acaaccuucu caaagucugu agc 23

<210> 887

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 887

aacauuauaa ggccuuaccc acc 23

<210> 888

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 888

aaagcgaucu cgagaaugca aag 23

<210> 889

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 889

accaauaugu guuccagauc gga 23

<210> 890

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 890

agcagcuaau uaaauggcag auu 23

<210> 891

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 891

acuuugcuga caaacaccac guc 23

<210> 892

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 892

auuccucaca cgaccauaca agc 23

<210> 893

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 893

aucuuuggca gguucacugg gug 23

<210> 894

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 894

auugcugaca aacaccacgu cuc 23

<210> 895

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 895

agaagaugac ggaggcauug aag 23

<210> 896

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 896

aaaagcaucc gaguggagca auu 23

<210> 897

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 897

aaauuccaag gugggcucca agg 23

<210> 898

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 898

aaguuuccuc gcuugucaga ugg 23

<210> 899

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 899
auaauuccaa ggugggcucc aag 23
<210> 900
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 900
aagccaaaca gcuggaagag cuc 23
<210> 901

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 901
aaaaucacag gcuggugggc agg 23
<210> 902
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 902

aaaagccaac ccagaggucu ugg 23

<210> 903

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 903

acaaaucaca ggcugguggg cag 23

<210> 904

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 904

agacaaacac cacgucuccg uag 23

<210> 905

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 905

aauguguucc agaucggacc ucc 23

<210> 906

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 906

aucucuucca ugaggcuacu ccc 23

<210> 907

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 907

auucuuuggc agguucacug ggu 23

<210> 908

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 908

aauaaggccu uacccacccu aua 23

<210> 909

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 909

acuuccauga ggcuacuccc aga 23

<210> 910

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 910

auauaaggcc uuacccaccc uau 23

<210> 911

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 911

augaacuggg ucagaucaac cuu 23

<210> 912

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 912

aacuugucca ccaggcugau gac 23

<210> 913

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 913

augucagaug gacucacagc uga 23

<210> 914

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 914

aaaacaccac gucuccguag cca 23

<210> 915

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 915

agggaauaga gucugcacaa cgc 23

<210> 916

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 916

acgugguguu ugucagcaaa gau 23

<210> 917

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 917

agacguggug uuugucagca aag 23

<210> 918

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 918

ccucagagca aauaaaaucuu ccu 23

<210> 919

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 919

cccaguucaa guggauccac auu 23

<210> 920

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 920

caaguagcgc auuuucucuu ugc 23

<210> 921

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 921

uagcgcauuu ucucuuugca uuc 23

<210> 922

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 922

agcgcauuuu cucuuugcau ucu 23

<210> 923

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 923

gcgcauuuuc ucuuugcauu cuc 23

<210> 924

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 924

cgcauuuucu cuuugcauuc ucg 23

<210> 925

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 925

cauuuucucu uugcauucuc gag 23

<210> 926

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 926

uuuucucuuu gcauucucga gau 23

<210> 927

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 927

uuucucuuug cauucucgag auc 23

<210> 928

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 928

uucucuuugc auucucgaga ucg 23

<210> 929

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 929

ucucuuugca uucucgagau cgc 23

<210> 930

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 930

ucuuugcauu cucgagaucg cuu 23

<210> 931

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 931

uuugcauucu cgagaucgcu uag 23

<210> 932

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 932

uugcauucuc gagaucgcuu agc 23

<210> 933

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 933

ugcauucucg agaucgcuua gcc 23

<210> 934

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 934

cgcuuuaaaa agguuugcau cag 23

<210> 935

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 935

gcuuuaaaaa gguuugcauc agc 23

<210> 936

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 936

cuuuaaaaag guuugcauca gcu 23

<210> 937

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 937

caucagcugu gaguccaucu gac 23

<210> 938

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 938

cagcugugag uccaucugac aag 23

<210> 939

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 939

agcugugagu ccaucugaca agc 23

<210> 940

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 940

guccaucuga caagcgagga aac 23

<210> 941

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 941

uccaucugac aagcgaggaa acu 23

<210> 942

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 942

gaggaaacua aggcugagaa gug 23

<210> 943

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 943

aggaaacuaa ggcugagaag ugg 23

<210> 944

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 944

caagaccucu ggguuggcuu ucc 23

<210> 945

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 945

ggaguagccu cauggaagag aag 23

<210> 946

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 946

agccucaugg aagagaagca gau 23

<210> 947

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 947

gccucaugga agagaagcag auc 23

<210> 948

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 948

ucauggaaga gaagcagauc cug 23

<210> 949

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 949

auggaagaga agcagauccu gug 23

<210> 950

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 950

uggaagagaa gcagauccug ugc 23

<210> 951

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 951

ucaucagccu gguggacaag uac 23

<210> 952

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 952

ugguggacaa guacccuaag gag 23

<210> 953

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 953

uggacaagua cccuaaggag gac 23

<210> 954

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 954

aggaggacuc ggagauaagg ugu 23

<210> 955

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 955

gauaaggugu uugucccaga gau 23

<210> 956

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 956

auaagguguu ugucccagag aug 23

<210> 957

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 957

uccaacuccu gcaccguucu cuc 23

<210> 958

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 958

ugucugcuac agacuuugag aag 23

<210> 959

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 959

gucugcuaca gacuuugaga agg 23

<210> 960

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 960

ucugcuacag acuuugagaa ggu 23

<210> 961

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 961

cugcuacaga cuuugagaag guu 23

<210> 962

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 962

ugcuacagac uuugagaagg uug 23

<210> 963

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 963

cuacagacuu ugagaagguu gau 23

<210> 964

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 964

uacagacuuu gagaagguug auc 23

<210> 965

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 965

acagacuuug agaagguuga ucu 23

<210> 966

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 966

cagacuuuga gaagguugau cug 23

<210> 967

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 967

gacuuugaga agguugaucu gac 23

<210> 968

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 968

acuuugagaa gguugaucug acc 23

<210> 969

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 969

agaagguuga ucugacccag uuc 23

<210> 970

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 970

agguugaucu gacccaguuc aag 23

<210> 971

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 971

gguugaucug acccaguuca agu 23

<210> 972

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 972

guugaucuga cccaguucaa gug 23

<210> 973

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 973

uugaucugac ccaguucaag ugg 23

<210> 974

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 974

aucugaccca guucaagugg auc 23

<210> 975

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 975

ugacccaguu caaguggauc cac 23

<210> 976

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 976

acccaguuca aguggaucca cau 23

<210> 977

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 977

ccaguucaag uggauccaca uug 23

<210> 978

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 978

aguucaagug gauccacauu gag 23

<210> 979

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 979

guucaagugg auccacauug agg 23

<210> 980

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 980

uucaagugga uccacauuga ggg 23

<210> 981

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 981

acgcaucgga gcaggugaag aug 23

<210> 982

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 982

cgcaucggag caggugaaga ugc 23

<210> 983

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 983

aggagcucuu ccagcuguuu ggc 23

<210> 984

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 984

agcucuucca gcuguuuggc uac 23

<210> 985

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 985

ggcuacggag acgugguguu ugu 23

<210> 986

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 986

gcuacggaga cgugguguuu guc 23

<210> 987

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 987

uacggagacg ugguguuugu cag 23

<210> 988

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 988

acggagacgu gguguuuguc agc 23

<210> 989

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 989

cgugguguuu gucagcaaag aug 23

<210> 990

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 990

gugguguuug ucagcaaaga ugu 23

<210> 991

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 991

ugguguuugu cagcaaagau gug 23

<210> 992

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 992

gguguuuguc agcaaagaug ugg 23

<210> 993

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 993

guguuuguca gcaaagaugu ggc 23

<210> 994

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 994

uguuugucag caaagaugug gcc 23

<210> 995

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 995

gcaaagaugu ggccaagcac uug 23

<210> 996

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 996

cuuguauggu cgugugagga aag 23

<210> 997

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 997

uuguaugguc gugugaggaa agg 23

<210> 998

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 998

uguauggucg ugugaggaaa ggg 23

<210> 999

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 999

auugcuccac ucggaugcuu ucc 23

<210> 1000

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1000

gggagcugga gacaccuuca aug 23

<210> 1001

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1001

ggagcuggag acaccuucaa ugc 23

<210> 1002

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1002

agcuggagac accuucaaug ccu 23

<210> 1003

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1003

gcuggagaca ccuucaaugc cuc 23

<210> 1004

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1004

acaccuucaa ugccuccguc auc 23

<210> 1005

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1005

caccuucaau gccuccguca ucu 23

<210> 1006

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1006

ccuucaaugc cuccgucauc uuc 23

<210> 1007

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1007

uucaaugccu ccgucaucuu cag 23

<210> 1008

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1008

ucaaugccuc cgucaucuuc agc 23

<210> 1009

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1009

gccuccguca ucuucagccu cuc 23

<210> 1010

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1010

gcgugcagga agcacugaga uuc 23

<210> 1011

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1011

cgugcaggaa gcacugagau ucg 23

<210> 1012

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1012

gugcaggaag cacugagauu cgg 23

<210> 1013

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1013

uguggccugc agggcuuuga ugg 23

<210> 1014

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1014

gccugcaggg cuuugauggc auc 23

<210> 1015

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1015

ugcagggcuu ugauggcauc gug 23

<210> 1016

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1016

cagggcuuug auggcaucgu gug 23

<210> 1017

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1017

gacucugccu guguccugug uuc 23

<210> 1018

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1018

gccucagagc aaauaaaucu ucc 23

<210> 1019

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1019

