(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0093691
(43) 공개일자 2020년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7021811(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년04월25일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2014-7032288
원출원일자(국제) 2013년04월25일
심사청구일자 2018년04월25일
(85) 번역문제출일자 2020년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/038218
(87) 국제공개번호 WO 2013/163430
국제공개일자 2013년10월31일
(30) 우선권주장
61/638,952 2012년04월26일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
젠자임 코포레이션
미국, 메사추세츠주 02142, 캠브리지, 50 빈니 스트리트
(72) 발명자
아킨크 아킨
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
세갈 알피카
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

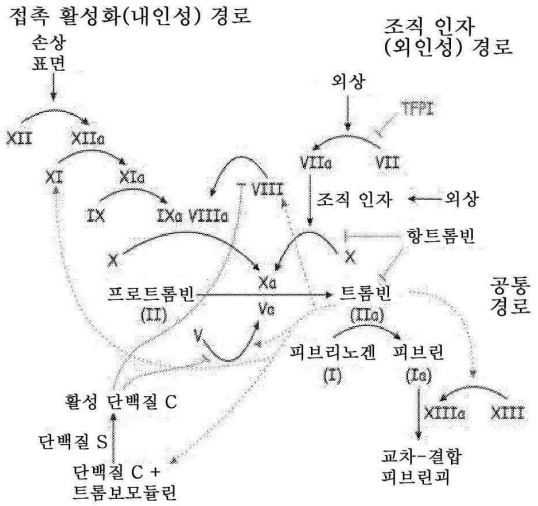
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **SERPINC1 iRNA 조성물 및 그의 이용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 iRNA, 예를 들어, 이중-가닥 리보핵산(dsRNA), Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 조성물 및 Serpinc1의 발현을 억제하기 위한 이러한 iRNA, 예를 들어, dsRNA, 조성물의 이용 방법, 및 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07H 21/04 (2013.01)
Y10S 530/828 (2013.01)
(72) 발명자
토우드자르스카 이반카
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
포스터 도날드
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300
밀스테인 스튜어트
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
베텐코트 브라이언
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
마이에르 마르틴
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
카리쎄 클라우스
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
쿠치만치 사트야나라야나
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
라제브 칼란토타틸 지.
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어
마노하란 무티아
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트 300 3알디 플로어

(30) 우선권주장
61/669,249 2012년07월09일 미국(US)
61/734,573 2012년12월07일 미국(US)
13/837,129 2013년03월15일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

Serpinc1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)으로서, 상기 dsRNA가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥이 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 상기 안티센스 가닥이 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 이중-가닥 리보핵산(dsRNA).

청구항 2

Serpinc1의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)으로서, 상기 dsRNA가 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는 이중-가닥 리보핵산(dsRNA).

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 센스 및 안티센스 가닥이 AD-50487.1, AD-50477.1, AD-50483.1, AD-50475.1, AD-50495.1, AD-50476.1, AD-50499.1, AD-50478.1, AD-50489.1, AD-50501.1, AD-50507.1, AD-50484.1, AD-50515.1, AD-50540.1, AD-50528.1, AD-50549.1, AD-50539.1, AD-50534.1, AD-50527.1, AD-50514.1, AD-50509.1, AD-50529.1 및 AD-54944, 및 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에 열거된 서열 중 어느 하나로 구성된 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 dsRNA.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 dsRNA가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 dsRNA.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 5'-포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오티드, 및 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드기에 연결된 말단 뉴클레오티드로 구성되는 군으로부터 선택되는 dsRNA.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드가 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드(locked nucleotide), 무염기(abasic) 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 및 비-자연 염기를 포함하는 뉴클레오티드로 구성되는 군으로부터 선택되는 dsRNA.

청구항 7

제2항에 있어서, 상보성 영역이 적어도 17개 뉴클레오티드 길이인 dsRNA.

청구항 8

제2항에 있어서, 상보성 영역이 19 내지 21개 뉴클레오티드 길이인 dsRNA.

청구항 9

제8항에 있어서, 상보성 영역이 19개 뉴클레오티드 길이인 dsRNA.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 가닥이 30개 이하의 뉴클레오티드 길이인 dsRNA.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 하나의 가닥이 적어도 1개의 뉴클레오티드의 3' 오버행(overhang)을 포함하는 dsRNA.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 하나의 가닥이 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함하는 dsRNA.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 리간드를 추가로 포함하는 dsRNA.

청구항 14

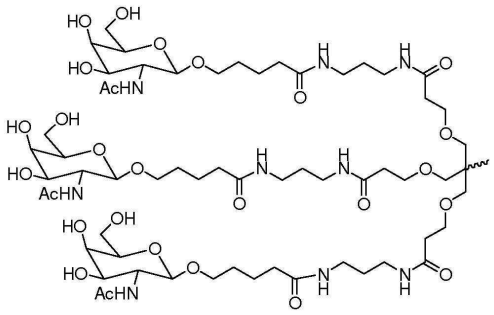
제13항에 있어서, 리간드가 dsRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트되는(conjugated) dsRNA.

청구항 15

제13항에 있어서, 리간드가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체인 dsRNA.

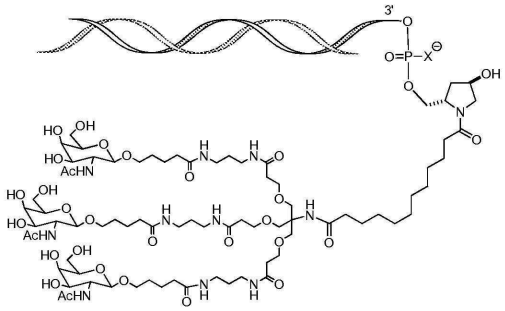
청구항 16

제15항에 있어서, 리간드가 하기와 같은 dsRNA:



청구항 17

제15항에 있어서, dsRNA가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된 dsRNA:



상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

청구항 18

제17항에 있어서, X가 O인 dsRNA.

청구항 19

제2항에 있어서, 상보성 영역이 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 안티센스 서열 중 하나로 구성된 dsRNA.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, dsRNA가 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 서열로부터 선택되는 센스 가닥 서열로 구성된 센스 가닥, 및 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 서열로부터 선택되는 안티센스 서열로 구성된 안티센스 가닥을 포함하는 dsRNA.

청구항 21

제1항 또는 제2항의 dsRNA를 포함하는 세포.

청구항 22

dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩(encoding)하는 벡터로서, 상기 dsRNA가 Serpinc1을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일부에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 dsRNA가 30개 이하의 염기쌍 길이이며, 상기 dsRNA가 절단을 위하여 상기 mRNA를 표적으로 하는 벡터.

청구항 23

제22항에 있어서, 상보성 영역이 적어도 15개 뉴클레오티드 길이인 벡터.

청구항 24

제22항에 있어서, 상보성 영역이 19 내지 21개 뉴클레오티드 길이인 벡터.

청구항 25

제22항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 26

제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제22항의 벡터를 포함하는 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물.

청구항 27

(a) 세포를 제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제22항의 벡터와 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성된 세포를 Serpinc1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는, 세포에서의 Serpinc1 발현의 억제 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 세포가 대상체 내에 존재하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 인간 대상체가 출혈성 장애를 앓고 있는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 출혈성 장애가 혈우병인 방법.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Serpinc1 발현이 적어도 약 30%까지 억제되는 방법.

청구항 33

치료적 유효량의 제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제22항의 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애를 갖는 대상체의 치료 방법.

청구항 34

치료적 유효량의 제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제22항의 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애를 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상(symptom)을 예방하는 단계를 포함하는 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애를 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 장애가 출혈성 장애인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 출혈성 장애가 혈우병인 방법.

청구항 37

제33항 또는 제34항에 있어서, 대상체로의 dsRNA의 투여가 혈액 응고의 증가 및/또는 Serpinc1 단백질 축적의 감소를 야기하는 방법.

청구항 38

제33항 또는 제34항에 있어서, dsRNA가 리간드에 컨쥬게이트된 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 리간드가 dsRNA의 센스 가닥의 3'-말단에 컨쥬게이트된 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 리간드가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체인 방법.

청구항 41

제34항에 있어서, dsRNA가 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, dsRNA가 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, dsRNA가 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량으로 투여되는 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, dsRNA가 대상체에게 주 1회 투여되는 방법.

청구항 45

제42항 또는 제43항에 있어서, dsRNA가 대상체에게 월 2회 투여되는 방법.

청구항 46

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 대상체에서 트롬빈 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제34항 또는 제35항에 있어서, dsRNA가 대상체에게 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 누적 주별 용량으로 피하

투여되며, dsRNA가 AD-57213인 방법.

청구항 48

치료적 유효량의 제1항 또는 제2항의 dsRNA, 또는 제22항의 벡터를 상기 대상체에게 투여하여, 이에 의해 상기 대상체에서 Serpinc1의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 대상체에서의 Serpinc1 발현의 억제 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, dsRNA가 리간드에 컨쥬게이트된 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 리간드가 dsRNA의 센스 가닥의 3'-말단에 컨쥬게이트된 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 리간드가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체인 방법.

청구항 52

제48항에 있어서, dsRNA가 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, dsRNA가 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, dsRNA가 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로 구성된 군으로부터 선택되는 용량으로 투여되는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, dsRNA가 대상체에게 주 1회 투여되는 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, dsRNA가 대상체에게 월 2회 투여되는 방법.

청구항 57

제48항에 있어서, dsRNA가 대상체에게 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 누적 주별 용량으로 피하 투여되고, dsRNA가 AD-57213인 방법.

청구항 58

제48항에 있어서, 상기 대상체에서 트롬빈 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2012년 4월 26일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/638,952호, 2012년 7월 9일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/669,249호, 2012년 12월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/734,573호 및 2013년 3월 15일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 13/837,129호의 우선권을 주장한다. 상기 출원 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] Serpinc1은 세린 프로테이나제 억제제(serine proteinase inhibitor; serpin) 상과의 구성원이다. Serpinc1은 트롬빈, 및 응집(coagulation) 시스템의 다른 활성화 세린 프로테아제, 예를 들어, 인자 X, IX, XI, XII 및 VII을 억제하고, 이에 따라, 혈액 응집 캐스케이드(cascade)를 조절하는 혈장 프로테아제 억제제이다(예를 들어, 도 1 참조). Serpinc1의 항응집 활성은 헤파린, 및 트롬빈:항트롬빈(TAT) 복합체의 형성을 촉진시키는 기타 관련 글루코사미노글리칸의 존재에 의해 증진된다.

[0004] 선천적 또는 후천적 출혈성 장애는 부적당한 혈액 응고(clotting)가 존재하는 질환(condition)이다. 예를 들어, 혈우병은 신체의 혈액 응고 또는 응집 조절 능력이 손상된 선천적 출혈성 유전 장애의 그룹이다. A형 혈우병은 기능적 응고 인자 VIII의 결여를 수반하는 열성 X 염색체-관련 유전 장애이며, 혈우병 사례의 80%에 상당한다. B형 혈우병은 기능적 응고 인자 IX의 결여를 수반하는 열성 X 염색체-관련 유전 장애이다. B형 혈우병은 혈우병 사례의 대략 20%를 구성한다. C형 혈우병은 기능적 응고 인자 XI의 결여를 수반하는 상염색체 유전 장애이다. C형 혈우병은 완전히 열성이 아닌데, 이는 이형접합 개체도 또한 증가된 출혈을 보이기 때문이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 비록, 현재는 혈우병에 대한 치유법이 존재하지 않지만, 결핍 응고 인자, 예를 들어, A형 혈우병에서 인자 VIII의 규칙적인 주입으로 조절될 수 있다. 그러나, 일부 혈우병에서는 그들에게 제공되는 대체 인자에 대하여 항체(억제제)가 발생되며, 이에 따라, 대체 응집 인자에 대해 불응성이 된다. 따라서, 이러한 대상체에서 출혈은 적절하게 조절될 수 없다.

[0006] 예를 들어, 인자 VIII 및 기타 응집 인자에 대한 고역가 억제제의 발생은 혈우병 치료법의 가장 심각한 합병증이며, 출혈의 치료를 매우 어렵게 만든다. 현재, 이러한 대상체에서 출혈을 멈추게 하는 유일한 전략은 "우회 작용제(bypassing agent)", 예를 들어, 억제제 우회 활성 인자 8(factor eight inhibitor bypass activity; FEIBA) 및 활성화 재조합 인자 VII(activated recombinant factor VII; rFVIIa), 혈장분리교환술, 연속 인자 대체 및 면역 관용 치료법을 사용하는 것이며, 이 중 어느 것도 완벽하게 효과적이지 않다. 따라서, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체에 대한 대체 치료가 해당 분야에 필요하다.

과제의 해결 수단

[0007] **발명의 요약**

[0008] 본 발명은 Serpinc1 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RNA-induced silencing complex; RISC)-매개 절단을 초래하는 iRNA 조성물을 제공한다. Serpinc1 유전자는 세포, 예를 들어, 인간과 같은 대상체 내의 세포 내에 존재할 수 있다. 또한, 본 발명은 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기 위한 및/또는 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하거나 감소시키는 것으로 효과를 얻을 장애, 예를 들어, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 iRNA 조성물의 이용 방법 및 그의 용도를 제공한다.

[0009] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 Serpinc1의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA)을 제공한다. dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서, 센스 가닥은 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO: 5의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0010] 다른 양태에서, 본 발명은 Serpinc1의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA)을 제공한다. dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에 열거된 안티센스 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0011] 한 구현예에서, 센스 및 안티센스 가닥은 AD-50487.1, AD-50477.1, AD-50483.1, AD-50475.1, AD-50495.1, AD-50476.1, AD-50499.1, AD-50478.1, AD-50489.1, AD-50501.1, AD-50507.1, AD-50484.1, AD-50515.1, AD-50540.1, AD-50528.1, AD-50549.1, AD-50539.1, AD-50534.1, AD-50527.1, AD-50514.1, AD-50509.1, AD-50529.1, AD-54944, AD-56813, AD-57205, AD-57214 및 AD-57213, 및 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에 열거된 서열 또는 그들 서열과 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열 중 어느 하나로 구성된 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에서, dsRNA는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 한 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 2'-O-메틸 변형

뉴클레오티드, 5'-포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오티드, 및 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드기에 연결된 말단 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오티드, 록킹된(locked) 뉴클레오티드, 무염기(abasic) 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형 뉴클레오티드, 2'-알킬-변형 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트 및 비자연 염기 포함 뉴클레오티드로 구성된 군으로부터 선택된다.

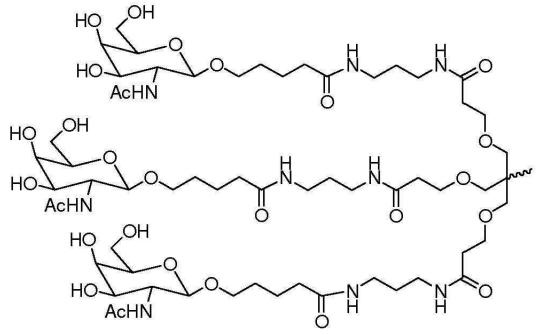
[0012] dsRNA의 상보성 영역은 적어도 17개 뉴클레오티드 길이, 19 내지 21개 뉴클레오티드 길이 또는 19개 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0013] 한 구현예에서, dsRNA의 각 가닥은 30개 이하의 뉴클레오티드 길이이다.

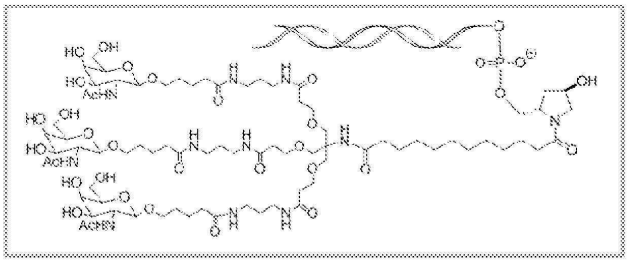
[0014] dsRNA의 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오티드 또는 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행(overhang)을 포함할 수 있다.

[0015] 특정 구현예에서, dsRNA는 리간드를 추가로 포함한다. 한 구현예에서, 리간드는 dsRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 컨쥬게이트된다.

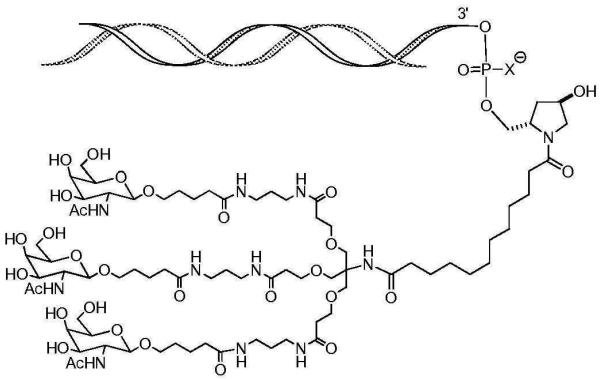
[0016] 일부 구현예에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지 링커를 통해 부착된 하나 이상의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다. 특정 구현예에서, 리간드는

[0017]  이다.

[0018] 일부 구현예에서, RNAi 작용제는 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:

[0019]  .

[0020] 다른 구현예에서, RNAi 작용제는 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:

[0021] 

[0022] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0023] 한 구현예에서, dsRNA의 상보성 영역은 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 안티센스 서열

중 하나로 구성된다.

[0024] 다른 구현예에서, dsRNA는 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 서열로부터 선택되는 센스 가닥 서열로 구성된 센스 가닥, 및 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 서열로부터 선택되는 안티센스 서열로 구성된 안티센스 가닥을 포함한다.

[0025] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 dsRNA를 함유하는 세포를 제공한다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 제공하며, 여기서, dsRNA는 Serpinc1을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일부에 대한 상보성 영역을 포함하며, dsRNA는 30개 이하의 염기쌍 길이이며, dsRNA는 절단을 위해 mRNA를 표적으로 한다.

[0027] 상보성 영역은 적어도 15개 뉴클레오티드 길이 또는 19 내지 21개 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0028] 추가의 양태에서, 본 발명은 dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 포함하는 세포를 제공하며, 여기서, dsRNA는 Serpinc1을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일부에 대한 상보성 영역을 포함하고, dsRNA는 30개 이하의 염기쌍 길이이고, dsRNA는 절단을 위해 mRNA를 표적으로 한다.

[0029] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 dsRNA 또는 벡터를 포함하는 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0030] 한 구현예에서, 약학적 조성물은 지질 제형, 예를 들어, MC3, SNALP 또는 XTC 제형을 추가로 포함한다.

[0031] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서의 Serpinc1 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 본 발명의 dsRNA 또는 벡터와 접촉시키는 단계, 및 생성된 세포를 Serpinc1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하는데 충분한 시간 동안 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0032] 세포는 대상체, 예를 들어, 인간 대상체, 예를 들어, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 앓고 있는 인간 대상체 내에 존재할 수 있다.

[0033] 본 발명의 방법의 한 구현예에서, Serpinc1 발현은 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%까지 억제된다.

[0034] 다른 양태에서, 본 발명은 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애, 예를 들어, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 dsRNA 또는 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0035] 일 양태에서, 본 발명은 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상(symptom), 예를 들어, 출혈의 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 iRNA, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA 또는 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애를 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

[0036] 상기 장애는 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병일 수 있다.

[0037] 한 구현예에서, 대상체로의 dsRNA의 투여는 혈액 응고의 증가 및/또는 Serpinc1 단백질 발현 및/또는 축적의 감소를 야기한다.

[0038] 한 구현예에서, dsRNA는 예를 들어, dsRNA의 센스 가닥의 3'-말단에서 리간드에 컨쥬게이트된다. 한 구현예에서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

[0039] 한 구현예에서, dsRNA는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예를 들어, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg,

약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0040] 예를 들어, dsRNA는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0041] 다른 구현예에서, dsRNA는 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/mg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kb, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/mg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kb, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/mg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kb, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/mg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kb, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/mg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kb, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0042] 예를 들어, 대상체에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.5, 0.6, 0.7. 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0043] 예를 들어, 리간드에 컨쥬게이트된 dsRNA는 주 1회 또는 월 2회 대상체에게 투여될 수 있다.

[0044] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 Serpinc1의 발현의 억제 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 dsRNA 또는 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, 대상체에서 Serpinc1의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0045] 한 구현예에서, dsRNA는 예를 들어, dsRNA의 센스 가닥의 3'-말단에서 리간드에 컨쥬게이트된다. 한 구현예에서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

[0046] 한 구현예에서, dsRNA는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예를 들어, 약0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0047] 예를 들어, dsRNA는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0048] 다른 구현예에서, dsRNA는 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/mg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kb, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/mg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kb, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/mg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kb, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/mg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kb, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/mg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kb, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0049] 예를 들어, 대상체에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.5, 0.6, 0.7. 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8,

7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0050] 예를 들어, 리간드에 컨쥬게이트된 dsRNA는 대상체에게 주 1회 또는 월 2회 투여될 수 있다.

[0051] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 한 구현예에서, 본 발명은 세포에서 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기 위한 유효량의 이중 가닥 RNAi 작용제와 세포를 접촉시킴으로써 세포에서 Serpinc1의 발현을 억제하는 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 RNAi 작용제 및 이용을 위한 지침, 및 임의로, RNAi 작용제를 대상체에게 투여하기 위한 수단을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1은 혈액 응집 캐스케이드의 개략도이다.

도 2a 및 도 2b는 표기된 iRNA의 단일의 투여 후에 Hep3B 세포에서의 Serpinc1 발현의 억제를 보여주는 그래프이다.

도 3a 및 도 3b는 AD-50509 또는 AD-1955의 LNP 제형의 표기된 바와 같은 단일의 투여 후의 CD-1 마우스에서의 Serpinc1 mRNA(a) 및 단백질(b) 발현의 억제를 보여주는 그래프이다.

도 4a 및 도 4b는 AD-50509 또는 AD-1955의 LNP 제형의 단일의 1 mg/kg 투여 후의 CD-1 마우스에서의 Serpinc1 mRNA(a) 및 단백질(b) 발현의 억제 기간을 보여주는 그래프이다. 도 4c는 AD-50509 또는 AD-1955의 LNP 제형의 단일의 1 mg/kg 투여 후의 CD1 마우스에서의 Serpinc1 활성 및 Serpinc1 단백질 발현의 억제를 보여주는 그래프이다.

도 5는 GalNAc에 컨쥬게이트된 표기된 iRNA의 단일의 10 mg/kg 투여 후의 Serpinc1 mRNA 및 단백질 수준의 낙-다운(knock-down) 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 6은 GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-54944의 단일의 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg 및 75 mg/kg 투여, 및 5×5 mg/kg의 반복 투여 후의 C57BL/6 마우스에서의 Serpinc1 단백질 발현의 억제를 보여주는 그래프이다.

도 7a 및 도 7b는 GalNAc 컨쥬게이트된 AD-54944의 C57BL/6 마우스에서의 Serpinc1 단백질 발현의 억제 기간에 대한 반복-투여의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 8 및 도 9는 GalNAc 컨쥬게이트된 AD-54944가 투여된 C57BL/6 마우스에서의 Serpinc1 단백질 발현의 침묵화(silencing) 기간에 대한 표기된 분할-투여 요법의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 10a 및 도 10b는 표기된 GalNAc에 컨쥬게이트된 iRNA의 단일의 10 mg/kg(a) 또는 3 mg/kg(b) 투여 후의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 11은 표기된 GalNAc에 컨쥬게이트된 iRNA의 단일의 10 mg/kg 또는 3 mg/kg 투여 후의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 12는 표기된 GalNAc에 컨쥬게이트된 iRNA의 단일의 10 mg/kg 또는 3 mg/kg 투여 후의 Serpinc1 활성의 낙-다운 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 13은 AD-57213의 단일의 투여에 대한 투여 영향 반응을 보여주는 그래프이다.

도 14는 A형 혈우병 마우스에서 단일의 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg의 투여 후에, AD-57213을 사용한 Serpinc1의 침묵화 기간을 보여주는 그래프이다.

도 15는 AD-57213의 단일의 30 mg/kg, 10 mg/kg, 3 mg/kg, 1 mg/kg 및 0.3 mg/kg 투여 후에 C57BL/6 마우스에서의 Serpinc1 mRNA 발현의 억제를 보여주는 그래프이다.

도 16a 내지 도 16c는 표기된 바와 같은 단일의 투여 후의 AD-57213(a), AD-57205(b) 및 AD-57214(c)를 사용한 Serpinc1의 침묵화 기간을 보여주는 그래프이다.

도 17 내지 도 19는 GalNAc 컨쥬게이트된 AD-57213이 투여된 C57BL/6 마우스에서의 Serpinc1 단백질 발현의 침

묵화 기간에 대한 표기된 분할-투여 요법의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 20은 비인간 영장류에서의 Serpinc1 단백질 발현의 기간에 대한 표기된 화합물의 단일 투여 스크린의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 21은 비인간 영장류에서의 Serpinc1 단백질 발현의 기간에 대한 GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-57213의 단일 투여 스크린의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 22는 비인간 영장류에서의 Serpinc1 단백질 발현의 기간에 대한 표기된 화합물의 단일 투여 스크린의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 23은 비인간 영장류에서의 혈청 항트롬빈(Serpinc1) 수준에 대한 화합물 AD-57213의 단일 투여의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 24a 내지 도 24d는 비인간 영장류에서의 혈청 항트롬빈(Serpinc1) 수준과 피크 혈장 트롬빈 수준의 배수 변화 간의 관계에 대한 a) 1 mg/kg, b) 3 mg/kg, c) 10 mg/kg 및 d) 30 mg/kg의 화합물 AD-57213의 단일의 투여의 영향을 보여주는 그래프이다. 피크 트롬빈의 배수 변화는 이차 y-축(회색)에 도시되어 있으며, 항트롬빈 상대 수준은 일차 y-축(흑색)에 도시되어 있다.

도 25는 상대 항트롬빈(Serpinc1) 침묵화의 함수로서 피크 트롬빈의 배수 변화 증가로서 AD-57213의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 26a 및 도 26b는 비인간 영장류에서 혈청 항트롬빈 수준에 대한 Serpinc1 siRNA의 다중-용량 투여(0.5 mg/kg qw, 1 mg/kg q2w, 1.5 mg/kg qw, 3 mg/kg q2w)의 영향을 보여주는 그래프이다. 데이터점은 그룹 평균을 나타내고, 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다(N=3). (qw = 주마다; q2w = 격주마다).

도 27a 및 도 27b는 비인간 영장류에서의 Serpinc1 침묵화의 누적 영향을 보여주는 그래프이다.

도 28a는 미세혈관 레이저 손상(microvessel laser injury) 후의 혈소판 축적에 대한 Serpinc1 침묵화의 영향을 보여주는 그래프이다. 그래프는 모든 가해진 손상으로부터의 중간 값을 보여준다.

도 28b는 미세혈관 레이저 손상 후의 피브린 영역에 대한 Serpinc1 침묵화의 영향을 보여주는 그래프이다. 그래프는 모든 가해진 손상으로부터의 중간 값을 보여준다.

도 29는 지질 핵산 입자에서 제형화된 화합물 AD-57213의 투여 후의 Serpinc1의 침묵화의 기간을 보여주는 그래프이다.

도 30a는 호모 사피엔스(Homo sapiens) 세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 C(항트롬빈), 구성원 1(SERPINC1)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 1)을 보여주며; 도 30b는 마카카 물라타(Macaca mulatta) 세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 C(항트롬빈), 구성원 1(SERPINC1)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 2)을 보여주고; 도 30c는 무스 무스쿨루스(Mus musculus) 세린(또는 시스테인) 펩티다제 억제제, 계통군 C(항트롬빈), 구성원 1(Serpinc1)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 3)을 보여주며; 도 30d는 라투스 노르베지쿠스(Rattus norvegicus) 세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 C(항트롬빈), 구성원 1(Serpinc1)의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 4)을 보여주고; 도 30e는 SEQ ID NO: 1의 역 상보물(SEQ ID NO: 5)을 보여주며; 도 30f는 SEQ ID NO: 2의 역 상보물(SEQ ID NO: 6)을 보여주고; 도 30g는 SEQ ID NO: 3의 역 상보물(SEQ ID NO: 7)을 보여주며; 도 30h는 SEQ ID NO: 4의 역 상보물(SEQ ID NO: 8)을 보여주고; 도 30i는 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드, RFGF의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 9); 예시적인 RFGF 유사체의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 10); HIV Tat 단백질의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 11); 드로소필라 안테나페디아(Drosophila Antennapedia) 단백질의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 12); 및 예시적인 펩티드-기반의 절단가능한 연결기(Peptide-based Cleavable Linking Group)의 아미노산 서열을 보여준다.