cucagagcaa auaaaucuuc cuc 23

<210> 1020

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1020

uucuccucuc aaugucugaa cug 23

<210> 1021

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1021

ucuccucuca augucugaac ugc 23

<210> 1022

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1022

cuccucucaa ugucugaacu gcu 23

<210> 1023

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1023

uccucucaau gucugaacug cuc 23

<210> 1024

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1024

cucucaaugu cugaacugcu cug 23

<210> 1025

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1025

gcauuccuga ggcucugacu cuu 23

<210> 1026

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1026

cccugcguug ugcagacucu auu 23

<210> 1027

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1027

ccugcguugu gcagacucua uuc 23

<210> 1028

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1028

cugcguugug cagacucuau ucc 23

<210> 1029

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1029

ugcguugugc agacucuauu ccc 23

<210> 1030

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1030

cguugugcag acucuauucc cac 23

<210> 1031

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1031

ucuauuccca cagcucagaa gcu 23

<210> 1032

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1032

cuauucccac agcucagaag cug 23

<210> 1033

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1033

cccuuggagc ccaccuugga auu 23

<210> 1034

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1034

uuggagccca ccuuggaauu aag 23

<210> 1035

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1035

uggagcccac cuuggaauua agg 23

<210> 1036

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1036

ggagcccacc uuggaauuaa ggg 23

<210> 1037

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1037

gagcccaccu uggaauuaag ggc 23

<210> 1038

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1038

agggcgugcc ucagccacaa aug 23

<210> 1039

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1039

ccucagccac aaaugugacc cag 23

<210> 1040

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1040

gagguccgau cuggaacaca uau 23

<210> 1041

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1041

agguccgauc uggaacacau auu 23

<210> 1042

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1042

gguccgaucu ggaacacaua uug 23

<210> 1043

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1043

guccgaucug gaacacauau ugg 23

<210> 1044

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1044

cgaucuggaa cacauauugg aau 23

<210> 1045

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1045

gaucuggaac acauauugga auu 23

<210> 1046

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1046

aucuggaaca cauauuggaa uug 23

<210> 1047

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1047

ucuggaacac auauuggaau ugg 23

<210> 1048

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1048

cuggaacaca uauuggaauu ggg 23

<210> 1049

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1049

uagggugggu aaggccuuau aau 23

<210> 1050

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1050

agggugggua aggccuuaua aug 23

<210> 1051

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1051

gggugggguaa ggccuuauaa ugu 23

<210> 1052

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1052

ggguaaggcc uuauaaugua aag 23

<210> 1053

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1053

guaaggccuu auaauguaaa gag 23

<210> 1054

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1054

uaaggccuua uaauguaaag agc 23

<210> 1055

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1055

aggccuuaua auguaaagag cau 23

<210> 1056

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1056

gagcauauaa uguaaagggc uuu 23

<210> 1057

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1057

gcauauaaug uaaagggcuu uag 23

<210> 1058

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1058

auauaaugua aagggcuuua gag 23

<210> 1059

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1059

uauaauguaa agggcuuuag agu 23

<210> 1060

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1060

auaauguaaa gggcuuuaga gug 23

<210> 1061

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1061

gaccuggauu aaaaucugcc auu 23

<210> 1062

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1062

accuggauua aaaucugcca uuu 23

<210> 1063

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1063

uggauuaaaa ucugccauuu aau 23

<210> 1064

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1064

ggauuaaaau cugccauuua auu 23

<210> 1065

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1065

uaaaaucugc cauuuaauua gcu 23

<210> 1066

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1066

aaaaucugcc auuuaauuag cug 23

<210> 1067

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1067

aaaucugcca uuuaauuagc ugc 23

<210> 1068

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1068

aucugccauu uaauuagcug cau 23

<210> 1069

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1069

uaacgcaauc ugccucaauu ucu 23

<210> 1070

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1070

aacgcaaucu gccucaauuu cuu 23

<210> 1071

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1071

acgcaaucug ccucaauuuc uuc 23

<210> 1072

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1072

gcaaucugcc ucaauuucuu cau 23

<210> 1073

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1073

caaucugccu caauuucuuc auc 23

<210> 1074

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1074

aaucugccuc aauuucuuca ucu 23

<210> 1075

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1075

aucugccuca auuucuucau cug 23

<210> 1076

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1076

ucugccucaa uuucuucauc ugu 23

<210> 1077

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1077

cugccucaau uucuucaucu guc 23

<210> 1078

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1078

cucaauuucu ucaucuguca aau 23

<210> 1079

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1079

ucaauuucuu caucugucaa aug 23

<210> 1080

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1080

caauuucuuc aucugucaaa ugg 23

<210> 1081

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1081

ccaauucugc uuggcuacag aau 23

<210> 1082

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1082

caauucugcu uggcuacaga auu 23

<210> 1083

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1083

auucugcuug gcuacagaau uau 23

<210> 1084

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1084

uucugcuugg cuacagaauu auu 23

<210> 1085

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1085

ucugcuuggc uacagaauua uug 23

<210> 1086

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1086

cugcuuggcu acagaauuau ugu 23

<210> 1087

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1087

auuucuucau cugucaaaug gaa 23

<210> 1088

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1088

cuggauuaaa aucugccauu uaa 23

<210> 1089

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1089

ccuggauuaa aaucugccau uua 23

<210> 1090

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1090

ccucaauuuc uucaucuguc aaa 23

<210> 1091

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1091

aauuucuuca ucugucaaau gga 23

<210> 1092

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1092

aaggccuuau aauguaaaga gca 23

<210> 1093

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1093

cauauaaugu aaagggcuuu aga 23

<210> 1094

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1094

gcauuuucuc uuugcauucu cga 23

<210> 1095

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1095

ugccucaauu ucuucaucug uca 23

<210> 1096

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1096

gccucaauuu cuucaucugu caa 23

<210> 1097

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1097

gguaaggccu uauaauguaa aga 23

<210> 1098

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1098

agcauauaau guaaagggcu uua 23

<210> 1099

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1099

ucugccauuu aauuagcugc aua 23

<210> 1100

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1100

gaauuauugu gaggauaaaa uca 23

<210> 1101

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1101

uggguaaggc cuuauaaugu aaa 23

<210> 1102

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1102

aauucugcuu ggcuacagaa uua 23

<210> 1103

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1103

caguucaagu ggauccacau uga 23

<210> 1104

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1104

gugggguaagg ccuuauaaaug uaa 23

<210> 1105

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1105

ccgaucugga acacauauug gaa 23

<210> 1106

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1106

auuuucucuu ugcauucucg aga 23

<210> 1107

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1107

cgcaaucugc cucaauuucu uca 23

<210> 1108

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1108

ucagagcaaa uaaaucuucc uca 23

<210> 1109

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1109

agacuuugag aagguugauc uga 23

<210> 1110

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1110

gcuacagacu uugagaaggu uga 23

<210> 1111

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1111

gguggguaag gccuuauaau gua 23

<210> 1112

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1112

cuuugcauuc ucgagaucgc uua 23

<210> 1113

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1113

uccgaucugg aacacauauu gga 23

<210> 1114

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1114

aaucugccau uuaauuagcu gca 23

<210> 1115

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1115

gacguggugu uugucagcaa aga 23

<210> 1116

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1116

gcuuguaugg ucgugugagg aaa 23

<210> 1117

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1117

cacccaguga accugccaaa gaa 23

<210> 1118

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1118

gagacguggu guuugucagc aaa 23

<210> 1119

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1119

cuucaaugcc uccgucaucu uca 23

<210> 1120

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1120

aauugcucca cucggaugcu uuc 23

<210> 1121

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1121

ccuuggagcc caccuuggaa uua 23

<210> 1122

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1122

ccaucugaca agcgaggaaa cua 23

<210> 1123

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1123

cuuggagccc accuuggaau uaa 23

<210> 1124

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1124

gagcucuucc agcuguuugg cua 23

<210> 1125

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1125

ccugcccacc agccugugau uug 23

<210> 1126

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1126

ccaagaccuc uggguuggcu uuc 23

<210> 1127

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1127

cugcccacca gccugugauu uga 23

<210> 1128

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1128

cuacggagac gugguguuug uca 23

<210> 1129

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1129

ggagguccga ucuggaacac aua 23

<210> 1130

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1130

gggaguagcc ucauggaaga gaa 23

<210> 1131

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1131

acccagugaa ccugccaaag aaa 23

<210> 1132

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1132

uauagggugg guaaggccuu aua 23

<210> 1133

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1133

ucugggagua gccucaugga aga 23

<210> 1134

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1134

auaggguggg uaaggccuua uaa 23

<210> 1135

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1135

aagguugauc ugacccaguu caa 23

<210> 1136

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1136

gucaucagcc ugguggacaa gua 23

<210> 1137

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1137

ucagcuguga guccaucuga caa 23

<210> 1138

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1138

uggcuacgga gacguggugu uug 23

<210> 1139

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1139

gcguugugca gacucuauuc cca 23

<210> 1140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1140

uuugagaagg uugaucugac u 21

<210> 1141

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1141

agaatctcag ugcuuccugc acg 23

<210> 1142

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1142

aacctucuca aagucuguag cag 23

<210> 1143

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1143

aucagatcaa ccuucucaaa guc 23

<210> 1144

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1144

aagatcaacc uucucaaagu cug 23

<210> 1145

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1145

agaagatuua uuugcucuga ggc 23

<210> 1146

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1146

aaagtgcuug gccacaucuu ugc 23

<210> 1147

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1147

aaactggguc agaucaaccu ucu 23

<210> 1148

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1148

aauctctggg acaaacaccu uau 23

<210> 1149

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1149
aacatctuug cugacaaaca cca 23
<210> 1150
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1150
aucctccuua ggguacuugu cca 23