도 31a 및 도 31b는 항트롬빈 감소가 시험관 내에서 인자 IX-고갈된 인간 혈장에서 트롬빈 생성을 증가시키는 것을 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] **상세한 설명**

[0054] 본 발명은 Serpinc1 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 초래하는 iRNA 조성물을 제공한다. Serpinc1 유전자는 세포, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 인간 내의 세포 내에 존재할 수 있다. 또한, 본 발명은 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하고/거나 Serpinc1 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 효과를

얻을 장애, 예를 들어, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체를 치료하기 위한, 본 발명의 iRNA 조성물의 이용 방법을 제공한다. 본 발명은 Serpinc1 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 효과를 얻을 장애, 예를 들어, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상, 예를 들어, 출혈의 예방 방법을 더 제공한다.

[0055] 본 발명의 iRNA는 약 30개 이하의 뉴클레오티드 길이, 예를 들어, 15 내지 30, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24,20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드 길이인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함하며, 이 영역은 Serpinc1 유전자의 mRNA 전사물 중 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다. 이들 iRNA의 이용은 포유동물에서 Serpinc1 유전자의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하게 한다. 특히, 매우 낮은 용량의 Serpinc1 iRNA는 RNA 간섭(RNAi)을 특이적으로, 그리고 효율적으로 매개하여, Serpinc1 유전자의 발현의 상당한 억제를 야기할 수 있다. 본 발명자들은 Serpinc1을 표적으로 하는 iRNA가 시험관내에서, 그리고 생체내에서 RNAi를 매개하여, Serpinc1 유전자의 발현의 상당한 억제를 야기할 수 있음을 입증하였다. 따라서, 이들 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 Serpinc1 단백질의 수준 및/또는 활성의 감소에 의해 효과를 얻을 대상체, 예를 들어, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체를 치료하는데 유용하다.

[0056] 하기의 상세한 설명에는 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물의 제조 및 이용 방법, 및 이러한 유전자의 발현의 억제 및/또는 감소로 효과를 얻을 질병 및 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 조성물, 용도 및 방법이 개시되어 있다.

[0057] **I. 정의**

[0058] 본 발명을 보다 용이하게 이해할 수 있도록, 소정의 용어가 먼저 정의된다. 또한, 파라미터의 값 또는 값의 범위가 언급될 때는 언제나, 언급된 값의 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도되는 것을 주목해야 한다.

[0059] 관사("a" 및 "an")는 관사의 문법상 대상이 1개 또는 1개 초과(즉, 적어도 1개)인 것을 의미하기 위해 본원에 사용된다. 예로서, "하나의 요소"는 하나의 요소 또는 1개 초과의 요소, 예를 들어, 복수의 요소를 의미한다.

[0060] 용어 "포함하는"은 어구 "포함하나 그에 한정되지 않는"을 의미하는 것으로 본원에 사용되며, 이와 상호교환가능하게 사용된다.

[0061] 용어 "또는"은 문맥에서 명백하게 다르게 나타내지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 본원에 사용되며, 이와 상호교환가능하게 사용된다.

[0062] 본원에 사용되는 "Serpinc1"은 세포에서 발현되는 특정 폴리펩티드를 말한다. 또한, Serpinc1은 세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 C(항트롬빈), 구성원 1; 항트롬빈 III; AT3; 항트롬빈; 및 헤파린 보조인자 1로도 알려져 있다. 인간 Serpinc1 mRNA 전사물의 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:254588059(NM_000488; SEQ ID NO: 1)에서 찾을 수 있다. 레수스(rhesus) Serpinc1 mRNA의 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:157167169(NM_001104583; SEQ ID NO: 2)에서 찾을 수 있다. 마우스 Serpinc1 mRNA의 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:237874216(NM_080844; SEQ ID NO: 3)에서 찾을 수 있다. 랫트(rat) Serpinc1 mRNA의 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:58865629(NM_001012027; SEQ ID NO: 4)에서 찾을 수 있다.

[0063] 또한, 본원에 사용되는 용어 "Serpinc1"은 Serpinc1 유전자의 자연 발생 DNA 서열 변이, 예를 들어, Serpinc1 유전자 내의 단일 뉴클레오티드 다형성에 의해 세포에서 발현되는 특정 폴리펩티드를 말한다. Serpinc1 유전자 내의 수많은 SNP가 확인되었으며, 예를 들어, NCBI dbSNP(예를 들어, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp 참조)에서 찾을 수 있다. Serpinc1 유전자 내의 SNP의 비제한적인 예는 NCBI dbSNP 수탁 번호 rs677; rs5877; rs5878; rs5879; rs941988; rs941989; rs1799876; rs19637711; rs2008946; 및 rs2227586에서 찾을 수 있다.

[0064] 본원에 사용되는 "표적 서열"은 일차 전사 산물의 RNA 가공(processing)의 산물인 mRNA를 포함하는, Serpinc1 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 연속 부분을 말한다. 한 구현예에서, 서열의 표적 부분은 Serpinc1 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 그 부분에서 또는 그 근처

에서, 적어도 iRNA-유도 절단을 위한 기질로서 소용되기에 충분히 길 것이다.

[0065] 표적 서열은 약 9 내지 36개 뉴클레오티드 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 약 15 내지 30개 뉴클레오티드, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24,20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 상기 언급된 범위 및 길이에 대한 중간의 범위 및 길이도 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0066] 본원에 사용되는 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오티드 명명법을 사용하여 언급된 서열로 기술되는 뉴클레오티드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 말한다.

[0067] 각각의 "G", "C", "A", "T" 및 "U"는 일반적으로 각각 염기로서 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 포함하는 뉴클레오티드를 나타낸다. 그러나 "리보뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드"라는 용어가 하기에서 더 상세히 다루어질 변형 뉴클레오티드 또는 대용 대체 모이어티(moiety)도 또한 나타낼 수 있다는 것이 이해될 것이다(예를 들어, 표 2 참조). 당업자는 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 이러한 대체 모이어티를 갖는 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 염기쌍 형성 특성을 실질적으로 변경하지 않으면서 다른 부분으로 대체될 수 있다는 것을 잘 인지하고 있다. 비제한적으로 예를 들어, 그의 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오티드는 아데닌, 시토신 또는 우라실을 포함하는 뉴클레오티드와 염기쌍을 형성할 수 있다. 따라서, 본 발명에서 특성화된 dsRNA의 뉴클레오티드 서열에서 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 포함하는 뉴클레오티드는 예를 들어 이노신을 포함하는 뉴클레오티드에 의해 대체될 수 있다. 다른 예에서, 올리고뉴클레오티드 내의 어디든 아데닌 및 시토신은 각각 구아닌 및 우라실로 대체되어, 표적 mRNA와 G-U 동요(Wobble) 염기쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 포함하는 서열은 본 발명에 특성화된 조성물 및 방법에 적절하다.

[0068] 본원에 상호교환가능하게 사용되는 용어 "iRNA", "RNAi 작용제", "iRNA 작용제", "RNA 간섭 작용제"는 그 용어가 본원에 정의된 바와 같은 RNA를 함유하며, RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통한 RNA 전사물의 표적화된 절단을 매개하는 작용제를 말한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 공지된 과정을 통하여 mRNA의 서열-특이적 분해를 유도한다. iRNA는 세포, 예를 들어, 포유동물 대상체와 같은 대상체 내의 세포에서의 Serpinc1의 발현을 조절, 예를 들어, 억제한다.

[0069] 한 구현예에서, 본 발명의 RNAi 작용제는 표적 RNA 서열, 예를 들어, Serpinc1 표적 mRNA 서열과 상호작용하여, 표적 RNA의 절단을 유도하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 의해 제한하고자 하지 않고, 세포로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 Dicer로 공지되어 있는 III형 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해되는 것으로 여겨진다(문헌[Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485]). Dicer, 리보뉴클레아제-III-유사 효소는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 갖는 19 내지 23개 염기쌍의 짧은 간섭 RNA로 처리한다(문헌[Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363]). 그 다음, siRNA는 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)로 통합되고, 여기서, 하나 이상의 헬리카제(helicase)는 siRNA 듀플렉스를 풀어 내고, 상보적 안티센스 가닥이 표적을 인지하게 한다(문헌[Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 적절한 표적 mRNA로의 결합 시에, 표적을 분해하여, 침묵화를 유도한다(문헌[Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188]). 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에 생성되며, RISC 복합체의 형성을 조장하여, 표적 유전자, 즉, Serpinc1 유전자의 침묵화를 초래하는 단일 가닥의 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, 용어 "siRNA"는 또한, 상술된 바와 같은 RNAi를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0070] 다른 구현예에서, RNAi 작용제는 세포 또는 유기체로 도입되어, 표적 mRNA를 억제하는 단일-가닥 siRNA일 수 있다. 단일-가닥 siRNA는 일반적으로 15 내지 30개 뉴클레오티드이며, 화학적으로 변형된다. 단일-가닥 siRNA의 설계 및 시험은 미국 특허 번호 8,101,348호 및 문헌[Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894]에 기재되어 있으며, 그의 각각의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 기재된 안티센스 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나는 본원에 기재된 바와 같은 단일-가닥 siRNA로서 사용되거나, 문헌[Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894]에 기재된 방법에 의해 화학적으로 변형될 수 있다.

[0071] 다른 양태에서, 작용제는 안티센스 억제 메카니즘을 통하여 표적을 억제하는 단일-가닥 안티센스 RNA 분자이다.

단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 대하여 상보적이다. 안티센스 RNA는 mRNA에 대한 염기쌍 형성 및 물리적인 번역 기구의 방해에 의해 화학양론적 방식으로 번역을 억제할 수 있으며, 문헌[Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355]을 참조한다. 대안적으로, 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표적으로의 혼성화, 및 RNaseH 절단 사건을 통한 표적의 절단에 의해 표적 mRNA를 억제한다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 약 15 내지 약 30개 뉴클레오티드 길이일 수 있으며, 표적 서열에 상보적인 서열을 갖는다. 예를 들어, 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에서 안티센스 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 약 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속 뉴클레오티드인 서열을 포함할 수 있다.

[0072] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물, 용도 및 방법에 사용하기 위한 "iRNA"는 이중-가닥 RNA이며, 본원에 "이중-가닥 RNAi 작용제", "이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자", "dsRNA 작용제" 또는 "dsRNA"로 지칭된다. 용어 "dsRNA"는 표적 RNA, 즉, Serpinc1 유전자에 대하여 "센스" 및 "안티센스" 배향을 갖는 것으로 언급되는 2개의 역평행이며, 실질적으로 상보성인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는 리보핵산 분자의 복합체를 말한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 이중-가닥 RNA(dsRNA)는 본원에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 전사후 유전자-침묵화 메카니즘을 통하여 표적 RNA, 예를 들어, mRNA의 분해를 촉발시킨다.

[0073] 듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통하여 요망되는 표적 RNA의 특이적 분해를 허용하는 임의의 길이의 것일 수 있으며, 약 9 내지 36개 염기쌍 길이의 범위, 예를 들어, 약 15 내지 30개 염기쌍 길이, 예를 들어, 약 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 및 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36개 염기쌍 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23 또는 21 내지 22개 염기쌍 길이일 수 있다. 상기 언급된 범위 및 길이에 대한 중간의 범위 및 길이도 또한 본 발명의 일부인 것으로 여겨진다.

[0074] 듀플렉스 구조를 형성하는 두 가닥은 하나의 보다 더 큰 RNA 분자의 상이한 부분일 수 있거나, 그들은 개별 RNA 분자일 수 있다. 두 가닥이 하나의 더 큰 분자의 일부이고 이에 따라 한 가닥의 3'-말단과 다른 가닥의 5'-말단 간의 뉴클레오티드의 비단절(uninterrupted) 사슬에 의해 결합되어 듀플렉스 구조를 형성하여, 연결 RNA 사슬은 "헤어핀 루프"로 지칭된다. 헤어핀 루프는 쌍을 형성하지 않은 적어도 하나의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 쌍을 형성하지 않은 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 20개, 적어도 23개 또는 그 이상의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0075] dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 개별 RNA 분자에 포함되는 경우, 그들 분자는 공유 결합될 필요는 없지만, 공유 결합될 수 있다. 두 가닥이 한 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 간의 뉴클레오티드의 비단절 사슬 이외의 수단에 의해 공유 결합되어, 듀플렉스 구조를 형성하는 경우, 그 연결 구조는 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥은 동일하거나 상이한 수의 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 최대 염기쌍 개수는 dsRNA의 가장 짧은 가닥 내 뉴클레오티드에서 듀플렉스에 존재하는 임의의 오버행을 제한 개수이다. RNAi는 듀플렉스 구조에 더하여, 하나 이상의 뉴클레오티드 오버행을 포함할 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 용어 "뉴클레오티드 오버행"은 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 듀플렉스 구조로부터 돌출하는 적어도 하나의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들어, dsRNA의 한 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 넘어서서 연장되는 경우 또는 반대의 경우에, 뉴클레오티드 오버행이 존재한다. dsRNA는 적어도 하나의 뉴클레오티드의 오버행을 포함할 수 있으며; 대안적으로 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오티드, 적어도 3개의 뉴클레오티드, 적어도 4개의 뉴클레오티드, 적어도 5개 또는 그 이상의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 오버행은 데옥시뉴클레오티드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오티드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 그들의 임의의 조합에 존재할 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오티드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥 중 어느 하나의 5'-말단, 3'-말단 또는 둘 모두의 말단에 존재할 수 있다.

[0077] 한 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 및/또는 5'-말단에서 1 내지 10개 뉴클레오티드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드의 오버행을 갖는다. 한 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은

3'-말단 및/또는 5'-말단에서 1 내지 10개 뉴클레오티드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드의 오버행을 갖는다. 다른 구현예에서, 오버행 내의 하나 이상의 뉴클레오티드는 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다.

[0078] dsRNA를 참조로 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "블런트(blunt)" 또는 "블런트 말단"은 주어진 dsRNA의 말단에 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체가 존재하지 않음, 즉 뉴클레오티드 오버행이 존재하지 않음을 의미한다. dsRNA의 하나 또는 둘 모두의 말단은 블런트일 수 있다. dsRNA의 둘 모두의 말단이 블런트인 경우, dsRNA는 블런트 말단인 것으로 일컬어진다. 명확히 하기 위해, "블런트 말단" dsRNA는 둘 모두의 말단에서 블런트인, 즉, 분자의 어느 하나의 말단에 뉴클레오티드 오버행이 존재하지 않는 dsRNA이다. 가장 흔하게는, 이러한 분자는 그의 전체 길이에 걸쳐 이중-가닥일 것이다.

[0079] 용어 "안티센스 가닥" 또는 "가이드(guide) 가닥"은 표적 서열, 예를 들어, Serpinc1 mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 가닥을 말한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "상보성 영역"은 서열, 예를 들어, 표적 서열, 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 Serpinc1 뉴클레오티드 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 말한다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지 않은 경우, 미스매치(mismatch)가 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일반적으로, 대부분의 허용되는 미스매치는 iRNA의 5'- 및/또는 3'-말단의 말단 영역, 예를 들어, 5, 4, 3 또는 2개 뉴클레오티드 내에 존재한다.

[0080] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "센스 가닥" 또는 "패신저(passenger) 가닥"은 그 용어가 본원에 정의된 바와 같은 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 말한다.

[0081] 본원에 사용되며 달리 나타내지 않는 한, 용어 "상보적인"은 제2 뉴클레오티드 서열에 대해 제1 뉴클레오티드 서열을 설명하기 위해 사용되는 경우에, 당업자가 이해하는 바와 같이, 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드가 특정 조건 하에서 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 말한다. 이러한 조건은, 예를 들어 엄격한 조건일 수 있으며, 여기서, 엄격한 조건은 다음을 포함할 수 있다: 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA로 50℃ 또는 70℃에서 12 내지 16시간 처리 후 세척(예를 들어, 문헌["Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *et al.* (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press"] 참조). 유기체 내에서 겪을 수 있는 생리학적으로 적절한 조건과 같은 다른 조건도 적용할 수 있다. 당업자는 혼성화된 뉴클레오티드의 궁극적인 응용에 따라 두 서열의 상보성 시험에 가장 적절한 조건 세트를 결정할 수 있을 것이다.

[0082] iRNA 내의, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA 내의 상보성 서열은 하나의 또는 둘 모두의 뉴클레오티드 서열의 전장에 걸쳐 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드에 대한 염기쌍 형성을 포함한다. 이러한 서열은 본원에서 서로에 대해 "완전 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본원에서 제2 서열에 대해 "실질적으로 상보적인" 것으로 지칭되는 경우, 두 서열은 완전히 상보적일 수도 있고, 또는 그들은 최대 30개의 염기쌍의 듀플렉스에 대하여, 혼성화 시에 1개 이상의, 그러나 일반적으로는 5, 4, 3 또는 2개 이하의 미스매치 염기쌍을 형성하면서 그들의 궁극적 응용에 가장 적절한 조건 하에서 혼성화하는 능력, 예를 들어, RISC 복합체를 통한 유전자 발현의 억제를 보유할 수 있다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오티드가 혼성화 시에 1개 이상의 단일 사슬 오버행을 형성하도록 고안되는 경우, 이러한 오버행은 상보성 결정에 관해 미스매치로 간주되어서는 안된다. 예를 들어, 21개 뉴클레오티드 길이인 하나의 올리고뉴클레오티드 및 23개 뉴클레오티드 길이인 또 다른 올리고뉴클레오티드를 포함하는 dsRNA에서, 더 긴 올리고뉴클레오티드가 더 짧은 올리고뉴클레오티드에 대해 완전히 상보적인 21개 뉴클레오티드 서열을 포함하는 경우, 본원에 기재된 목적을 위해 여전히 "완전히 상보적인" 것으로 부를 수 있다.

[0083] 본원에 사용되는 "상보적인" 서열은 또한 그들의 혼성화 능력에 대한 상기 요건이 충족되는 한, 비-왓슨-크릭(Watson-Crick)형 염기쌍 및/또는 비자연 및 변형 뉴클레오티드로 형성되는 염기쌍을 포함하거나 또는 전체가 이것으로 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭형 염기쌍에는 비제한적으로 G:U 유동 또는 후그스테인(Hoogstein) 염기쌍 형성이 포함된다.

[0084] 본원에서 용어 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"은 그들이 사용되는 문맥에서 이해되는 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 iRNA 작용제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭에 대해 사용할 수 있다.

[0085] 본원에서 사용되는 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적인" 폴리뉴클레오티드는 대상 mRNA(예

를 들어, Serpinc1을 인코딩하는 mRNA)의 연속 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오티드를 말한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 서열이 Serpinc1을 인코딩하는 mRNA의 비-단절 부분에 실질적으로 상보적이라면, Serpinc1 mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.

[0086] 일반적으로, 각 가닥의 대다수의 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드이나, 본원에 상세히 기재되는 바와 같이, 각각의 또는 둘 모두의 가닥은 또한 하나 이상의 비-리보뉴클레오티드, 예를 들어, 데옥시리보뉴클레오티드 및/또는 변형 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또한, "iRNA"는 화학적 변형이 있는 리보뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 본원에 개시되거나 당업계에 공지되어 있는 모든 유형의 변형을 포함할 수 있다. iRNA 분자에 사용되는 바와 같은 임의의 이러한 변형은 이러한 설명 및 특허청구범위의 목적을 위해 "iRNA"에 포함된다.

[0087] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "억제하는"은 "감소시키는", "침묵시키는", "하향조절하는", "저해하는" 및 기타 유사 용어와 상호교환가능하게 사용되며, 임의의 수준의 억제를 포함한다.

[0088] 본원에 사용되는 바와 같은 어구 "Serpinc1의 발현의 억제"는 임의의 Serpinc1 유전자(예를 들어, 마우스 Serpinc1 유전자, 랫트 Serpinc1 유전자, 원숭이 Serpinc1 유전자 또는 인간 Serpinc1 유전자), 및 Serpinc1 단백질을 인코딩하는 Serpinc1 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현의 억제를 포함한다.

[0089] "Serpinc1 유전자의 발현의 억제"는 Serpinc1 유전자의 임의의 수준의 억제, 예를 들어, Serpinc1 유전자의 발현의 적어도 부분적인 억제, 예를 들어, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%까지의 억제를 포함한다.

[0090] Serpinc1 유전자의 발현은 Serpinc1 유전자 발현과 관련된 임의의 변수의 수준, 예를 들어, Serpinc1 mRNA 수준, Serpinc1 단백질 수준 또는 예를 들어, 트롬빈 생성능의 척도로서의 트롬빈:항트롬빈 복합체 수준, 출혈 시간, 프로트롬빈 시간(PT), 혈소판 계수 및/또는 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)에 기초하여 평가될 수 있다. 억제는 대조군 수준에 비한 이들 변수 중 하나 이상의 절대 또는 상대 수준의 감소에 의해 평가될 수 있다. 대조군 수준은 당업계에 사용되는 임의의 유형의 대조군 수준, 예를 들어, 사전-투여 기준선 수준, 또는 처리되지 않거나 대조군(예를 들어, 단독의 완충제 대조군 또는 불활성 작용제 대조군)으로 처리된 유사한 대상체, 세포 또는 샘플로부터 결정된 수준일 수 있다.

[0091] 한 구현예에서, Serpinc1 유전자의 발현의 적어도 부분적 저해는 Serpinc1 유전자가 전사되며, 제1 세포 또는 세포의 그룹과 실질적으로 동일하지만, 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포의 그룹(대조군 세포)에 비하여, Serpinc1 유전자의 발현이 억제되도록 처리된 제1 세포 또는 세포의 그룹으로부터 분리되거나 그에서 검출될 수 있는 Serpinc1 mRNA의 양의 감소에 의해 평가된다. 억제의 정도는 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0092] $$\frac{(\text{대조군 세포에서의 mRNA}) - (\text{처리된 세포에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포에서의 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0093] 본원에 사용되는 바와 같은 어구, dsRNA와 같은 "RNAi 작용제와 세포를 접촉시키는"은 임의의 가능한 수단에 의해 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 세포를 RNAi 작용제와 접촉시키는 것은 시험관내에서 세포를 iRNA와 접촉시키는 것, 또는 생체내에서 세포를 iRNA와 접촉시키는 것을 포함한다. 접촉은 직접적으로 또는 간접적으로 행해질 수 있다. 따라서, 예를 들어, RNAi 작용제는 개별적인 수행 방법에 의해 세포와 물리적으로 접촉하게 될 수 있고, 또는 대안적으로, RNAi 작용제는 그것이 결과적으로 세포와 접촉하게 허용하거나, 그와 접촉하게 할 상황에 놓일 수 있다.

[0094] 시험관내에서의 세포의 접촉은 예를 들어, 세포를 RNAi 작용제와 인큐베이션시킴으로써 행해질 수 있다. 생체내에서의 세포의 접촉은 예를 들어, 세포가 위치한 조직으로 또는 그 근처로의 RNAi 작용제의 주입에 의해, 또는 작용제가 이후에 접촉될 세포가 위치하는 조직에 도달하도록, 기타 영역, 예를 들어, 혈류 또는 피하 공간으로의 RNAi 작용제의 주입에 의해 행해질 수 있다. 예를 들어, RNAi 작용제는 리간드, 예를 들어, RNAi 작용제를 대상 위치, 예를 들어, 간으로 지향시키는 GalNAc3를 함유하고/거나 그에 커플링될 수 있다. 시험관내 및 생체내 접촉 방법의 병용도 또한 가능하다. 예를 들어, 세포는 또한 시험관내에서 RNAi 작용제와 접촉되고, 이후에 대상체 내로 이식될 수 있다.

[0095] 한 구현예에서, 세포와 iRNA의 접촉은 세포로의 흡수(uptake 또는 absorption)를 용이하게 하거나 초래함에 의

한 "iRNA의 세포 내로의 전달" 또는 "도입"을 포함한다. iRNA의 흡수는 비보조 확산 또는 능동 세포 과정을 통해, 또는 보조제 또는 보조 장치에 의해 발생할 수 있다. iRNA의 세포로의 도입은 시험관내 및/또는 생체내에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 생체내 도입을 위하여, iRNA는 조직 부위 내로 주입되거나 전신 투여될 수 있다. 생체내 전달은 또한 베타-글루칸 전달 시스템, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,032,401호 및 5,607,677호, 및 미국 특허 공개 번호 2005/0281781호에 기재된 것들에 의해 행해질 수 있으며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. 세포 내로의 시험관내 도입은 당업계에 공지되어 있는 방법, 예를 들어, 전기천공(electroporation) 및 리포펙션(lipofection)을 포함한다. 추가의 방법은 본원에서 하기에 기재되고/거나 당업계에 공지되어 있다.

[0096] 용어 "지질 나노입자" 또는 "LNP"는 약학적 활성 분자, 예를 들어, 핵산 분자, 예를 들어, iRNA 또는 iRNA가 전사되는 플라스미드를 피막화하는 지질층을 포함하는 소낭(vesicle)이다. LNP는 예를 들어, 미국 특허 번호 6,858,225호, 6,815,432호, 8,158,601호 및 8,058,069호에 기재되며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0097] 용어 "SNALP"는 안정한 핵산-지질 입자를 말한다. SNALP는 iRNA 또는 iRNA가 전사되는 플라스미드와 같은 핵산을 포함하는 감소된 수성 내부를 코팅하는 지질의 소낭이다. SNALP는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 20060240093호, 20070135372호 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO2009082817호에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. "SNALP" 제형의 예는 하기에 기재되어 있다.

[0098] 본원에 사용되는 바와 같이, "대상체"는 동물, 예를 들어, 영장류(예를 들어, 인간, 비인간 영장류, 예를 들어, 원숭이 및 침팬지), 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 낙타, 라마, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니피그(guinea pig), 고양이, 개, 랫트, 마우스, 말 및 고래) 또는 조류(예를 들어, 오리 또는 거위)를 포함하는 포유동물이다. 한 구현예에서, 대상체는 인간, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 질병, 장애 또는 질환을 위해 치료 중이거나 이에 대해 평가된 인간; Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 질병, 장애 또는 질환의 위험이 있는 인간; Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 질병, 장애 또는 질환이 있는 인간; 및/또는 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 질병, 장애 또는 질환에 대하여 치료 중인 인간이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 비제한적으로 검출가능한지 검출가능하지 않은지 불문하고, 하나 이상의 증상의 경감 또는 개선, 출혈 정도의 감소, 안정화된(즉, 악화되지 않은) 출혈 상태, 출혈의 개선 또는 일시적 완화(palliation)를 포함하는 유익한 또는 요망되는 결과를 말한다. 또한, "치료"는 치료의 부재 하의 예상되는 생존에 비하여 연장된 생존을 의미할 수 있다.

[0099] 질병 마커 또는 증상에 관하여 "보다 낮은"은 이러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 그 이상일 수 있으며, 바람직하게는 이러한 장애가 없는 개체에 대한 정상의 범위 내와 같이 허용되는 수준으로 감소된다.

[0100] 본원에 사용되는 바와 같이, Sertpinc1 유전자의 발현의 감소로부터 효과를 얻을 질병, 장애 또는 질환에 관하여 사용되는 경우, "예방" 또는 "예방하는"은 대상체에서의 이러한 질병, 장애 또는 질환과 관련된 증상, 예를 들어, 출혈과 같은 증상이 발생할 가능성의 감소를 말한다. 예를 들어, 출혈에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는 개체에서 출혈이 발생하지 못하거나, 또는 동일한 위험 인자를 갖고, 본원에 기재된 바와 같은 치료를 제공받지 않는 개체군에 비하여 더 낮은 중증도로 출혈이 발생하는 경우, 출혈 발생 가능성이 감소된다. 질병, 장애 또는 질환의 발생 실패, 또는 이러한 질병, 장애 또는 질환과 관련된 증상의 발생의 감소(예를 들어, 그 질병 또는 장애에 대하여 임상적으로 허용되는 척도에 대해 적어도 약 10%), 또는 지연된(예를 들어, 수일, 수주, 수개월 또는 수년) 증상의 표시는 효과적인 예방으로 여겨진다.