<210> 1151
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1151
aucugctucu cuuccaugag gcu 23
<210> 1152
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1152

acaatgtgga uccacuugaa cug 23

<210> 1153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1153

uuugagaagg uugaucugac u 21

<210> 1154

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1154

agucagauca accuucucaa agu 23

<210> 1155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1155

auugcugaca aacaccacgu cuc 23

<210> 1156

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1156

agaatctcag ugcuuccugc acg 23

<210> 1157

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1157

aucaaccuuc ucaaagucug uag 23

<210> 1158

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1158

aacctucuca aagucuguag cag 23

<210> 1159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1159

auggauccac uugaacuggg uca 23

<210> 1160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1160

aggaagauuu auuugcucug agg 23

<210> 1161

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1161

aucagatcaa ccuucucaaa guc 23

<210> 1162

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1162

aaggaucugc uucucuucca uga 23

<210> 1163

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1163

aagatcaacc uucucaaagu cug 23

<210> 1164

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1164

agaagatuua uuugcucuga ggc 23

<210> 1165

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1165

auagccaaac agcuggaaga gcu 23

<210> 1166

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1166

aauugaaggu gucuccagcu ccc 23

<210> 1167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1167

augaagauga cggaggcauu gaa 23

<210> 1168

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1168

agaugacgga ggcauugaag gug 23

<210> 1169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1169

acuucucaaa gucuguagca gac 23

<210> 1170

<211

> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1170

aaagtgcuug gccacaucuu ugc 23

<210> 1171

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1171

aaactggguc agaucaaccu ucu 23

<210> 1172

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1172

aauctctggg acaaacaccu uau 23

<210> 1173

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1173

acacaggauc ugcuucucuu cca 23

<210> 1174

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1174

aacatctuug cugacaaaca cca 23

<210> 1175

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1175

aucctccuua ggguacuugu cca 23

<210> 1176

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1176

aaaucucagu gcuuccugca cgc 23

<210> 1177

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1177

aucugctucu cuuccaugag gcu 23

<210> 1178

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1178

aagaggcuga agaugacgga ggc 23

<210> 1179

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1179

acaatgtgga uccacuugaa cug 23

<210> 1180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1180

guugaucuga cccaguucaa u 21

<210> 1181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1181

gugguguuug ucagcaaaga u 21

<210> 1182

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1182

aauctuugcu gacaaacacc acg 23

<210> 1183

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1183

aacutgaacu gggucagauc aac 23

<210> 1184

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1184

aucutugcug acaaacacca cgu 23

<210> 1185

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1185

aacatcuuug cugacaaaca cca 23

<210> 1186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1186

guugaucuga cccaguucaa u 21

<210> 1187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1187

gugguguuug ucagcaaaga u 21

<210> 1188

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1188

aauctuugcu gacaaacacc acg 23

<210> 1189

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1189

aacutgaacu gggucagauc aac 23

<210> 1190

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1190

acgaaucuca gugcuuccug cac 23

<210> 1191

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1191

acuugaacug ggucagauca acc 23

<210> 1192

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1192

agaugacgga ggcauugaag gug 23

<210> 1193

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1193

aucutugcug acaaacacca cgu 23

<210> 1194

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1194

aacatcuuug cugacaaaca cca 23

<210> 1195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1195

aauccacuug aacuggguca gau 23

<210> 1196

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1196

aucugcuucu cuuccaugag gcu 23

<210> 1197

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1197

aucugctucu cuuccaugag gcu 23

<210> 1198

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1198

aaucaaccuu cucaaagucu gua 23

<210> 1199

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1199

accuucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1200

gccucaugga agagaagcag u 21

<210> 1201

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1201

uggaagagaa gcagauccug u 21

<210> 1202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1202

agagaagcag auccugugcg u 21

<210> 1203

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1203

agaagcagau ccugugcgug u 21

<210> 1204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1204

gaagcagauc cugugcgugg u 21

<210> 1205

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1205

aucugaccca guucaagugg u 21

<210> 1206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1206

aaguggaucc acauugaggg u 21

<210> 1207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1207

uggauccaca uugagggccg u 21

<210> 1208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1208

ggauccacau ugagggccgg u 21

<210> 1209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1209

guuuggcuac ggagacgugg u 21

<210> 1210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1210

uuuggcuacg gagacguggu u 21

<210> 1211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1211

uuggcuacgg agacguggug u 21

<210> 1212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1212

uggcuacgga gacguggugu u 21

<210> 1213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1213

ggcuacggag acgugguguu u 21

<210> 1214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1214

gcuggagaca ccuucaaugc u 21

<210> 1215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1215

acaccuucaa ugccuccguc u 21

<210> 1216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1216

caccuucaau gccuccguca u 21

<210> 1217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1217

augccuccgu caucuucagc u 21

<210> 1218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1218

agcgugcagg aagcacugag u 21

<210> 1219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1219

caggaagcac ugagauucgg u 21

<210> 1220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1220

uagccucaug gaagagaagc u 21

<210> 1221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1221

cauggaagag aagcagaucc u 21

<210> 1222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1222

ugagaagguu gaucugaccc u 21

<210> 1223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1223

agaagguuga ucugacccag u 21

<210> 1224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1224

ucugacccag uucaagugga u 21

<210> 1225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1225

ugacccaguu caaguggauc u 21

<210> 1226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1226

cccaguucaa guggauccac u 21

<210> 1227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1227

guggauccac auugagggcc u 21

<210> 1228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1228

agacguggug uuugucagca u 21

<210> 1229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1229

ugucagcaaa gauguggcca u 21

<210> 1230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1230

gcaaagaugu ggccaagcac u 21

<210> 1231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1231

ggagacaccu ucaaugccuc u 21

<210> 1232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1232

cuucaaugcc uccgucaucu u 21

<210> 1233

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1233

ugccuccguc aucuucagcc u 21

<210> 1234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1234

ccuccgucau cuucagccuc u 21

<210> 1235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1235

gaggagcgug caggaagcac u 21

<210> 1236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1236

aggagcgugc aggaagcacu u 21

<210> 1237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1237

cgugcaggaa gcacugagau u 21

<210> 1238

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1238

cuucaaugcc uccgucauu 19

<210> 1239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1239

accuacaaug ccuccgucau u 21

<210> 1240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1240

accaucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1241

acguucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1242

acauucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1243

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1243

guucuagugg auccacauug u 21

<210> 1244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1244

guugaagugg auccacauug u 21

<210> 1245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1245

guuaaagugg auccacauug u 21

<210> 1246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1246

guacaagugg auccacauug u 21

<210> 1247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1247

aagguugauc ugaccuaguu u 21

<210> 1248

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1248

aagguugauc ugacucaguu u 21

<210> 1249

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1249

aaguuugauc ugaccuaguu u 21

<210> 1250

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1250

aauguugauc ugaccuaguu u 21

<210> 1251

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1251

aaguuugauc ugacucaguu u 21

<210> 1252

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1252

aauguugauc ugacucaguu u 21

<210> 1253

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1253

ugguuuuugu cagcaaagau u 21

<210> 1254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1254

uggucuuugu cagcaaagau u 21

<210> 1255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1255

uggaguuugu cagcaaagau u 21

<210> 1256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1256

uguuguuugu cagcaaagau u 21

<210> 1257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1257

ugcuguuugu cagcaaagau u 21

<210> 1258

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1258

ccucauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1259

ccucuuggaa gagaaucaga u 21

<210> 1260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1260

ccugauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1261

ccuaauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1262

ccacauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1263

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1263

gugguguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1264

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1264

guggaguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1265

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1265

gugcuguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1266

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1266

guguuguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1267

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1267

gucguguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1268

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1268

guuguguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1269

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1269
aauctutgcu gacaaacacc acg 23
<210> 1270
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1270
acugcutcuc utccaugagg cua 23

<210> 1271
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1271
atcugctucu ctuccaugag gcu 23
<210> 1272
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1272

acaggatcug ctucucuucc aug 23

<210> 1273

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1273

acgcacagga ucugcuucuc uuc 23

<210> 1274

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1274

acacgcacag gaucugcuuc ucu 23

<210> 1275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1275

accacgcaca ggaucugcuu cuc 23

<210> 1276

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1276

aaucaaccuu ctcaaagucu gua 23

<210> 1277

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1277

acagaucaac ctucucaaag ucu 23

<210> 1278

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1278

atugaacugg gtcagaucaa ccu 23

<210> 1279

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1279

acactugaac ugggucagau caa 23

<210> 1280

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1280

accacutgaa ctgggucaga uca 23

<210> 1281

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1281

atcaaugugg atccacuuga acu 23

<210> 1282

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1282

acucaatgug gauccacuug aac 23

<210> 1283

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1283

accctcaaug uggauccacu uga 23

<210> 1284

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1284

acggcccuca atguggaucc acu 23

<210> 1285

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1285

accggcccuc aauguggauc cac 23

<210> 1286

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1286

accacgtcuc cguagccaaa cag 23

<210> 1287

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1287

aaccacgucu ccguagccaa aca 23

<210> 1288

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1288

acaccacguc uccguagcca aac 23

<210> 1289

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1289

aacaccacgu ctccguagcc aaa 23

<210> 1290

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1290

aaacaccacg ucuccguagc caa 23

<210> 1291

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1291

aaaacaccac gtcuccguag cca 23

<210> 1292

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1292

atgacaaaca ccacgucucc gua 23

<210> 1293

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1293

acaucutugc ugacaaacac cac 23

<210> 1294

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1294

aacatctuug ctgacaaaca cca 23

<210> 1295

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1295

accacatcuu ugcugacaaa cac 23

<210> 1296

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1296

agccacaucu utgcugacaa aca 23

<210> 1297

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1297

acautgaagg ugucuccagc ucc 23

<210> 1298

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1298

agcatugaag gtgucuccag cuc 23

<210> 1299

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1299

aggcautgaa ggugucucca gcu 23

<210> 1300

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1300

agacggaggc atugaaggug ucu 23

<210> 1301

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1301
atgacggagg cauugaaggu guc 23
<210> 1302
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1302
agcugaagau gacggaggca uug 23
<210> 1303
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1303
acucagtgcu uccugcacgc ucc 23
<210> 1304
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1304