[0101] 본원에 사용되는 용어 "출혈성 장애"는 불충분한 혈액 응고 및/또는 과도한 출혈을 야기하는 질병 또는 장애이다. 출혈성 장애는 유전 장애, 예를 들어, 혈우병 또는 폰빌레브란트병(von Willebrand's disease) 또는 예를 들어, 파종성 혈관내 응집, 임신-관련 자간증, 비타민 K 결핍증, 자가면역 장애, 염증성 장 질병, 궤양성 대장염, 피부 장애(예를 들어, 건선, 천포창), 호흡 질병(예를 들어, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질병), 알러지 약물 반응, 예를 들어, 약제, 예를 들어, 아스피린, 헤파린 및 와파린의 결과, 당뇨병, 급성 B형 간염 감염, 급성 C형 간염 감염, 악성 또는 고형 종양(예를 들어, 전립선, 폐, 결장, 췌장, 위, 담관, 두경부, 경부, 유방, 흑색종, 신장 및/또는 혈액 악성종양)과 관련된 후천적 장애일 수 있다. 한 구현예에서, 유전적 출혈성 장애는 혈우병, 예를 들어, A형, B형 또는 C형 혈우병이다. 한 구현예에서, 유전적 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체에는 대체 응집 요법에 대하여 억제제, 예를 들어, 동종항체 억제제가 발생되며, 본원에 "억제제 대상체"로 지칭된다. 한 구현예에서, 억제제 대상체는 A형 혈우병을 갖는다. 다른 구현예에서, 억제제 대상체는 B형 혈우병을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 억제제 대상체는 C형 혈우병을 갖는다.

[0102] 본원에 사용되는 바와 같은 "치료적 유효량"은 출혈성 장애 및 출혈을 갖는 대상체에게 투여되는 경우, (예를 들어, 존재하는 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 개선하거나, 유지함으로써) 질병의 치료를 야기하기에 충분한 RNAi 작용제의 양을 포함하는 것으로 의도된다. "치료적 유효량"은 RNAi 작용제, 작용제가 투여되는 방법, 질병 그의 중증도 및 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전자 구성, 선행 또는 동반 치료의 유형, 필요에 따라 치료할 대상체의 다른 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.

[0103] 본원에 사용되는 바와 같은 "예방적 유효량"은 출혈성 장애를 갖지만, 출혈 중이 아닌 대상체, 예를 들어, 출혈성 장애를 가지며 수술 예정인 대상체에게 투여되는 경우, 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상을 예방하거나 개선하기에 충분한 iRNA의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 질병의 개선은 질병의 전개를 늦추거나 이후에 발생하는 질병의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. "예방적 유효량"은 iRNA, 작용제가 투여되는 방법, 질병의 위험도 및 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전자 구성, 선행 또는 동반 치료의 유형, 필요에 따라, 치료할 환자의 다른 개별적 특징에 따라 달라질 수 있다.

[0104] "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"은 또한, 임의의 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비율로 일부 요망되는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 RNAi 작용제의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 iRNA는 이러한 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비율을 생성하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0105] 어구 "약학적으로 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 대상체 및 동물 대상체의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 언급하기 위해서 본원에서 사용된다.

[0106] 본원에 사용되는 바와 같은 어구 "약학적으로 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체의 부분으로부터 또다른 기관 또는 신체의 부분으로 운반하거나 수송하는데 관여하는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제(예컨대, 윤활제, 활석 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 물질 피막화 용매를 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과의 상용성의 의미에서 "허용되는" 것임이 분명하며, 치료할 대상체에게 유해하지 않다. 약학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예는 (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 피로겐-무함유 수; (17) 등장성 염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 (22) 증량제, 예를 들어, 폴리펩티드 및 아미노산; (23) 혈청 성분, 예를 들어, 혈청 알부민, HDL 및 LDL; 및 (22) 약제 제형에 사용되는 다른 무독성 상용성 물질을 포함한다.

[0107] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "샘플"은 대상체로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직의 집합물, 및 대상체 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직을 포함한다. 생물학적 유체의 예에는 혈액, 혈청 및 장액, 혈장, 뇌척수액, 안구 유체, 림프액, 소변, 타액 등이 포함된다. 조직 샘플은 조직, 기관 또는 국소화 영역 유래의 샘플을 포함할 수 있다. 예를 들어, 샘플은 특정 기관, 기관의 부분 또는 그들 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 샘플은 간으로부터 유래될 수 있다(예를 들어, 전체 간 또는 간의 특정 세그먼트 또는 간 내의 특정 유형의 세포, 예를 들어, 간세포). 일부 구현예에서, "대상체로부터 유래된 샘플"은 대상체로부터 빼낸 혈액 또는 혈장을 말한다.

[0108] **II. 본 발명의 iRNA**

[0109] Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는 iRNA가 본원에 기재된다. 한 구현예에서, iRNA 작용제는 세포, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 출혈성 장애, 예를 들어, 유전적 출혈성 장애를 갖는 인간 내의 세포에서 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 분자를 포함한다. dsRNA는 Serpinc1 유전자의 발현에서 형성되는 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 상보성 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 상보성 영역은 약 30개 이하의 뉴클레오티드 길이(예를 들어, 약 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19 또는 18개 이하의 뉴클레오티드 길이)이다. iRNA는 Serpinc1 유전자를 발현하는 세포와의 접촉시에, 예를 들어, PCR 또는 분지형 DNA(bDNA)-기반의 방법에 의해 또는 단백질-기반의 방법에 의해, 예를 들어, 웨스턴 블롯

팅(Western Blotting) 또는 유세포측정 기술을 사용하는 면역형광 분석에 의해 검정시 Serpinc1 유전자(예를 들어, 인간, 영장류, 비-영장류 또는 조류 Serpinc1 유전자)의 발현을 적어도 약 10% 억제한다.

[0110] dsRNA는, 상보적이며 혼성화되어, dsRNA가 사용될 조건 하에서 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 RNA 가닥을 포함한다. dsRNA의 한 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열에 실질적으로 상보적이며, 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 표적 서열은 Serpinc1 유전자의 발현 동안 형성되는 mRNA의 서열로부터 유래될 수 있다. 다른 가닥(센스 가닥)은 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함하여, 적절한 조건 하에서 조합되는 경우, 두 가닥이 혼성화하고 듀플렉스 구조를 형성하게 한다. 본원에서 다른 곳에 기재되고 당업계에 공지된 바와 같이, dsRNA의 상보성 서열은 또한 개별 올리고뉴클레오티드 상에 존재하는 것과 대조적으로 단일의 핵산 분자의 자가-상보성 영역으로서 포함될 수 있다.

[0111] 일반적으로, 듀플렉스 구조는 15 내지 30개 염기쌍 길이, 예를 들어, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24,20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23 또는 21 내지 22개 염기쌍 길이이다. 상기 언급된 범위 및 길이에 대한 중간의 범위 및 길이도 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0112] 유사하게, 표적 서열의 상보성 영역은 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이, 예를 들어, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23 또는 21 내지 22개 뉴클레오티드 길이이다. 상기 언급된 범위 및 길이의 중간의 범위 및 길이도 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0113] 일부 구현예에서, dsRNA는 약 15 내지 약 20개 뉴클레오티드 길이, 또는 약 25 내지 약 30개 뉴클레오티드 길이이다. 일반적으로, dsRNA는 Dicer 효소를 위한 기질로 삼기에 충분히 길다. 예를 들어, 약 21 내지 23개 뉴클레오티드 길이보다 더 긴 dsRNA가 Dicer를 위한 기질로 소용될 수 있음이 당업계에 널리 공지되어 있다. 또한, 당업자가 인식할 것처럼, 절단을 위해 표적화된 RNA의 영역은 흔하게는 보다 큰 RNA 분자, 종종 mRNA 분자의 부분일 것이다. 적절한 경우, mRNA 표적의 "부분"은 RNAi-유도 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)을 위한 기질이 되기에 충분한 길이의 mRNA 표적의 연속 서열이다.

[0114] 또한, 당업자는 듀플렉스 영역이 dsRNA의 일차 기능성 부분, 예를 들어, 약 9 내지 36개 염기쌍, 예를 들어, 약 10 내지 36, 11 내지 36, 12 내지 36, 13 내지 36, 14 내지 36, 15 내지 36, 9 내지 35, 10 내지 35, 11 내지 35, 12 내지 35, 13 내지 35, 14 내지 35, 15 내지 35, 9 내지 34, 10 내지 34, 11 내지 34, 12 내지 34, 13 내지 34, 14 내지 34, 15 내지 34, 9 내지 33, 10 내지 33, 11 내지 33, 12 내지 33, 13 내지 33, 14 내지 33, 15 내지 33, 9 내지 32, 10 내지 32, 11 내지 32, 12 내지 32, 13 내지 32, 14 내지 32, 15 내지 32, 9 내지 31, 10 내지 31, 11 내지 31, 12 내지 31, 13 내지 32, 14 내지 31, 15 내지 31, 15 내지 30, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23 또는 21 내지 22개 염기쌍의 듀플렉스 영역임을 인식할 것이다. 따라서, 한 구현예에서, 예를 들어, 15 내지 30개 염기쌍의 기능성 듀플렉스로 처리되고, 절단을 위해 요망되는 RNA를 표적으로 하는 한, 30개 초과의 염기쌍의 듀플렉스 영역을 갖는 RNA 분자 또는 RNA 분자의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 당업자는 한 구현예에서, miRNA가 dsRNA임을 인식할 것이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 자연 발생 miRNA가 아니다. 다른 구현예에서,

Serpinc1 발현을 표적으로 하는데 유용한 iRNA 작용제는 보다 큰 dsRNA의 절단에 의해 표적 세포에서 생성되지 않는다.

[0115] 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA는 하나 이상의 단일 가닥 뉴클레오티드 오버행, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 뉴클레오티드 오버행을 갖는 dsRNA는 그들의 블런트-말단 대응부에 비하여 예상치 않게 뛰어난 억제 특성을 가질 수 있다. 뉴클레오티드 오버행은 데옥시뉴클레오티드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오티드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 그들의 임의의 조합 상에 존재할 수 있다. 추가로, 오버행의 뉴클레오티드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥 중 어느 하나의 5'-말단, 3'-말단 또는 둘 모두의 말단에 존재할 수 있다.

[0116] dsRNA는 하기에 추가로 논의된 바와 같이, 예를 들어, Biosearch, Applied Biosystems, Inc로부터 상업적으로 입수가능한 자동화 DNA 합성기의 사용에 의해 당업계에 공지되어 있는 표준 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0117] 본 발명의 iRNA 화합물은 2-단계 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 먼저, 이중 가닥 RNA 분자의 개별 가닥을 따로 제조한다. 그 다음, 컴포넌트(component) 가닥을 어닐링시킨다. siRNA 화합물의 개별 가닥은 용액-상 또는 고체-상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조될 수 있다. 유기 합성은 비자연 또는 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 가닥이 용이하게 제조될 수 있는 이점을 제공한다. 본 발명의 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 용액-상 또는 고체-상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조될 수 있다.

[0118] 일 양태에서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 2개의 뉴클레오티드 서열, 센스 서열 및 안티-센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20, 및 21 중 어느 하나에 제공되는 서열의 그룹으로부터 선택되며, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 서열의 그룹으로부터 선택된다. 이러한 양태에서, 두 서열 중 하나는 두 서열의 다른 서열에 상보적이며, 서열 중 하나는 Serpinc1 유전자의 발현에서 생성되는 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 이러한 양태에서, dsRNA는 두 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이며, 여기서, 하나의 올리고뉴클레오티드는 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에서 센스 가닥으로 기재되며, 제2 올리고뉴클레오티드는 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에서 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기재된다. 한 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 개별 올리고뉴클레오티드에 포함된다. 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일의 올리고뉴클레오티드에 포함된다.

[0119] 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21에서 서열의 일부가 변형 및/또는 컨쥬게이트된 서열로서 기재되지만, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA가 변형되지 않고/거나 컨쥬게이트되지 않고/거나 본원에 기재된 것과 상이하게 변형되고/거나 컨쥬게이트된 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21에 기재된 서열 중 어느 하나를 포함할 수 있는 것이 이해될 것이다.

[0120] 당업자는 약 20 내지 23개 염기쌍, 예를 들어, 21개 염기쌍의 듀플렉스 구조를 갖는 dsRNA가 RNA 간섭을 유도하는데 특히 효율적인 것으로 설명되는 것을 잘 알고 있다(문헌[Elbashir *et al.*, *EMBO* 2001, 20:6877-6888]). 그러나, 다른 이들은 보다 짧거나 보다 긴 RNA 듀플렉스 구조도 또한 효율적인 것을 발견하였다(문헌[Chu and Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719]; 문헌[Kim *et al.* (2005) *Nat Biotech* 23:222-226]). 상기 기재된 구현예에서, 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에 제공된 올리고뉴클레오티드 서열의 성질 때문에, 본원에 기재된 dsRNA는 최소 21개 뉴클레오티드의 길이의 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 하나 또는 둘 모두의 말단 상의 소수의 뉴클레오티드를 제한 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 서열 중 하나를 갖는 보다 짧은 듀플렉스가 상기 기재된 dsRNA와 비교하여 유사하게 효율적인 것이 타당하게 예상될 수 있다. 따라서, 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래된 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 연속 뉴클레오티드의 서열을 가지며, Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이 완전한 서열을 포함하는 dsRNA와 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제만큼 상이한 dsRNA가 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0121] 또한, 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에 제공된 RNA에서 RISC-매개의 절단에 감수성인 Serpinc1 전사물 내의 부위(들)를 확인한다. 이와 같이, 본 발명은 이들 부위 중 하나 내에서 표적화되는 iRNA를 추가로 특징으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, iRNA는 iRNA가 특정 부위 내의 어디든 전사물의 절단을 조장한다면, RNA 전사물의 특정 부위 내에서 표적화되는 것으로 불린다. 이러한 iRNA는 일반적으로 Serpinc1 유전자 내의 선택된 서열과 인접한 영역으로부터 취한 추가의 뉴클레오티드 서열에 커플링된 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에 제공되는 서열 중 하나로부터의 적어도 약 15개 연속 뉴클레오티드를 포함할 것이다.

[0122] 표적 서열은 일반적으로 약 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이이나, 임의의 제공된 표적 RNA의 절단을 유도하기 위한 상기 범위 내의 특정 서열의 적합성에서의 광범위한 변화가 존재한다. 본원에 나열된 다양한 소프트웨어 패키지 및 지침이 임의의 제공된 유전자 표적에 대한 최적의 표적 서열의 확인을 위한 안내를 제공하나, 제공된 크기(비제한적인 예로, 21개의 뉴클레오티드)의 "윈도우(window)" 또는 "마스크(mask)"를 표적 RNA 서열 상에 글자 그대로 또는 상징적으로(예를 들어, 인 실리코(in silico)를 포함함) 위치시켜, 표적 서열로 작용할 수 있는 크기 범위 내의 서열을 확인하는 경험적 방법이 또한 수행될 수 있다. 서열 "윈도우"를 최초 표적 서열 위치에서 하나의 뉴클레오티드만큼 업스트림 또는 다운스트림으로 점진적으로 이동시킴으로써, 선택된 임의의 제공된 표적 크기에 대해 가능한 서열의 완전한 세트가 확인될 때까지 다음의(next) 잠재적 표적 서열이 확인될 수 있다. 최적으로 작용하는 상기 서열을 확인하기 위한 확인된 서열(본원에 기재되어 있거나 당 분야에 공지된 바와 같은 검정을 이용함)의 체계적 합성 및 시험과 커플링된 상기 과정은 iRNA 작용제로 표적화되는 경우 표적 유전자 발현의 최적 억제를 매개하는 RNA 서열을 확인할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에서 확인된 서열이 효과적인 표적 서열이나, 동등하거나 보다 나은 억제 특징을 갖는 서열을 확인하기 위해 하나의 뉴클레오티드만큼 제공된 서열의 업스트림 또는 다운스트림으로 점진적으로 "윈도우를 보행(walking the window)"시킴으로써 억제 효능의 추가 최적화가 달성될 수 있음이 고려된다.

[0123] 추가로, 예를 들어, 표 3, 4, 8, 11, 12, 14, 15, 20 및 21 중 어느 하나에서 확인된 임의의 서열에 대해 보다 길거나 보다 짧은 서열을 생성시키기 위해 뉴클레오티드를 체계적으로 추가하거나 제거하고, 상기 지점으로부터 표적 RNA 위 또는 아래로 상기보다 길거나 짧은 크기의 윈도우를 보행시킴으로써 생성된 서열을 시험함으로써 추가 최적화가 달성될 수 있음이 고려된다. 또한, 새로운 후보 표적을 생성시키기 위한 상기 방법과 당 분야에 공지되어 있고/거나 본원에 기재된 바와 같은 억제 검정에서의 표적 서열을 기초로 한 iRNA의 효과에 대한 시험을 커플링시키는 것은 억제의 효율에서의 추가의 개선을 발생시킬 수 있다. 추가로 또한, 상기 최적화된 서열은, 예를 들어, 본원에 기재되고/거나 당 분야에 공지된 바와 같은 변형된 뉴클레오티드의 도입, 오버행 내의 추가 또는 변화, 또는 발현 억제제로서 분자를 추가로 최적화(예를 들어, 혈청 안정성 또는 순환 반감기 증가, 열 안정성 증가, 막횡단 전달 향상, 특정 위치 또는 세포 유형으로의 표적화, 침묵화 경로 효소와의 상호작용 증가, 엔도솜으로부터의 방출 증가)시키기 위한 당 분야에 공지되고/되거나 본원에 논의된 바와 같은 다른 변형에 의해 조정될 수 있다.

[0124] 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 표적 서열에 대한 하나 이상의 미스매치를 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA는 3개 이하의 미스매치를 함유한다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치의 영역이 상보성 영역의 중심에 위치되지 않는 것이 바람직하다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치가 상보성 영역의 5' 또는 3' 말단으로부터 마지막 5개의 뉴클레오티드 내에 존재하도록 제한되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 23개 뉴클레오티드 iRNA 작용제에 있어서, Serpinc1 유전자의 영역에 상보적인 가닥은 일반적으로 중심 13개의 뉴클레오티드 내에 어떠한 미스매치를 함유하지 않는다. 본원에 기재된 방법 또는 당 분야에 공지된 방법은 표적 서열에 대한 미스매치를 함유하는 iRNA가 Serpinc1 유전자의 발현을 억제시키는데 효과적인지의 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 특히, Serpinc1 유전자 내의 특정 상보성 영역이 집단 내의 다형 서열 변화를 갖는 것으로 공지된 경우에 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는데 있어서 미스매치를 갖는 iRNA의 효능의 고려가 중요하다.

[0125] **III. 본 발명의 변형된 iRNA**

[0126] 한 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예를 들어, dsRNA는 변형되지 않으며, 예를 들어, 당업계에 공지되어 있고 본원에 기재되어 있는 화학적 변형 및/또는 컨쥬게이션을 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예를 들어, dsRNA는 안정성 또는 다른 유익한 특징을 증진시키기 위해 화학적으로 변형된다. 본 발명에서 특성화된 핵산은 참조로서 본원에 포함되는 문헌["Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기재된 것과 같은 당 분야에서 널리 확립된 방법에 의해 합성되고/되거나 변형될 수 있다. 변형은, 예를 들어, 말단 변형, 예를 들어, 5' 말단 변형(인산화, 컨쥬게이션, 역전된 결합 등), 3' 말단 변형(컨쥬게이션, DNA 뉴클레오티드, 역전된 결합 등); 염기 변형, 예를 들어, 안정화 염기, 불안정화 염기, 또는 파트너의 연장된 레퍼토리, 염기의 제거(무염기 뉴클레오티드), 또는 컨쥬게이트된 염기와 염기쌍을 형성하는 염기를 이용한 대체; 당 변형(예를 들어, 2' 위치 또는 4' 위치에서의 변형) 또는 당의 대체; 및/또는 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 대체를 포함하는 백본 변형을 포함한다. 본원에 기재된 구현예에서 유용한 iRNA 화합물의 특이적 예는 변형된 백본 또는 비-자연 뉴클레오시드간 결합을 함유하는 RNA를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 변형된 백본을 갖는 RNA는 특히 백본 내에 인 원자를 갖지 않는 것을 포함한다. 본원의 목적상, 당 분야에 때때로 언급되는 바와 같이, 뉴클레오시드간

백본에서 인 원자를 갖지 않는 변형된 RNA가 또한 올리고뉴클레오시드인 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 iRNA는 그의 뉴클레오시드간 백본에서 인 원자를 가질 것이다.

[0127] 변형된 RNA 백본은, 예를 들어, 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 예를 들어, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트, 포스피네이트, 포스포르아미데이트, 예를 들어, 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상 3'-5' 결합을 갖는 보라노포스페이트, 이들의 2'-5' 연결된 유사체, 및 역전된 극성을 갖는 것을 포함하며, 여기서 뉴클레오시드 단위의 인접한 쌍은 3'-5' 대 5'-3' 또는 2'-5' 대 5'-2'로 연결된다. 다양한 염, 혼합된 염 및 자유산 형태가 또한 포함된다.

[0128] 상기 인-함유 결합의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각의 전문이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 3,687,808호; 4,469,863호; 4,476,301호; 5,023,243호; 5,177,195호; 5,188,897호; 5,264,423호; 5,276,019호; 5,278,302호; 5,286,717호; 5,321,131호; 5,399,676호; 5,405,939호; 5,453,496호; 5,455,233호; 5,466,677호; 5,476,925호; 5,519,126호; 5,536,821호; 5,541,316호; 5,550,111호; 5,563,253호; 5,571,799호; 5,587,361호; 5,625,050호; 6,028,188호; 6,124,445호; 6,160,109호; 6,169,170호; 6,172,209호; 6,239,265호; 6,277,603호; 6,326,199호; 6,346,614호; 6,444,423호; 6,531,590호; 6,534,639호; 6,608,035호; 6,683,167호; 6,858,715호; 6,867,294호; 6,878,805호; 7,015,315호; 7,041,816호; 7,273,933호; 7,321,029호; 및 미국 특허 RE39464호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0129] 인 원자를 포함하지 않는 변형된 RNA 백본은 짧은 사슬 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드간 결합, 또는 하나 이상의 짧은 사슬 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성되는 백본을 갖는다. 이들은 모르폴리노 결합(뉴클레오시드의 당 부분으로부터 부분적으로 형성됨)을 갖는 백본; 실록산 백본; 설피드, 설폭시드 및 설폰 백본; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본; 알켄 함유 백본; 설파메이트 백본; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 백본; 설포네이트 및 설폰아미드 백본; 아미드 백본; 및 혼합된 N, O, S 및 CH_2 구성요소 부분을 갖는 다른 백본을 포함한다.

[0130] 상기 올리고뉴클레오시드의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각의 전문이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 5,034,506호; 5,166,315호; 5,185,444호; 5,214,134호; 5,216,141호; 5,235,033호; 5,64,562호; 5,264,564호; 5,405,938호; 5,434,257호; 5,466,677호; 5,470,967호; 5,489,677호; 5,541,307호; 5,561,225호; 5,596,086호; 5,602,240호; 5,608,046호; 5,610,289호; 5,618,704호; 5,623,070호; 5,663,312호; 5,633,360호; 5,677,437호; 및 5,677,439호를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0131] 다른 구현예에서, iRNA에서 사용하는 것으로 고려되는 적절한 RNA 모방체(mimetic)에서, 당 및 뉴클레오시드간 결합, 즉, 뉴클레오티드 단위의 백본은 신규한 기로 대체된다. 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 한 상기 올리고머 화합물인 우수한 혼성화 특성을 갖는 것으로 밝혀진 RNA 모방체는 펩티드 핵산(PNA)으로 언급된다. PNA 화합물에서, RNA의 당 백본은 아미드 함유 백본, 특히 아미노에틸글리신 백본으로 대체된다. 핵염기는 유지되고, 백본의 아미드 부분의 아자 질소 원자에 직접적 또는 간접적으로 결합된다. PNA 화합물의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각의 전문이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 5,539,082호; 5,714,331호; 및 5,719,262호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 iRNA에 사용하기에 적합한 추가의 PNA 화합물은, 예를 들어, 문헌[Nielsen *et al.*, Science, 1991, 254, 1497-1500]에 기재된다.

[0132] 본 발명에서 특정된 일부 구현예는 포스포로티오에이트 백본을 갖는 RNA 및 헤테로원자 백본, 특히 상기 언급된 미국 특허 번호 5,489,677호의 $--CH_2--NH--CH_2-$, $--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--$[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 백본으로 공지됨], $--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--$, $--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2--$ 및 $--N(CH_3)--CH_2--CH_2--$[여기서, 자연 포스포디에스테르 백본은 $--O--P--O--CH_2--$로 표시됨], 및 상기 언급된 미국 특허 번호 5,602,240호의 아미드 백본을 갖는 올리고뉴클레오시드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 특정된 RNA는 상기 언급된 미국 특허 번호 5,034,506호의 모르폴리노 백본 구조를 갖는다.

[0133] 변형된 RNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 본원에 특정된 iRNA, 예를 들어, dsRNA는 2' 위치에 OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알

킬 중 하나를 포함할 수 있고, 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 예시적인 적합한 변형은 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, 및 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$를 포함하고, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 2' 위치에 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, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알크아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 기, 리포터 기, 인터켈레이터(intercalator), iRNA의 약동학적 특성을 개선시키기 위한 기, 또는 iRNA의 약력학적 특성을 개선시키기 위한 기, 및 유사한 특성을 갖는 다른 치환기 중 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 변형은 2'-메톡시에톡시(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로도 공지됨)(문헌[Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504]), 즉, 알콕시-알콕시기를 포함한다. 또 다른 예시적 변형은 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 하기 본원의 실시예에 기재된 바와 같은 2'-DMAOE로도 공지된 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 당 분야에 공지됨), 즉, 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$이다.

[0134] 다른 변형은 2'-메톡시(2'-OCH_3), 2'-아미노프로폭시(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) 및 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. 유사한 변형이 또한 iRNA의 RNA 상의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오티드 상 또는 2'-5' 연결된 dsRNA 내의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오티드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. iRNA는 또한 펜토푸라노실 당 대신에 사이클로부틸 모이어티와 같은 당 모방체를 가질 수 있다. 상기 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 미국 특허 번호 4,981,957호; 5,118,800호; 5,319,080호; 5,359,044호; 5,393,878호; 5,446,137호; 5,466,786호; 5,514,785호; 5,519,134호; 5,567,811호; 5,576,427호; 5,591,722호; 5,597,909호; 5,610,300호; 5,627,053호; 5,639,873호; 5,646,265호; 5,658,873호; 5,670,633호; 및 5,700,920호를 포함하나, 이에 제한되지는 않고, 상기 특허 중 특정 특허는 본 출원과 함께 공동으로 소유된다. 상기 특허 각각의 전문은 참조로서 본원에 포함된다.

[0135] iRNA는 또한 핵염기(종종, 당 분야에서 "염기"로 간단히 언급됨) 변형 또는 치환을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "변형되지 않은" 또는 "자연" 핵염기는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형된 핵염기는 다른 합성 및 자연 핵염기, 예를 들어, 5-메틸시토신(5-me-C), 5-하이드록시메틸 시토신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및 아데닌 및 구아닌의 다른 알킬 유도체, 2-프로필 및 아데닌 및 구아닌의 다른 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 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 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 핵염기는 미국 특허 번호 3,687,808호에 개시된 것, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008]에 개시된 것, 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990]에 개시된 것, 문헌[Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 개시된 것, 및 문헌[Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993]에 개시된 것을 포함한다. 상기 핵염기 중 특정 핵염기가 본 발명에서 특정된 올리고머 화합물의 결합 친화성을 증가시키는데 특히 유용하다. 이들은 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, 예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함한다. 5-메틸시토신 치환은 핵산 듀플렉스 안정성을 0.6 내지 1.2℃까지 증가시키는 것으로 밝혀졌고(문헌[Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278]), 이는 더욱 더 특히 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합되는 경우에 예시적인 염기 치환이다.