acgaaucuca gtgcuuccug cac 23

<210> 1305

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1305

accgaatcuc agugcuuccu gca 23

<210> 1306

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1306

agcutctcuu ccaugaggcu acu 23

<210> 1307

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1307

acugcutcuc uuccaugagg cua 23

<210> 1308

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1308

aggatctgcu ucucuuccau gag 23

<210> 1309

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1309

agggtcagau caaccuucuc aaa 23

<210> 1310

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1310

acugggtcag aucaaccuuc uca 23

<210> 1311

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1311

augaactggg ucagaucaac cuu 23

<210> 1312

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1312

auccactuga acugggucag auc 23

<210> 1313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1313

agauccacuu gaacuggguc aga 23

<210> 1314

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1314

aguggatcca cuugaacugg guc 23

<210> 1315

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1315

aggccctcaa uguggaucca cuu 23

<210> 1316

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1316

augctgacaa acaccacguc ucc 23

<210> 1317

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1317

auuugctgac aaacaccacg ucu 23

<210> 1318

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1318

auggccacau cuuugcugac aaa 23

<210> 1319

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1319

agugcutggc cacaucuuug cug 23

<210> 1320

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1320

aaggcatuga aggugucucc agc 23

<210> 1321

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1321

agaggcauug aaggugucuc cag 23

<210> 1322

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1322

agacggaggc auugaaggug ucu 23

<210> 1323

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1323

aagatgacgg aggcauugaa ggu 23

<210> 1324

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1324

agaagatgac ggaggcauug aag 23

<210> 1325

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1325

aggctgaaga ugacggaggc auu 23

<210> 1326

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1326

agaggctgaa gaugacggag gca 23

<210> 1327

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1327

agugcutccu gcacgcuccu ccc 23

<210> 1328

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1328

aagugctucc ugcacgcucc ucc 23

<210> 1329

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1329

aauctcagug cuuccugcac gcu 23

<210> 1330

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1330

aaugacggag gcauugaagg u 21

<210> 1331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1331

aaugacggag gcauuguagg ugu 23

<210> 1332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1332

aaugacggag gcauugaugg ugu 23

<210> 1333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1333

aaugacggag gcauugaacg ugu 23

<210> 1334

<211

> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1334

aaugacggag gcauugaaug ugu 23

<210> 1335

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1335

acaatgtgga uccacuagaa cug 23

<210> 1336

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1336

acaatgtgga uccacuucaa cug 23

<210> 1337

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1337

acaatgtgga uccacuuuaa cug 23

<210> 1338

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1338

acaatgtgga uccacuugua cug 23

<210> 1339

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1339

aaactagguc agaucaaccu ucu 23

<210> 1340

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1340

aaactgaguc agaucaaccu ucu 23

<210> 1341

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1341

aaactagguc agaucaaacu ucu 23

<210> 1342

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1342
aaactagguc agaucaacau ucu 23

<210> 1343
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1343
aaactgaguc agaucaaacu ucu 23
<210> 1344
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1344
aaactgaguc agaucaacau ucu 23
<210> 1345
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400
> 1345
aauctutgcu gacaaaaacc acg 23
<210> 1346
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1346
aauctutgcu gacaaagacc acg 23
<210> 1347
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1347
aauctutgcu gacaaacucc acg 23
<210> 1348

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1348

aauctutgcu gacaaacaac acg 23

<210> 1349

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1349

aauctutgcu gacaaacagc acg 23

<210> 1350

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1350

aauctutgcu gacaaacacc acu 23

<210> 1351

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1351

atcugatucu ctuccaugag gcu 23

<210> 1352

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1352

atcugatucu ctuccaagag gcu 23

<210> 1353

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1353

atcugatucu ctuccaucag gcu 23

<210> 1354

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1354

atcugatucu ctuccauuag gcu 23

<210> 1355

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1355

atcugatucu ctuccaugug gcu 23

<210> 1356

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1356
auugctgaca aacaccacgu cuc 23
<210> 1357
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1357
aucutuacug acaaacacca cgu 23
<210> 1358
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1358
auctutgcug acaaacacca cgu 23
<210> 1359

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1359

aucutuacug acaaacucca cgu 23

<210> 1360

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1360

aucutuacug acaaacagca cgu 23

<210> 1361

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1361

aucutuacug acaaacaaca cgu 23

<210> 1362

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1362

aucutuacug acaaacacga cgu 23

<210> 1363

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1363

aucutuacug acaaacacaa cgu 23

<210> 1364

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1364

auctutgcug acaaacucca cgu 23

<210> 1365

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1365

auctutgcug acaaacagca cgu 23

<210> 1366

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1366

auctutgcug acaaacaaca cgu 23

<210> 1367

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1367

auctutgcug acaaacacga cgu 23

<210> 1368

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1368

auctutgcug acaaacacaa cgu 23

<210> 1369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1369

acacaggauc ugcuucucuu ccu 23

<210> 1370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1370

accuucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1371

gccucaugga agagaagcag u 21

<210> 1372

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1372

ccucauggaa gagaagcaga u 21

<210> 1373

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1373

uggaagagaa gcagauccug u 21

<210> 1374

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1374

agagaagcag auccugugcg u 21

<210> 1375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1375

agaagcagau ccugugcgug u 21

<210> 1376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1376

gaagcagauc cugugcgugg u 21

<210> 1377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1377

cagacuuuga gaagguugau u 21

<210> 1378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1378

agacuuugag aagguugauc u 21

<210> 1379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1379

acuuugagaa gguugaucug u 21

<210> 1380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1380

aagguugauc ugacccaguu u 21

<210> 1381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1381
guugaucuga cccaguucaa u 21
<210> 1382
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1382
uugaucugac ccaguucaag u 21
<210> 1383
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1383
ugaucugacc caguucaagu u 21
<210> 1384
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1384
gaucugaccc aguucaagug u 21
<210> 1385
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1385

aucugaccca guucaagugg u 21

<210> 1386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1386

cugacccagu ucaaguggau u 21

<210> 1387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1387

uucaagugga uccacauuga u 21

<210> 1388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1388

ucaaguggau ccacauugag u 21

<210> 1389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1389

caaguggauc cacauugagg u 21

<210> 1390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1390

aaguggaucc acauugaggg u 21

<210> 1391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1391

uggauccaca uugagggccg u 21

<210> 1392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1392

ggauccacau ugagggccgg u 21

<210> 1393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1393

guuuggcuac ggagacgugg u 21

<210> 1394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1394

uuuggcuacg gagacguggu u 21

<210> 1395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1395

uuggcuacgg agacguggug u 21

<210> 1396

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1396

uggcuacgga gacguggugu u 21

<210> 1397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1397

ggcuacggag acgugguguu u 21

<210> 1398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1398

gcuacggaga cgugguguuu u 21

<210> 1399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1399

cuacggagac gugguguuug u 21

<210> 1400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1400

uacggagacg ugguguuugu u 21

<210> 1401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1401

acggagacgu gguguuuguc u 21

<210> 1402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1402

cggagacgug guguuuguca u 21

<210> 1403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1403

ggagacgugg uguuugucag u 21

<210> 1404

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1404

uggugguuugu cagcaaagau u 21

<210> 1405

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1405

gguguuuguc agcaaagaug u 21

<210> 1406

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1406

guguuuguca gcaaagaugu u 21

<210> 1407

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1407

uguuugucag caaagaugug u 21

<210> 1408

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1408

guuugucagc aaagaugugg u 21

<210> 1409

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1409

uuugucagca aagauguggc u 21

<210> 1410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1410

agcuggagac accuucaaug u 21

<210> 1411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1411

gcuggagaca ccuucaaugc u 21

<210> 1412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1412

cuggagacac cuucaaugcc u 21

<210> 1413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1413

acaccuucaa ugccuccguc u 21

<210> 1414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1414

caccuucaau gccuccguca u 21

<210> 1415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1415

accuucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1416

uucaaugccu ccgucaucuu u 21

<210> 1417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1417

aaugccuccg ucaucuucag u 21

<210> 1418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1418

augccuccgu caucuucagc u 21

<210> 1419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1419

agcgugcagg aagcacugag u 21

<210> 1420

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1420

gcaggaagca cugagauucg u 21

<210> 1421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1421

caggaagcac ugagauucgg u 21

<210> 1422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1422

uagccucaug gaagagaagc u 21

<210> 1423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1423

gccucaugga agagaagcag u 21

<210> 1424

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1424

cauggaagag aagcagaucc u 21

<210> 1425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1425

agagaagcag auccugugcg u 21

<210> 1426

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1426

ugagaagguu gaucugaccc u 21

<210> 1427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1427

agaagguuga ucugacccag u 21

<210> 1428

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1428

ucugacccag uucaagugga u 21

<210> 1429

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1429

ugacccaguu caaguggauc u 21

<210> 1430

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1430

cccaguucaa guggauccac u 21

<210> 1431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1431

guggauccac auugagggcc u 21

<210> 1432

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1432

agacguggug uuugucagca u 21

<210> 1433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1433

ugucagcaaa gauguggcca u 21

<210> 1434

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1434

gcaaagaugu ggccaagcac u 21

<210> 1435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1435

ggagacaccu ucaaugccuc u 21

<210> 1436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1436

acaccuucaa ugccuccguc u 21

<210> 1437

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1437

cuucaaugcc uccgucaucu u 21

<210> 1438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1438

augccuccgu caucuucagc u 21

<210> 1439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1439

ugccuccguc aucuucagcc u 21

<210> 1440

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1440

ccuccgucau cuucagccuc u 21

<210> 1441

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1441

gaggagcgug caggaagcac u 21

<210> 1442

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1442

aggagcgugc aggaagcacu u 21

<210> 1443

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1443

agcgugcagg aagcacugag u 21

<210> 1444

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1444

cgugcaggaa gcacugagau u 21

<210> 1445

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1445

cuucaaugcc uccgucauu 19

<210> 1446

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1446

accuacaaug ccuccgucau u 21

<210> 1447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1447
accaucaaug ccuccgucau u 21
<210> 1448
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1448
acguucaaug ccuccgucau u 21
<210> 1449
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1449
acauucaaug ccuccgucau u 21
<210> 1450
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1450
cuucaaugcc uccgucauu 19
<210> 1451
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1451

accuacaaug ccuccgucau u 21

<210> 1452

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1452

accaucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1453

acguucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1454

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1454

acauucaaug ccuccgucau u 21

<210> 1455

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1455

guucaagugg auccacauug u 21

<210> 1456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1456

guucuagugg auccacauug u 21

<210> 1457

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1457

guugaagugg auccacauug u 21

<210> 1458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1458

guuaaagugg auccacauug u 21

<210> 1459

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1459

guacaagugg auccacauug u 21

<210> 1460

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1460

aagguugauc ugaccuaguu u 21

<210> 1461

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1461

aagguugauc ugacucaguu u 21

<210> 1462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1462

aaguuugauc ugaccuaguu u 21

<210> 1463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1463

aauguugauc ugaccuaguu u 21

<210> 1464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1464

aaguuugauc ugacucaguu u 21

<210> 1465

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1465

aauguugauc ugacucaguu u 21

<210> 1466

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1466

ugguuuuugu cagcaaagau u 21

<210> 1467

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1467

uggucuuugu cagcaaagau u 21

<210> 1468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1468

uggaguuugu cagcaaagau u 21

<210> 1469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1469

uguuguuugu cagcaaagau u 21

<210> 1470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1470

ugcuguuugu cagcaaagau u 21

<210> 1471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1471

ccucauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1472

ccucuuggaa gagaaucaga u 21

<210> 1473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1473

ccugauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1474

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1474

ccuaauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1475

ccacauggaa gagaaucaga u 21

<210> 1476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1476

gugguguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1477

guggaguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1478

gugcuguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1479

guguuguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1480

gucguguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1481

guuguguuug ucaguaaaga u 21

<210> 1482

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1482

aauctutgcu gacaaacacc acg 23

<210> 1483

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1483

acugcutcuc utccaugagg cua 23

<210> 1484

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1484

atcugctucu ctuccaugag gcu 23

<210> 1485

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1485

acaggatcug ctucucuucc aug 23

<210> 1486

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1486
acgcacagga ucugcuucuc uuc 23