[0136] 상기 언급된 변형된 핵염기 뿐만 아니라 다른 변형된 핵염기 중 특정 핵염기의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각의 전문이 참조로서 본원에 포함되는 상기 언급된 미국 특허 번호 3,687,808호; 5,750,692호; 4,845,205호; 5,130,30호; 5,134,066호; 5,175,273호; 5,367,066호; 5,432,272호; 5,457,187호; 5,459,255호; 5,484,908호; 5,502,177호; 5,525,711호; 5,552,540호; 5,587,469호; 5,594,121호, 5,596,091호; 5,614,617호; 5,681,941호; 6,015,886호; 6,147,200호; 6,166,197호; 6,222,025호; 6,235,887호;

6,380,368호; 6,528,640호; 6,639,062호; 6,617,438호; 7,045,610호; 7,427,672호; 및 7,495,088호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0137] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 잠금(locked) 핵산(LNA)을 포함하도록 변형될 수 있다. 잠금 핵산은 리보스 모이어티가 2' 및 4' 탄소를 연결시키는 여분의 브릿지(bridge)를 포함하는 변형된 리보스 모이어티를 갖는 뉴클레오티드이다. 이러한 구조는 3'-엔도 구조적 형태 내의 리보스를 효과적으로 "잠근다". siRNA에 대한 잠금 핵산의 추가는 혈청 내에서의 siRNA 안정성을 증가시키고, 표적외(off-target) 효과를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447]; 문헌[Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843]; 문헌[Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193]).

[0138] 잠금 핵산 뉴클레오티드의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 각각의 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 6,268,490호; 6,670,461호; 6,794,499호; 6,998,484호; 7,053,207호; 7,084,125호; 및 7,399,845호를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0139] 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, 전환 염기 dT(idT) 등을 포함할 수 있다. 이러한 변형의 개시내용은 PCT 공개 WO 2011/005861호에서 관찰될 수 있다.

[0140] **IV. 리간드에 컨쥬게이트된 iRNA**

[0141] 본 발명의 iRNA의 RNA의 또 다른 변형은 RNA에 iRNA의 활성, 세포 분포, 또는 세포 흡수를 향상시키는 하나 이상의 리간드, 모이어티 또는 컨쥬게이트를 화학적으로 연결시키는 것을 포함한다. 이러한 모이어티는 지질 모이어티, 예를 들어, 콜레스테롤 모이어티(문헌[Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556]), 콜산(문헌[Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060]), 티오에테르, 예를 들어, 베릴-S-트리틸티올(문헌[Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309]; 문헌[Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770]), 티오콜레스테롤(문헌[Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538]), 지방족 사슬, 예를 들어, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J, 1991, 10:1111-1118]; 문헌[Kabanov *et al.*, FEBS Lett, 1990, 259:327-330]; 문헌[Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49-54]), 인지질, 예를 들어, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트(문헌[Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654]; 문헌[Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973]), 또는 아다만탄 아세트산(문헌[Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654]), 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237]), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937])를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0142] 한 구현예에서, 리간드는 통합되는 iRNA 작용제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경시킨다. 바람직한 구현예에서, 리간드는, 예를 들어, 이러한 리간드가 부재하는 종에 비해 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체의 영역에 대한 향상된 친화성을 제공한다. 바람직한 리간드는 듀플렉스화된 핵산 내의 듀플렉스 쌍 형성에 참여하지 않을 것이다.

[0143] 리간드는 자연 발생 물질, 예를 들어, 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질단백질(LDL), 또는 글로불린); 탄수화물(예를 들어, 덱스트란, 풀루란(pullulan), 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로덱스트린, N-아세틸갈락토사민 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한 재조합 또는 합성 분자, 예를 들어, 합성 중합체, 예를 들어, 합성 폴리아미노산일 수 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리라이신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락티드-코-글리콜리드) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진인 폴리아미노산을 포함한다. 폴리아민의 예는 폴리에틸렌이민, 폴리라이신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티드모방체(peptidomimetic) 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차염, 또는 α 헬리칼 펩티드를 포함한다.

[0144] 리간드는 또한 표적화 기, 예를 들어, 세포 또는 조직 표적화 작용제, 예를 들어, 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어, 신장 세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. 표적화 기는 갑상샘 자극호르몬, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 당화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴, 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 모방체일 수 있다.

[0145] 리간드의 다른 예는 염료, 중격제(예를 들어, 아크리딘), 가교제(예를 들어, 소랄렌(psoralene), 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린(texaphyrin), 사피린(Sapphyrin)), 폴리사이클릭 방향족 탄화수소(예를 들어, 페나진(phenazine), 디하이드로페나진(dihydrophenazine)), 인공 엔도뉴클레아제(예를 들어, EDTA), 친유성 분자, 예를 들어, 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스트산, O3-(올레오일)리토콜산, O3-(올레오일)콜렌산, 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩티드 컨쥬게이트(예를 들어, 안테나페디아(antennapedia) 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 머캅토, PEG(예를 들어, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성 표지된 마커, 효소, 합텐(예를 들어, 비오틴), 운반/흡수 촉진제(예를 들어, 아스피린, 비타민 E, 폴산), 합성 리보뉴클레아제(예를 들어, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 컨쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.

[0146] 리간드는 단백질, 예를 들어, 당단백질, 또는 펩티드, 예를 들어, 공동-리간드에 대한 특이적 친화성을 갖는 분자, 또는 항체, 예를 들어, 간 세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체일 수 있다. 리간드는 또한 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 이들은 또한 비-펩티드 종, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 또는 다가 푸코스를 포함할 수 있다. 리간드는, 예를 들어, 지질다당류, p38 MAP 키나제의 활성제, 또는 NF-κB의 활성제일 수 있다.

[0147] 리간드는 물질, 예를 들어, 세포의 미세관, 미세섬유, 및/또는 중간세사를 붕괴시킴으로써 예를 들어, 세포의 세포골격을 붕괴시켜, 세포로의 iRNA 작용제의 흡수를 증가시킬 수 있는 약물일 수 있다. 약물은, 예를 들어, 탁손(taxon), 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 사이토카라신(cytochalasin), 노코다졸(nocodazole), 자플라키놀리드(japlakinolide), 라트룬쿨린 A(latrunculin A), 팔로이딘(phalloidin), 스윈홀리드 A(swinholide A), 인다노신(indanocine), 또는 미오서빈(myoservin)일 수 있다.

[0148] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 iRNA에 부착된 리간드는 약동학 조정자(PK 조정자)로 작용한다. PK 조정자는 리포파일(lipophile), 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합 작용제, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적 PK 조정자는 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스핑고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 또한 혈청 단백질에 결합하는 것으로 공지되어 있고, 이에 따라 짧은 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 백본 내에 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 약 5개의 염기, 10개의 염기, 15개의 염기 또는 20개의 염기의 올리고뉴클레오티드가 또한 리간드(예를 들어, PK 조절 리간드)로서 본 발명에 적용가능하다. 또한, 혈청 성분(예를 들어, 혈청 단백질)에 결합하는 압타머가 또한 본원에 기재된 구현예에서 PK 조절 리간드로 사용하기에 적합하다.

[0149] 본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드(하기 기재)로의 연결 분자의 부착으로부터 유래되는 것과 같은 펜던트 반응성 작용기를 지니는 올리고뉴클레오티드의 사용에 의해 합성될 수 있다. 이러한 반응성 올리고뉴클레오티드는 상업적으로 입수가능한 리간드, 다양한 보호기 중 어느 하나를 갖는 합성된 리간드 또는 그에 부착된 연결 모이어티를 갖는 리간드와 직접 반응할 수 있다.

[0150] 본 발명의 컨쥬게이트에 사용되는 올리고뉴클레오티드는 널리 공지되어 있는 고체상 합성 기술을 통하여 편리하게 그리고 통상적으로 제조될 수 있다. 이러한 합성을 위한 장비는 예를 들어, Applied Biosystems (Foster City, Calif.)를 포함하는 몇몇 판매처에 의해 시판된다. 당업계에 공지되어 있는 이러한 합성을 위한 임의의 다른 수단이 추가로 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 또한, 다른 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 포스포로티오에이트 및 알킬화 유도체를 제조하기 위해 유사한 기술을 사용하는 것이 공지되어 있다.

[0151] 본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드 및 서열-특이적 연결 뉴클레오티드를 갖는 리간드-분자에서, 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오시드는 표준 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 전구체, 또는 연결 모이어티를 이미 갖고 있는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 컨쥬게이트 전구체, 리간드 분자를 이미 갖고 있는 리간드-뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드-컨쥬게이트 전구체, 또는 비-뉴클레오시드 리간드-함유 빌딩 블록(building block)을 사용하여 적합한 DNA 합성기에서 조립될 수 있다.

[0152] 연결 모이어티를 이미 갖고 있는 뉴클레오티드-컨쥬게이트 전구체를 사용하는 경우, 서열-특이적 연결 뉴클레오시드의 합성이 전형적으로 완료된 다음, 리간드 분자는 연결 모이어티와 반응하여, 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를 형성한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 연결된 뉴클레오시드는 표준 포스포르아미디트 및 상업적으로 입수가능하며 올리고뉴클레오티드 합성에서 통상적으로 사용되는 비-표준 포스포르아미디트에 더하여, 리간드-뉴클레오시드 컨쥬게이트로부터 유래된 포스포르아미디트를 사용하여 자동화 합성기에 의해 합성된다.

[0153] *A. 지질 컨쥬게이트*

[0154] 한 구현예에서, 리간드 또는 컨쥬게이트는 지질 또는 지질-기반 분자이다. 이러한 지질 또는 지질-기반 분자는 바람직하게는 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA)에 결합한다. HSA 결합 리간드는 표적 조직, 예를 들어, 신체의 비-신장 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 분포를 가능케 한다. 예를 들어, 표적 조직은 간의 실질 세포를 포함하는 간일 수 있다. HSA에 결합할 수 있는 다른 분자가 또한 리간드로 사용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센(naproxen) 또는 아스피린이 사용될 수 있다. 지질 또는 지질-기반 리간드는 (a) 컨쥬게이트의 분해에 대한 내성을 증가시킬 수 있고/있거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로의 표적화 또는 운반을 증가시킬 수 있고/있거나, (c) 혈청 단백질, 예를 들어, HSA에 대한 결합을 조절하기 위해 사용될 수 있다.

[0155] 지질 기반 리간드는 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 결합을 억제, 예를 들어, 조절하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, HSA에 더욱 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기반 리간드는 신장으로 표적화될 가능성이 적고, 따라서 신체로부터 청소될 가능성이 적을 것이다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기반 리간드는 신장으로 컨쥬게이트를 표적화시키기 위해 사용될 수 있다.

[0156] 한 바람직한 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 결합한다. 바람직하게는, 이는 컨쥬게이트가 바람직하게는 비-신장 조직으로 분포되도록 하기에 충분한 친화성으로 HSA에 결합한다. 그러나, 친화성은 HSA-리간드 결합이 역전될 수 없을 만큼 너무 강하지 않은 것이 바람직하다.

[0157] 또 다른 바람직한 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 약하게 결합하거나 전혀 결합하지 않아, 컨쥬게이트는 바람직하게는 신장에 분포될 것이다. 신장 세포로 표적화되는 다른 모이어티가 또한 지질 기반 리간드 대신 또는 지질 기반 리간드에 더하여 사용될 수 있다.

[0158] 또 다른 양태에서, 리간드는 표적 세포, 예를 들어, 증식하는 세포에 의해 흡수되는 모이어티, 예를 들어, 비타민이다. 이들은, 예를 들어, 악성 또는 비-악성 유형, 예를 들어, 암세포의 원치 않는 세포 증식을 특징으로 하는 장애를 치료하는데 특히 유용하다. 예시적 비타민은 비타민 A, E, 및 K를 포함한다. 다른 예시적 비타민은 비타민 B, 예를 들어, 엽산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는 표적 세포, 예를 들어, 간 세포에 의해 흡수되는 다른 비타민 또는 영양소를 포함한다. 또한, HSA 및 저밀도 지질단백질(LDL)이 포함된다.

[0159] *B. 세포 투과 작용제*

[0160] 또 다른 양태에서, 리간드는 세포-투과 작용제, 바람직하게는 헬리칼 세포-투과 작용제이다. 바람직하게는, 상기 작용제는 양친매성이다. 예시적 작용제는 펩티드, 예를 들어, tat 또는 안테노페디아(antennopedia)이다. 상기 작용제가 펩티드인 경우, 이는 펩티딜모방체(peptidylmimetic), 인버토머(invertomer), 비-펩티드 또는 슈도-펩티드 결합, 및 D-아미노산의 사용을 포함하는 바와 같이 변형될 수 있다. 바람직하게는, 헬리칼 작용제는 바람직하게는 친유성 및 소유성(lipophobic) 상을 갖는 α-헬리칼 작용제이다.

[0161] 리간드는 펩티드 또는 펩티드모방체일 수 있다. 펩티드모방체(본원에서 올리고펩티드모방체로도 지칭)는 자연 펩티드와 유사한 규정된 3-차원 구조로 폴딩될 수 있는 분자이다. iRNA 작용제로의 펩티드 및 펩티드모방체의 부착은, 예를 들어, 세포 인지 및 흡수를 향상시킴으로써 iRNA의 약동학 분포에 영향을 미칠 수 있다. 펩티드 또는 펩티드모방체 모이어티는 약 5 내지 50개의 아미노산 길이, 예를 들어, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산 길이일 수 있다.