<210> 1487
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1487
acacgcacag gaucugcuuc ucu 23
<210> 1488
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1488
accacgcaca ggaucugcuu cuc 23

<210> 1489
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1489

aaucaaccuu ctcaaagucu gua 23

<210> 1490

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1490

agaucaaccu ucucaaaguc ugu 23

<210> 1491

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1491

acagaucaac ctucucaaag ucu 23

<210> 1492

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1492

aaactggguc agaucaaccu ucu 23

<210> 1493

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1493

atugaacugg gtcagaucaa ccu 23

<210> 1494

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1494

acuugaacug ggucagauca acc 23

<210> 1495

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1495

aacutgaacu gggucagauc aac 23

<210> 1496

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1496

acactugaac ugggucagau caa 23

<210> 1497

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1497

accacutgaa ctgggucaga uca 23

<210> 1498

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1498

aauccacuug aacuggguca gau 23

<210> 1499

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1499

atcaaugugg atccacuuga acu 23

<210> 1500

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1500

acucaatgug gauccacuug aac 23

<210> 1501

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1501

accucaaugu ggauccacuu gaa 23

<210> 1502

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1502

accctcaaug uggauccacu uga 23

<210> 1503

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1503

acggcccuca atguggaucc acu 23

<210> 1504

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1504

accggcccuc aauguggauc cac 23

<210> 1505

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1505

accacgtcuc cguagccaaa cag 23

<210> 1506

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1506

aaccacgucu ccguagccaa aca 23

<210> 1507

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1507

acaccacguc uccguagcca aac 23

<210> 1508

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1508

aacaccacgu ctccguagcc aaa 23

<210> 1509

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1509

aaacaccacg ucuccguagc caa 23

<210> 1510

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1510

aaaacaccac gtcuccguag cca 23

<210> 1511

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1511
acaaacacca cgucuccgua gcc 23
<210> 1512
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1512
aacaaacacc acgucuccgu agc 23
<210> 1513
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1513
agacaaacac cacgucuccg uag 23
<210> 1514
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1514

atgacaaaca ccacgucucc gua 23

<210> 1515

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1515

acugacaaac accacgucuc cgu 23

<210> 1516

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1516

aauctutgcu gacaaacacc acg 23

<210> 1517

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1517

acaucutugc ugacaaacac cac 23

<210> 1518

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1518

aacatctuug ctgacaaaca cca 23

<210> 1519

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1519

acacaucuuu gcugacaaac acc 23

<210> 1520

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1520

accacatcuu ugcugacaaa cac 23

<210> 1521

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1521

agccacaucu utgcugacaa aca 23

<210> 1522

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1522

acautgaagg ugucuccagc ucc 23

<210> 1523

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1523

agcatugaag gtgucuccag cuc 23

<210> 1524

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1524

aggcautgaa ggugucucca gcu 23

<210> 1525

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1525

agacggaggc atugaaggug ucu 23

<210> 1526

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1526

atgacggagg cauugaaggu guc 23

<210> 1527

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1527

aaugacggag gcauugaagg ugu 23

<210> 1528

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1528

aaagaugacg gaggcauuga agg 23

<210> 1529

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1529

acugaagaug acggaggcau uga 23

<210> 1530

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1530

agcugaagau gacggaggca uug 23

<210> 1531

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1531

acucagtgcu uccugcacgc ucc 23

<210> 1532

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1532

acgaaucuca gtgcuuccug cac 23

<210> 1533

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1533

accgaatcuc agugcuuccu gca 23

<210> 1534

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1534

agcutctcuu ccaugaggcu acu 23

<210> 1535

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1535

acugcutcuc uuccaugagg cua 23

<210> 1536

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1536

aggatctgcu ucucuuccau gag 23

<210> 1537

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1537

aacaggaucu gcuucucuuc cau 23

<210> 1538

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1538

acgcacagga ucugcuucuc uuc 23

<210> 1539

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1539

agaucaaccu ucucaaaguc ugu 23

<210> 1540

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1540

agggtcagau caaccuucuc aaa 23

<210> 1541

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1541

acugggtcag aucaaccuuc uca 23

<210> 1542

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1542

augaactggg ucagaucaac cuu 23

<210> 1543

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1543

aacutgaacu gggucagauc aac 23

<210> 1544

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1544

auccactuga acugggucag auc 23

<210> 1545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1545

agauccacuu gaacuggguc aga 23

<210> 1546

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1546

aguggatcca cuugaacugg guc 23

<210> 1547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1547

auguggaucc acuugaacug ggu 23

<210> 1548

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1548

aggccctcaa uguggaucca cuu 23

<210> 1549

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1549

augctgacaa acaccacguc ucc 23

<210> 1550

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1550

auuugctgac aaacaccacg ucu 23

<210> 1551

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1551

agccacaucu uugcugacaa aca 23

<210> 1552

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1552

auggccacau cuuugcugac aaa 23

<210> 1553

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1553

agugcutggc cacaucuuug cug 23

<210> 1554

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1554

aggcautgaa ggugucucca gcu 23

<210> 1555

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1555

aaggcatuga aggugucucc agc 23

<210> 1556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1556

agaggcauug aaggugucuc cag 23

<210> 1557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1557

agacggaggc auugaaggug ucu 23

<210> 1558

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1558

aagatgacgg aggcauugaa ggu 23

<210> 1559

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1559

agaagatgac ggaggcauug aag 23

<210> 1560

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1560

agcugaagau gacggaggca uug 23

<210> 1561

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1561

aggctgaaga ugacggaggc auu 23

<210> 1562

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1562

agaggctgaa gaugacggag gca 23

<210> 1563

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1563

agugcutccu gcacgcuccu ccc 23

<210> 1564

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1564

aagugctucc ugcacgcucc ucc 23

<210> 1565

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1565
acucagtgcu uccugcacgc ucc 23
<210> 1566
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1566
aauctcagug cuuccugcac gcu 23
<210> 1567
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1567
aaugacggag gcauugaagg u 21
<210> 1568
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1568

aaugacggag gcauuguagg ugu 23

<210> 1569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1569

aaugacggag gcauugaugg ugu 23

<210> 1570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1570

aaugacggag gcauugaacg ugu 23

<210> 1571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1571

aaugacggag gcauugaaug ugu 23

<210> 1572

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1572

aaugacggag gcauugaagg u 21

<210> 1573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1573

aaugacggag gcauuguagg ugu 23

<210> 1574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1574

aaugacggag gcauugaugg ugu 23

<210> 1575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1575

aaugacggag gcauugaacg ugu 23

<210> 1576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1576

aaugacggag gcauugaaug ugu 23

<210> 1577

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1577

acaatgtgga uccacuugaa cug 23

<210> 1578

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1578

acaatgtgga uccacuugaa cug 23

<210> 1579

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1579

acaatgtgga uccacuagaa cug 23

<210> 1580

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1580

acaatgtgga uccacuucaa cug 23

<210> 1581

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1581

acaatgtgga uccacuuuaa cug 23

<210> 1582

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1582

acaatgtgga uccacuugua cug 23

<210> 1583

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1583

aaactagguc agaucaaccu ucu 23

<210> 1584

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1584
aaactgaguc agaucaaccu ucu 23
<210> 1585
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1585
aaactagguc agaucaaacu ucu 23
<210> 1586
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1586
aaactagguc agaucaacau ucu 23
<210> 1587
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1587
aaactgaguc agaucaaacu ucu 23
<210> 1588
<211> 23
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1588
aaactgaguc agaucaacau ucu 23
<210> 1589
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1589
aauctutgcu gacaaaaacc acg 23
<210> 1590
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1590

aauctutgcu gacaaagacc acg 23

<210> 1591

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1591

aauctutgcu gacaaacucc acg 23

<210> 1592

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1592

aauctutgcu gacaaacaac acg 23

<210> 1593

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1593

aauctutgcu gacaaacagc acg 23

<210> 1594

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1594

aauctutgcu gacaaacacc acu 23

<210> 1595

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1595
aauctutgcu gacaaacacc acg 23
<210> 1596
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1596
atcugatucu ctuccaugag gcu 23
<210> 1597
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1597
atcugatucu ctuccaagag gcu 23
<210> 1598
<211> 23
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1598
atcugatucu ctuccaucag gcu 23
<210> 1599
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1599
atcugatucu ctuccauuag gcu 23
<210> 1600
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1600
atcugatucu ctuccaugug gcu 23

<210> 1601
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1601

auugcugaca aacaccacgu cuc 23

<210> 1602

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1602

auugctgaca aacaccacgu cuc 23

<210> 1603

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1603

auugctgaca aacaccacgu cuc 23

<210> 1604

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1604

aucutugcug acaaacacca cgu 23

<210> 1605

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1605

aucutuacug acaaacacca cgu 23

<210> 1606

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1606

auctutgcug acaaacacca cgu 23

<210> 1607

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1607

aucutuacug acaaacucca cgu 23

<210> 1608

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1608

aucutuacug acaaacagca cgu 23

<210> 1609

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400
> 1609

aucutuacug acaaacaaca cgu 23

<210> 1610

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1610

aucutuacug acaaacacga cgu 23

<210> 1611

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1611

aucutuacug acaaacacaa cgu 23

<210> 1612

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1612
auctutgcug acaaacucca cgu 23
<210> 1613
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1613
auctutgcug acaaacagca cgu 23
<210> 1614
<211> 23
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1614
auctutgcug acaaacaaca cgu 23
<210> 1615
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1615

auctutgcug acaaacacga cgu 23

<210> 1616

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1616

auctutgcug acaaacacaa cgu 23

<210> 1617

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1617

acacaggauc ugcuucucuu ccu 23

<210> 1618

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1618

acacaggauc ugcuucucuu ccu 23

<210> 1619

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1619

uagccucaug gaagagaagc aga 23

<210> 1620

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1620

cauggaagag aagcagaucc ugu 23

<210> 1621

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1621

gaagagaagc agauccugug cgu 23

<210> 1622

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1622

agagaagcag auccugugcg ugg 23

<210> 1623

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1623

gagaagcaga uccugugcgu ggg 23

<210> 1624

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1624

ugaucugacc caguucaagu gga 23

<210> 1625

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1625

ucaaguggau ccacauugag ggc 23

<210> 1626

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1626

aguggaucca cauugagggc cgg 23

<210> 1627

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1627

guggauccac auugagggcc gga 23

<210> 1628

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1628

cuguuuggcu acggagacgu ggu 23

<210> 1629

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1629

uguuuggcua cggagacgug gug 23

<210> 1630

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1630

guuuggcuac ggagacgugg ugu 23

<210> 1631

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1631

uuuggcuacg gagacguggu guu 23

<210> 1632

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1632

uuggcuacgg agacguggug uuu 23

<210> 1633

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1633

gagcuggaga caccuucaau gcc 23

<210> 1634

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1634

agacaccuuc aaugccuccg uca 23

<210> 1635

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1635

gacaccuuca augccuccgu cau 23

<210> 1636

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1636

caaugccucc gucaucuuca gcc 23

<210> 1637

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1637

ggagcgugca ggaagcacug aga 23

<210> 1638

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1638

ugcaggaagc acugagauuc ggg 23

<210> 1639

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1639

aguagccuca uggaagagaa gca 23

<210> 1640

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1640

cucauggaag agaagcagau ccu 23

<210> 1641

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1641

uuugagaagg uugaucugac cca 23

<210> 1642

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1642

ugagaagguu gaucugaccc agu 23

<210> 1643

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1643

gaucugaccc aguucaagug gau 23

<210> 1644

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1644

ucugacccag uucaagugga ucc 23

<210> 1645

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1645

gacccaguuc aaguggaucc aca 23

<210> 1646

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1646

aaguggaucc acauugaggg ccg 23

<210> 1647

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1647

ggagacgugg uguuugucag caa 23

<210> 1648

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1648

uuugucagca aagauguggc caa 23

<210> 1649

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1649

cagcaaagau guggccaagc acu 23

<210> 1650

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1650

cuggagacac cuucaaugcc ucc 23

<210> 1651

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1651

accuucaaug ccuccgucau cuu 23

<210> 1652

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1652

aaugccuccg ucaucuucag ccu 23

<210> 1653

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1653

ugccuccguc aucuucagcc ucu 23

<210> 1654

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1654

gggaggagcg ugcaggaagc acu 23

<210> 1655

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1655

ggaggagcgu gcaggaagca cug 23

<210> 1656

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1656

agcgugcagg aagcacugag auu 23

<210> 1657

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1657

accuucaaug ccuccgucau c 21

<210> 1658

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1658

uucuucaucu gucaaaugga u 21

<210> 1659

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1659

guagccucau ggaagagaag u 21

<210> 1660

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1660

agccucaugg aagagaagca u 21

<210> 1661

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1661

ucauggaaga gaagcagauc u 21

<210> 1662

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1662

aagagaagca gauccugugc u 21

<210> 1663

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1663

gagaagcaga uccugugcgu u 21

<210> 1664

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1664

aagcagaucc ugugcguggg u 21

<210> 1665

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1665

agcagauccu gugcgugggg u 21

<210> 1666

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1666

gcagauccug ugcguggggc u 21

<210> 1667

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1667

cagauccugu gcguggggcu u 21

<210> 1668

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1668
agauccugug cgugggggcua u 21
<210> 1669
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1669
cagacuuuga gaagguugau a 21
<210> 1670
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1670
gacuuugaga agguugauu 19
<210> 1671
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1671
uuugagaagg uugaucugu 19

<210> 1672

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1672

acuuuaagaa gguugaucug u 21

<210> 1673

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1673

uugagaaggu ugaucugacc u 21

<210> 1674

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1674

gagaagguug aucugaccca u 21

<210> 1675

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1675

gaagguugau cugacccagu u 21

<210> 1676

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1676

agguugaucu gacccaguuc u 21

<210> 1677

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1677

ugaucugacc caguucaagu a 21

<210> 1678

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1678

aucugaccca guucaaguu 19

<210> 1679

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1679

gacccaguuc aaguggaucc u 21

<210> 1680

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1680

aguggaucca cauugagggc u 21

<210> 1681

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1681

gauccacauu gagggccgga u 21

<210> 1682

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1682

auccacauug agggccggaa u 21

<210> 1683

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1683

gagacguggu guuugucagc u 21

<210> 1684

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1684

uugucagcaa agauguggcc u 21

<210> 1685

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1685

gucagcaaag auguggccaa u 21

<210> 1686

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1686

ucagcaaaga uguggccaag u 21

<210> 1687

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1687

cagcaaagau guggccaagc u 21

<210> 1688

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1688

agcaaagaug uggccaagca u 21

<210> 1689

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1689

gagacaccuu caaugccucc u 21

<210> 1690

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1690
agacaccuuc aaugccuccg u 21

<210> 1691
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1691
gacaccuuca augccuccgu u 21

<210> 1692
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1692
gccuccguca ucuucagccu u 21

<210> 1693
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1693
ggagcgugca ggaagcacug u 21

<210> 1694

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1694

gagcgugcag gaagcacuga u 21

<210> 1695

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1695

gcgugcagga agcacugaga u 21

<210> 1696

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1696

aagatcaacc utcucaaagu cug 23

<210> 1697

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1697

atgaactggg ucagaucaac cuu 23

<210> 1698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1698

acuucucuuc caugaggcua cuc 23

<210> 1699

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1699

augctucucu uccaugaggc uac 23

<210> 1700

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1700

aauctgcuuc ucuuccauga ggc 23

<210> 1701

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1701

agaucugcuu cucuuccaug agg 23

<210> 1702

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1702

agcacaggau cugcuucucu ucc 23

<210> 1703

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1703

aacgcacagg aucugcuucu cuu 23

<210> 1704

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1704

acccacgcac aggaucugcu ucu 23

<210> 1705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1705

accccacgca caggaucugc uuc 23

<210> 1706

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1706

agccccacgc acaggaucug cuu 23

<210> 1707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1707

aagccccacg cacaggaucu gcu 23

<210> 1708

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1708

auagccccac gcacaggauc ugc 23

<210> 1709

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1709

aaucaaccuu ctcaaagucu gug 23

<210> 1710

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1710

aaucaaccuu ctcaaagucu gcu 23

<210> 1711

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1711

uaucaaccuu ctcaaagucu gcu 23

<210> 1712

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1712

aaucaaccuu ctcaaagucu g 21

<210> 1713

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1713

acagaucaac ctucucaaag u 21

<210> 1714

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1714

acagaucaac ctucuuaaag ucu 23

<210> 1715

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1715

aggucagauc aaccuucuca aag 23

<210> 1716

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1716
augggucaga ucaaccuucu caa 23
<210> 1717
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1717
aacuggguca gaucaaccuu cuc 23
<210> 1718
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1718
agaacugggu cagaucaacc uuc 23
<210> 1719
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1719

aacutgaacu gggucagauc agc 23

<210> 1720

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1720

aacutgaacu gggucagauc acu 23

<210> 1721

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1721

uacutgaacu gggucagauc acu 23

<210> 1722

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1722

aacutgaacu gggucagauc g 21

<210> 1723

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1723

aggatccacu ugaacugggu cag 23

<210> 1724

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1724

aaugtggauc cacuugaacu ggg 23

<210> 1725

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1725

agcccucaau guggauccac uug 23

<210> 1726

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1726

acggcccuca auguggaucc acu 23

<210> 1727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1727

auccggcccu caauguggau cca 23

<210> 1728

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1728

auuccggccc ucaaugugga ucc 23

<210> 1729

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1729

agcugacaaa caccacgucu ccg 23

<210> 1730

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1730

acuutgcuga caaacaccac guc 23

<210> 1731

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1731

aggccacauc uuugcugaca aac 23

<210> 1732

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1732

auuggccaca ucuuugcuga caa 23

<210> 1733

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1733

acuuggccac aucuuugcug aca 23

<210> 1734

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1734

agcutggcca caucuuugcu gac 23

<210> 1735

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1735

augctuggcc acaucuuugc uga 23

<210> 1736

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1736

aggaggcauu gaaggugucu cca 23

<210> 1737

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1737

acggaggcau ugaagguguc ucc 23

<210> 1738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1738

aacggaggca uugaaggugu cuc 23

<210> 1739

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1739

aaggcugaag augacggagg cau 23

<210> 1740

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1740

acagtgcuuc cugcacgcuc cuc 23

<210> 1741

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1741

aucagugcuu ccugcacgcu ccu 23

<210> 1742

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1742
aucucagugc uuccugcacg cuc 23
<210> 1743
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1743
atcutuggca gguucacugg gug 23

<210> 1744
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1744
atuctutggc agguucacug ggu 23
<210> 1745
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1745

agaatagagu ctgcacaacg cag 23

<210> 1746

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1746

agggaataga gtcugcacaa cgc 23

<210> 1747

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1747

atgggaauag agucugcaca acg 23

<210> 1748

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1748

agcutctgag ctgugggaau aga 23

<210> 1749

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1749

aagctucuga gcugugggaa uag 23

<210> 1750

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1750

aaaatcacag gcuggugggc agg 23

<210> 1751

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1751

aaautccaag gtgggcucca agg 23

<210> 1752

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1752

ataatuccaa ggugggcucc aag 23

<210> 1753

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1753

atuaautcca aggugggcuc caa 23

<210> 1754

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1754

acuuaatucc aaggugggcu cca 23

<210> 1755

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1755

accutaauuc caaggugggc ucc 23

<210> 1756

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1756

accctuaauu ccaagguggg cuc 23

<210> 1757

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1757

aauutgtggc ugaggcacgc ccu 23

<210> 1758

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1758

atgggucaca utuguggcug agg 23

<210> 1759

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1759

aaugtgtucc agaucggacc ucc 23

<210> 1760

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1760

atauguguuc cagaucggac cuc 23

<210> 1761

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1761

aauatgtguu ccagaucgga ccu 23

<210> 1762

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1762

acaatatgug utccagaucg gac 23

<210> 1763

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1763

accaauaugu gtuccagauc gga 23

<210> 1764

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1764

atccaataug uguuccagau cgg 23

<210> 1765

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1765

atuccaauau gtguuccaga ucg 23

<210> 1766

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1766

aaautccaau atguguucca gau 23

<210> 1767

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1767

acaatuccaa uauguguucc aga 23

<210> 1768

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1768

accaautcca atauguguuc cag 23

<210> 1769

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1769

atauaaggcc utacccaccc uau 23

<210> 1770

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1770

atuataaggc ctuacccacc cua 23

<210> 1771

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1771

acautataag gccuuaccca ccc 23

<210> 1772

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1772

aacatuauaa ggccuuaccc acc 23

<210> 1773

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1773

atacautaua aggccuuacc cac 23

<210> 1774

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1774

atuacatuau aaggccuuac cca 23

<210> 1775

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1775

atuuacauua uaaggccuua ccc 23

<210> 1776

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1776

acuutacauu ataaggccuu acc 23

<210> 1777

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1777

atcutuacau uauaaggccu uac 23

<210> 1778

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1778
acuctutaca utauaaggcc uua 23
<210> 1779
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1779
agcucutuac atuauaaggc cuu 23
<210> 1780
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1780
atgctctuua cauuauaagg ccu 23

<210> 1781

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1781

ataaagcccu utacauuaua ugc 23

<210> 1782

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1782

acuaaagccc utuacauuau aug 23

<210> 1783

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1783

atcuaaagcc ctuuacauua uau 23

<210> 1784

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1784

acuctaaagc ccuuuacauu aua 23

<210> 1785

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1785

aauggcagau utuaauccag guc 23

<210> 1786

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1786

aaauggcaga utuuaaucca ggu 23

<210> 1787

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1787

aaaatggcag atuuuaaucc agg 23

<210> 1788

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1788

ataaauggca gauuuuaauc cag 23

<210> 1789

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1789

atuaaatggc agauuuuaau cca 23

<210> 1790

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1790

agcuaatuaa atggcagauu uua 23

<210> 1791

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1791

aagctaauua aauggcagau uuu 23

<210> 1792

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1792

agcagctaau uaaauggcag auu 23

<210> 1793

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1793

atgcagcuaa utaaauggca gau 23

<210> 1794

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1794

aaugcagcua atuaaauggc aga 23

<210> 1795

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1795

agaaautgag gcagauugcg uua 23

<210> 1796

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1796

aagaaatuga ggcagauugc guu 23

<210> 1797

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1797

atgaagaaau ugaggcagau ugc 23

<210> 1798

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1798

aaugaagaaa utgaggcaga uug 23

<210> 1799

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1799

agaugaagaa atugaggcag auu 23

<210> 1800

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1800

aagatgaaga aauugaggca gau 23

<210> 1801

<211> 23

<212
> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1801

aacagatgaa gaaauugagg cag 23

<210> 1802

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1802

atgacagaug aagaaauuga ggc 23

<210> 1803

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1803

atugacagau gaagaaauug agg 23

<210> 1804

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1804

atuugacaga ugaagaaauu gag 23

<210> 1805

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1805

aauutgacag atgaagaaau uga 23

<210> 1806

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1806

acautugaca gaugaagaaa uug 23

<210> 1807

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1807

accatutgac agaugaagaa auu 23

<210> 1808

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1808

atccautuga cagaugaaga aau 23

<210> 1809

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1809

atuctgtagc caagcagaau ugg 23

<210> 1810

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1810

aaautctgua gccaagcaga auu 23

<210> 1811

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1811

ataatucugu agccaagcag aau 23

<210> 1812

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1812

aauaautcug uagccaagca gaa 23

<210> 1813

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1813

aaauaatucu gtagccaagc aga 23

<210> 1814

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1814

acaataauuc uguagccaag cag 23

<210> 1815

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1815

agaututauc ctcacaauaa uuc 23

<210> 1816

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1816

uucuucaucu gucaaaugga u 21

<210> 1817

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1817

gacuuugaga agguugaucu u 21

<210> 1818

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1818

gguugaucug acccaguuca u 21

<210> 1819

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1819

guagccucau ggaagagaag u 21

<210> 1820

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1820

agccucaugg aagagaagca u 21

<210> 1821

<211

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1821

ucauggaaga gaagcagauc u 21

<210> 1822

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1822

aagagaagca gauccugugc u 21

<210> 1823

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1823

gagaagcaga uccugugcgu u 21

<210> 1824

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1824

aagcagaucc ugugcguggg u 21

<210> 1825

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1825

aagcagaucc ugugcguggg u 21

<210> 1826

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1826

agcagauccu gugcgugggg u 21

<210> 1827

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1827

agcagauccu gugcgugggg u 21

<210> 1828

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1828

gcagauccug ugcgugggggc u 21

<210> 1829

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1829

cagauccugu gcgugggggcu u 21

<210> 1830

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1830

agauccugug cgugggggcua u 21

<210> 1831

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1831

cagacuuuga gaagguugau a 21

<210> 1832

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1832

gacuuugaga agguugauu 19

<210> 1833

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1833

uuugagaagg uugaucugu 19

<210> 1834

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1834

acuuuaagaa gguugaucug u 21

<210> 1835

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1835
uugagaaggu ugaucugacc u 21
<210> 1836
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1836
gagaagguug aucugaccca u 21
<210> 1837

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1837
gaagguugau cugacccagu u 21
<210> 1838
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1838
agguugaucu gacccaguuc u 21
<210> 1839

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1839

ugaucugacc caguucaagu a 21

<210> 1840

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1840

aucugaccca guucaaguu 19

<210> 1841

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1841

gacccaguuc aaguggaucc u 21

<210> 1842

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1842

aguggaucca cauugagggc u 21

<210> 1843

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1843

uggauccaca uugagggccg u 21

<210> 1844

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1844

gauccacauu gagggccgga u 21

<210> 1845

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1845

auccacauug agggccggaa u 21

<210> 1846

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1846

gagacguggu guuugucagc u 21

<210> 1847

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1847

uugucagcaa agauguggcc u 21

<210> 1848

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1848

gucagcaaag auguggccaa u 21

<210> 1849

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1849

ucagcaaaga uguggccaag u 21

<210> 1850

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1850

cagcaaagau guggccaagc u 21

<210> 1851

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1851

agcaaagaug uggccaagca u 21

<210> 1852

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1852

gagacaccuu caaugccucc u 21

<210> 1853

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1853

agacaccuuc aaugccuccg u 21

<210> 1854

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1854

gacaccuuca augccuccgu u 21

<210> 1855

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1855

gccuccguca ucuucagccu u 21

<210> 1856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1856

ggagcgugca ggaagcacug u 21

<210> 1857

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1857

gagcgugcag gaagcacuga u 21

<210> 1858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1858

gcgugcagga agcacugaga u 21

<210> 1859

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1859

aagatcaacc utcucaaagu cug 23

<210> 1860

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1860
atgaactggg ucagaucaac cuu 23
<210> 1861
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1861
acaatgtgga uccacuugaa cug 23

<210> 1862
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1862
acuucucuuc caugaggcua cuc 23
<210> 1863
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1863

augctucucu uccaugaggc uac 23

<210> 1864

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1864

aauctgcuuc ucuuccauga ggc 23

<210> 1865

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1865

agaucugcuu cucuuccaug agg 23

<210> 1866

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1866

aaggaucugc uucucuucca uga 23

<210> 1867

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1867

agcacaggau cugcuucucu ucc 23

<210> 1868

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1868

aacgcacagg aucugcuucu cuu 23

<210> 1869

<211

> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1869

acccacgcac aggaucugcu ucu 23

<210> 1870

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1870

acccacgcac aggaucugcu ucu 23

<210> 1871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1871

accccacgca caggaucugc uuc 23

<210> 1872

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1872

accccacgca caggaucugc uuc 23

<210> 1873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1873

agccccacgc acaggaucug cuu 23

<210> 1874

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1874

aagccccacg cacaggaucu gcu 23

<210> 1875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1875

auagccccac gcacaggauc ugc 23

<210> 1876

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1876

aaucaaccuu ctcaaagucu gug 23

<210> 1877

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1877
aaucaaccuu ctcaaagucu gcu 23
<210> 1878
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1878
uaucaaccuu ctcaaagucu gcu 23
<210> 1879
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1879
aaucaaccuu ctcaaagucu g 21
<210> 1880
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1880

aagatcaacc utcucaaagu cug 23

<210> 1881

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1881

acagaucaac ctucucaaag u 21

<210> 1882

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1882

acagaucaac ctucuuaaag ucu 23

<210> 1883

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1883

aggucagauc aaccuucuca aag 23

<210> 1884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1884

augggucaga ucaaccuucu caa 23

<210> 1885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1885

aacuggguca gaucaaccuu cuc 23

<210> 1886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1886

agaacugggu cagaucaacc uuc 23

<210> 1887

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1887

aacutgaacu gggucagauc agc 23

<210> 1888

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1888

aacutgaacu gggucagauc acu 23

<210> 1889

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1889

uacutgaacu gggucagauc acu 23

<210> 1890

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1890

aacutgaacu gggucagauc g 21

<210> 1891

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1891

aggatccacu ugaacugggu cag 23

<210> 1892

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1892

auggauccac uugaacuggg uca 23

<210> 1893

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1893

aaugtggauc cacuugaacu ggg 23

<210> 1894

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1894

aaauguggau ccacuugaac ugg 23

<210> 1895

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1895
agcccucaau guggauccac uug 23

<210> 1896
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1896
acggcccuca auguggaucc acu 23
<210> 1897
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1897
auccggcccu caauguggau cca 23

<210> 1898
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1898
auuccggccc ucaaugugga ucc 23
<210> 1899
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1899

agcugacaaa caccacgucu ccg 23

<210> 1900

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1900

acuutgcuga caaacaccac guc 23

<210> 1901

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1901

aggccacauc uuugcugaca aac 23

<210> 1902

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1902
auuggccaca ucuuugcuga caa 23
<210> 1903
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1903
acuuggccac aucuuugcug aca 23
<210> 1904
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1904
agcutggcca caucuuugcu gac 23
<210> 1905
<211> 23
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1905

augctuggcc acaucuuugc uga 23

<210> 1906

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1906

aggaggcauu gaaggugucu cca 23

<210> 1907

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1907

acggaggcau ugaagguguc ucc 23

<210> 1908

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1908

aacggaggca uugaaggugu cuc 23

<210> 1909

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1909

agaugacgga ggcauugaag gug 23

<210> 1910

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1910

aaggcugaag augacggagg cau 23

<210> 1911

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1911

aagaggcuga agaugacgga ggc 23

<210> 1912

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1912

acagtgcuuc cugcacgcuc cuc 23

<210> 1913

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1913

aucagugcuu ccugcacgcu ccu 23

<210> 1914

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1914

aucucagugc uuccugcacg cuc 23

<210> 1915

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1915

aaaucucagu gcuuccugca cgc 23

<210> 1916

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1916
atcutuggca gguucacugg gug 23
<210> 1917
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1917
atuctutggc agguucacug ggu 23
<210> 1918
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1918
aauagagucu gcacaacgca ggg 23
<210> 1919
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1919

aaauagaguc ugcacaacgc agg 23

<210> 1920

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1920

agaatagagu ctgcacaacg cag 23

<210> 1921

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1921

aggaauagag ucugcacaac gca 23

<210> 1922

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1922

agggaataga gtcugcacaa cgc 23

<210> 1923

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1923

atgggaauag agucugcaca acg 23

<210> 1924

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1924

agcutctgag ctgugggaau aga 23

<210> 1925

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1925

aagctucuga gcugugggaa uag 23

<210> 1926

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1926

aaaatcacag gcuggugggc agg 23

<210> 1927

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1927

acaaaucaca ggcugguggg cag 23

<210> 1928

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1928

aauuccaagg ugggcuccaa ggg 23

<210> 1929

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1929

aaautccaag gtgggcucca agg 23

<210> 1930

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1930

ataatuccaa ggugggcucc aag 23

<210> 1931

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1931

atuaautcca aggugggcuc caa 23

<210> 1932

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1932

acuuaatucc aaggugggcu cca 23

<210> 1933

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1933

accutaauuc caaggugggc ucc 23

<210> 1934

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 1934

accctuaauu ccaagguggg cuc 23

<210> 1935

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1935

aauutgtggc ugaggcacgc ccu 23

<210> 1936

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1936

atgggucaca utuguggcug agg 23

<210> 1937

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1937

aaugtgtucc agaucggacc ucc 23

<210> 1938

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1938

atauguguuc cagaucggac cuc 23

<210> 1939

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1939

aauatgtguu ccagaucgga ccu 23

<210> 1940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1940

aaauaugugu uccagaucgg acc 23

<210> 1941

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1941

acaatatgug utccagaucg gac 23

<210> 1942

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1942

accaauaugu gtuccagauc gga 23

<210> 1943

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1943

atccaataug uguuccagau cgg 23

<210> 1944

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1944

atuccaauau gtguuccaga ucg 23

<210> 1945

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1945

aauuccaaua uguguuccag auc 23

<210> 1946

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1946

aaautccaau atguguucca gau 23

<210> 1947

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1947

acaatuccaa uauguguucc aga 23

<210> 1948

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1948
accaautcca atauguguuc cag 23
<210> 1949
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1949
aauaaggccu uacccacccu aua 23

<210> 1950
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1950
atauaaggcc utacccaccc uau 23
<210> 1951
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1951

atuataaggc ctuacccacc cua 23

<210> 1952

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1952

aauuauaagg ccuuacccac ccu 23

<210> 1953

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1953

acautataag gccuuaccca ccc 23

<210> 1954

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1954

aacatuauaa ggccuuaccc acc 23

<210> 1955

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1955

atacautaua aggccuuacc cac 23

<210> 1956

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1956

atuacatuau aaggccuuac cca 23

<210> 1957

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1957

atuuacauua uaaggccuua ccc 23

<210> 1958

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400

> 1958

acuutacauu ataaggccuu acc 23

<210> 1959

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1959

atcutuacau uauaaggccu uac 23

<210> 1960

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1960

acuctutaca utauaaggcc uua 23

<210> 1961

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1961

agcucutuac atuauaaggc cuu 23

<210> 1962

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1962

atgctctuua cauuauaagg ccu 23

<210> 1963

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1963

aaagcccuuu acauuauaug cuc 23

<210> 1964

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1964

aaaagcccuu uacauuauau gcu 23

<210> 1965

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1965

ataaagcccu utacauuaua ugc 23

<210> 1966

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1966

acuaaagccc utuacauuau aug 23

<210> 1967

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1967

atcuaaagcc ctuuacauua uau 23

<210> 1968

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1968

acuctaaagc ccuuuacauu aua 23

<210> 1969

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1969

aacucuaaag cccuuuacau uau 23

<210> 1970

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1970

aauggcagau utuaauccag guc 23

<210> 1971

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1971

aaauggcaga utuuaaucca ggu 23

<210> 1972

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1972

aaaatggcag atuuuaaucc agg 23

<210> 1973

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1973

ataaauggca gauuuuaauc cag 23

<210> 1974

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1974

atuaaatggc agauuuuaau cca 23

<210> 1975

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1975

aauuaaaugg cagauuuuaa ucc 23

<210> 1976

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1976

agcuaatuaa atggcagauu uua 23

<210> 1977

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1977

aagctaauua aauggcagau uuu 23

<210> 1978

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1978

acagcuaauu aaauggcaga uuu 23

<210> 1979

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1979

agcagctaau uaaauggcag auu 23

<210> 1980

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1980
atgcagcuaa utaaauggca gau 23
<210> 1981
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
<400> 1981
aaugcagcua atuaaauggc aga 23
<210> 1982
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1982
agaaautgag gcagauugcg uua 23

<210> 1983

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1983

aagaaatuga ggcagauugc guu 23

<210> 1984

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1984

aaagaaauug aggcagauug cgu 23

<210> 1985

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1985

agaagaaauu gaggcagauu gcg 23

<210> 1986

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1986

atgaagaaau ugaggcagau ugc 23

<210> 1987

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1987

aaugaagaaa utgaggcaga uug 23

<210> 1988

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1988

agaugaagaa atugaggcag auu 23

<210> 1989

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1989

aagatgaaga aauugaggca gau 23

<210> 1990

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1990

acagaugaag aaauugaggc aga 23

<210> 1991

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1991

aacagatgaa gaaauugagg cag 23

<210> 1992

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1992

agacagauga agaaauugag gca 23

<210> 1993

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1993

atgacagaug aagaaauuga ggc 23

<210> 1994

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1994

atugacagau gaagaaauug agg 23

<210> 1995

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1995

atuugacaga ugaagaaauu gag 23

<210> 1996

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1996

aauutgacag atgaagaaau uga 23

<210> 1997

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1997

acautugaca gaugaagaaa uug 23

<210> 1998

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1998

accatutgac agaugaagaa auu 23

<210> 1999

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1999

atccautuga cagaugaaga aau 23

<210> 2000

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2000

atuctgtagc caagcagaau ugg 23

<210> 2001

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2001

aauucuguag ccaagcagaa uug 23

<210> 2002

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2002

aaautctgua gccaagcaga auu 23

<210> 2003

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2003

ataatucugu agccaagcag aau 23

<210> 2004

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2004

aauaautcug uagccaagca gaa 23

<210> 2005

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2005

aaauaatucu gtagccaagc aga 23

<210> 2006

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2006

acaataauuc uguagccaag cag 23

<210> 2007

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2007

agaututauc ctcacaauaa uuc 23

<210> 2008

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2008

gaguagccuc auggaagaga agc 23

<210> 2009

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2009

guagccucau ggaagagaag cag 23

<210> 2010

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2010

ccucauggaa gagaagcaga ucc 23

<210> 2011

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2011

ggaagagaag cagauccugu gcg 23

<210> 2012

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2012

aagagaagca gauccugugc gug 23

<210> 2013

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2013

agaagcagau ccugugcgug ggg 23

<210> 2014

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2014

gaagcagauc cugugcgugg ggc 23

<210> 2015

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2015

aagcagaucc ugugcguggg gcu 23

<210> 2016

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2016

agcagauccu gugcgugggg cua 23

<210> 2017

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2017

gcagauccug ugcgugggggc uag 23

<210> 2018

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2018

cagacuuuga gaagguugau c 21

<210> 2019

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2019

acuuugagaa gguugaucug a 21

<210> 2020

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2020

cuuugagaag guugaucuga ccc 23

<210> 2021

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2021

uugagaaggu ugaucugacc cag 23

<210> 2022

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2022

gagaagguug aucugaccca guu 23

<210> 2023

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2023

gaagguugau cugacccagu uca 23

<210> 2024

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2024

ugaucugacc caguucaagu g 21

<210> 2025

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2025

cugacccagu ucaaguggau cca 23

<210> 2026

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2026

caaguggauc cacauugagg gcc 23

<210> 2027

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2027

uggauccaca uugagggccg gaa 23

<210> 2028

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2028

ggauccacau ugagggccgg aac 23

<210> 2029

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2029

cggagacgug guguuuguca gca 23

<210> 2030

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2030

guuugucagc aaagaugugg cca 23

<210> 2031

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2031

uugucagcaa agauguggcc aag 23

<210> 2032

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2032

ugucagcaaa gauguggcca agc 23

<210> 2033

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2033

gucagcaaag auguggccaa gca 23

<210> 2034

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2034

ucagcaaaga uguggccaag cac 23

<210> 2035

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2035

uggagacacc uucaaugccu ccg 23

<210> 2036

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2036

ggagacaccu ucaaugccuc cgu 23

<210> 2037

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2037

gagacaccuu caaugccucc guc 23

<210> 2038

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2038

augccuccgu caucuucagc cuc 23

<210> 2039

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2039

gaggagcgug caggaagcac uga 23

<210> 2040

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2040

aggagcgugc aggaagcacu gag 23

<210> 2041

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2041

gagcgugcag gaagcacuga gau 23