[0162] 펩티드 또는 펩티드모방체는, 예를 들어, 세포 투과 펩티드, 양이온성 펩티드, 양친매성 펩티드, 또는 소수성

펩티드(예를 들어, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 결속성 펩티드(constrained peptide) 또는 가교된 펩티드일 수 있다. 또 다른 대안에서, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전위 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP(SEQ ID NO: 9)를 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 함유하는 RFGF 유사체(예를 들어, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP(SEQ ID NO: 10))가 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 펩티드 모이어티는 세포막을 가로지르는 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 및 단백질을 포함하는 큰 극성 분자를 가질 수 있는 "전달" 펩티드일 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRRPPQ(SEQ ID NO: 11)) 및 드로소필라(Drosophila) 안테나페디아 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK(SEQ ID NO: 12))로부터의 서열은 전달 펩티드로서 작용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 파지-디스플레이 라이브러리, 또는 1-비드-1-화합물(OBOC) 조합 라이브러리로부터 확인된 펩티드와 같은 펩티드 또는 펩티드모방체는 DNA의 무작위 서열에 의해 인코딩될 수 있다(문헌[Lam *et al.*, Nature, 354:82-84, 1991]). 세포 표적화 목적을 위해 통합된 단량체 단위를 통하여 dsRNA 작용제에 결속된 펩티드 또는 펩티드모방체의 예는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드, 또는 RGD 모방체이다. 펩티드 모이어티는 약 5개의 아미노산 내지 약 40개의 아미노산 길이의 범위일 수 있다. 펩티드 모이어티는, 예를 들어, 안정성을 증가시키거나 형태적 특성을 유도하기 위해 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기 기재되는 구조적 변형 중 임의의 변형이 이용될 수 있다.

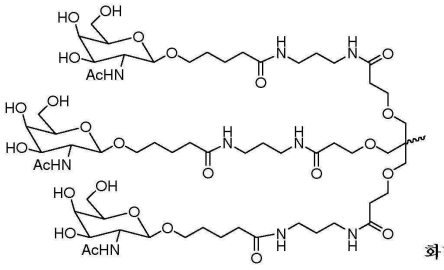
[0163] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 RGD 펩티드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 변형되어, 예를 들어, 글리코실화 또는 메틸화되어, 특정 조직(들)으로의 표적화를 용이하게 할 수 있다. RGD-함유 펩티드 및 펩티드 모방체는 D-아미노산 및 합성 RGD 모방체를 포함할 수 있다. RGD에 더하여, 인테그린 리간드를 표적으로 하는 다른 모이어티를 사용할 수 있다. 이러한 리간드의 바람직한 컨쥬게이트는 PECAM-1 또는 VEGF를 표적으로 한다.

[0164] "세포 투과 펩티드"는 세포, 예를 들어, 미생물 세포, 예를 들어, 박테리아 또는 진균 세포, 또는 포유동물 세포, 예를 들어, 인간 세포를 투과할 수 있다. 미생물 세포-투과 펩티드는, 예를 들어, α-헬리칼 선형 펩티드(예를 들어, LL-37 또는 세로핀 P1(Ceropin P1)), 이황화결합-함유 펩티드(예를 들어, α-디펜신(α-defensin), β-디펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 단지 1개 또는 2개의 우세 아미노산을 함유하는 펩티드(예를 들어, PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 투과 펩티드는 또한 핵 위치 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 투과 펩티드는 HIV-1 gp41 및 SV40 큰 T 항원의 NLS의 융합 펩티드 도메인으로부터 유래되는 MPG와 같은 양분된 양친매성 펩티드일 수 있다(문헌[Simeoni *et al.*, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003]).

[0165] *C. 탄수화물 컨쥬게이트*

[0166] 본 발명의 조성물 및 방법의 일부 구현예에서, iRNA 올리고뉴클레오티드는 탄수화물을 추가로 포함한다. 탄수화물 컨쥬게이트된 iRNA는 핵산 및 본원에 기재된 바와 같은 생체내 치료 용도에 적합한 조성물의 생체내 전달에 유리하다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "탄수화물"은 그 자체로 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 적어도 6개의 탄소 원자(선형이거나, 분지형이거나, 고리형일 수 있음)를 갖는 하나 이상의 단당류 단위로 구성되는 탄수화물인 화합물, 또는 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 적어도 6개의 탄소 원자(선형이거나, 분지형이거나, 고리형일 수 있음)를 각각 갖는 하나 이상의 단당류 단위로 구성되는 탄수화물 모이어티를 일부로서 갖는 화합물을 나타낸다. 대표적 탄수화물은 당(단당류, 이당류, 삼당류 및 약 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 단당류 단위를 함유하는 올리고당류), 및 다당류, 예를 들어, 전분, 글리코겐, 셀룰로스 및 다당류 검을 포함한다. 특이적 단당류는 C5 및 이 이상(예를 들어, C5, C6, C7 또는 C8)의 당을 포함하고; 이당류 및 삼당류는 2개 또는 3개의 단당류 단위(예를 들어, C5, C6, C7 또는 C8)를 갖는 당을 포함한다.

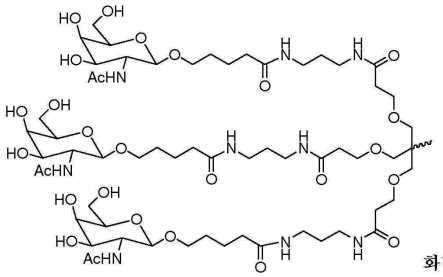
[0167] 한 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 단당류이다. 한 구현예에서, 단당류는 N-아세틸갈락토사민, 예를 들어, 화학식 II이다:



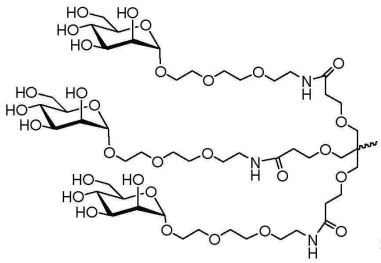
화학식 II

[0168] .

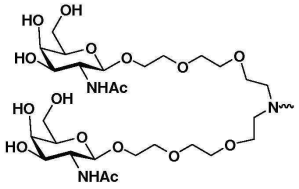
[0169] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 하기로 구성되는 군으로부터 선택된다:



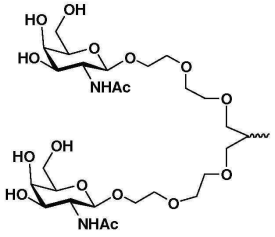
화학식 II



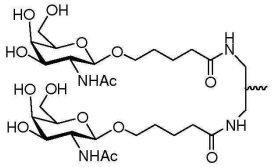
화학식 III,



화학식 IV,

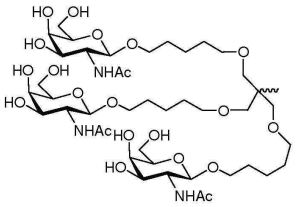


화학식 V,

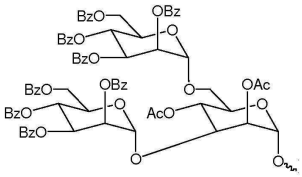


화학식 VI,

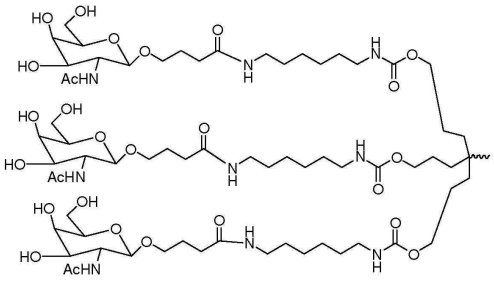
[0170]



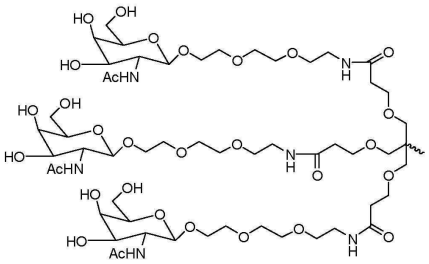
화학식 VII,



화학식 VIII,

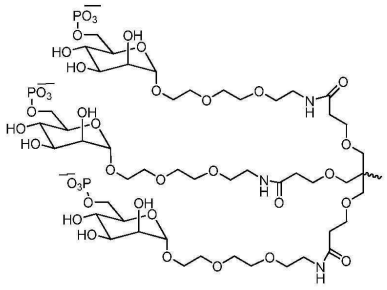


화학식 IX,

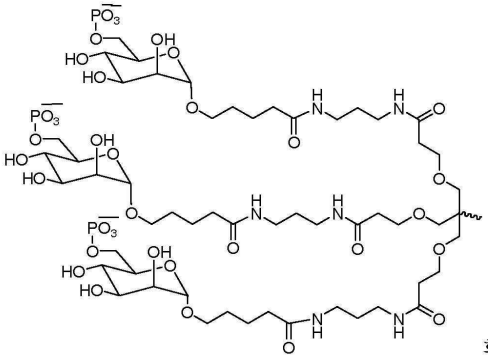


화학식 X,

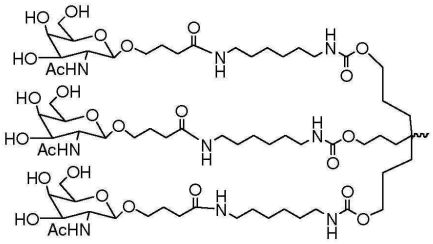
[0171]



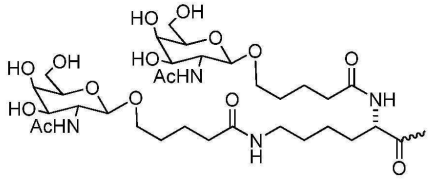
화학식 XI,



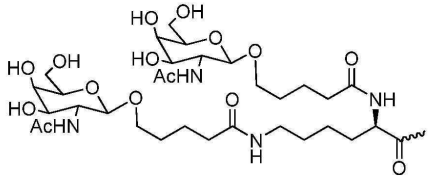
화학식 XII,



화학식 XIII,

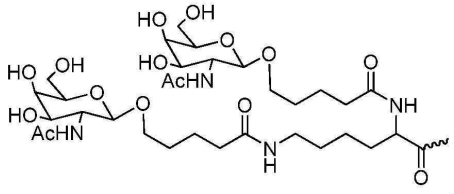


화학식 XIV,

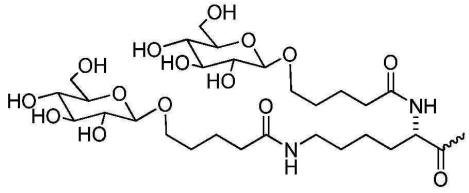


화학식 XV,

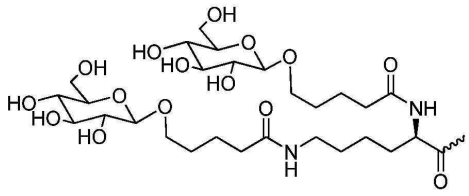
[0172]



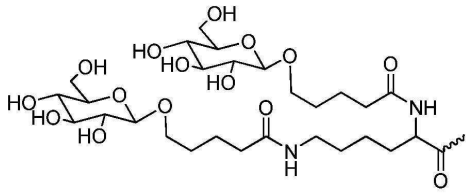
화학식 XVI,



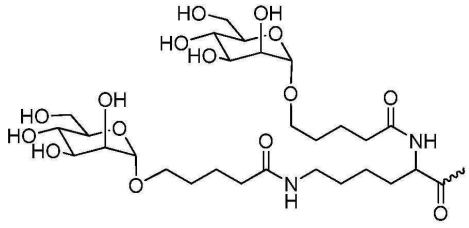
화학식 XVII,



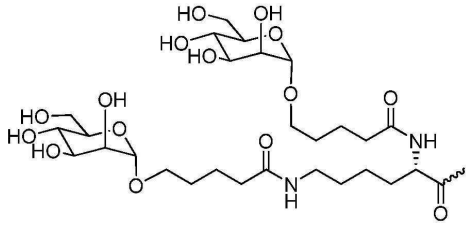
화학식 XVIII,



화학식 XIX,

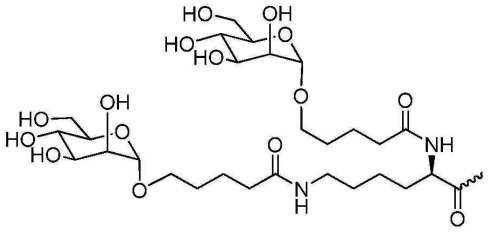


화학식 XX,



화학식 XXI,

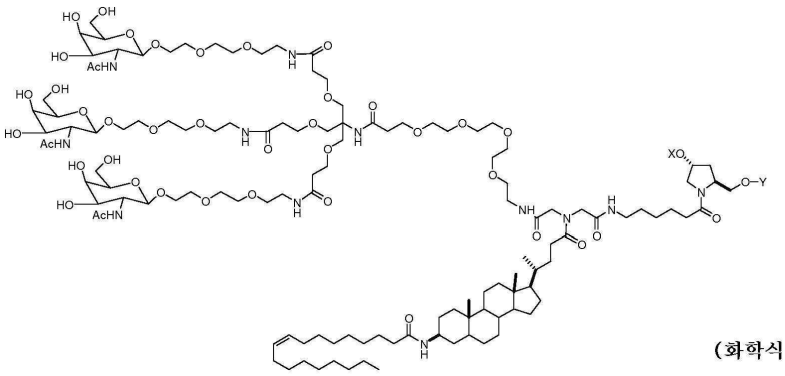
[0173]



화학식 XXII

[0174] .

[0175] 본원에 기재된 구현예에 사용하기 위한 다른 대표적인 탄수화물 컨쥬게이트는 하기 화학식을 포함하나 이에 제한되지 않는다:



(화학식 XXIII)

[0176]

[0177] 상기 식에서, X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 다른 것은 수소이다.

[0178] 일부 구현예에서, 탄수화물 컨쥬게이트는 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 리간드, 예를 들어, 비제한적으로, PK 조정자 및/또는 세포 투과 펩티드를 추가로 포함한다.

[0179] *D. 링커*

[0180] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 컨쥬게이트 또는 리간드는 절단가능한 또는 절단가능하지 않은 다양한 링커를 사용하여 iRNA 올리고뉴클레오티드에 부착될 수 있다.

[0181] 용어 "링커" 또는 "연결기"는 화합물의 2개의 부분을 연결시키는, 예를 들어, 화합물의 2개 부분을 공유적으로 부착시키는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 통상적으로 직접 결합 또는 원자, 예를 들어, 산소 또는 황, 단위, 예를 들어, NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH 또는 원자의 사슬, 비제한적인 예로, 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 포함하며, 상기 화합물에서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, $N(R^8)$, C(O), 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭에 의해 단절되거나 종결될 수 있고, R^8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다. 한 구현예에서, 링커는 약 1 내지 24개의 원자, 2 내지 24개, 3 내지 24개, 4 내지 24개, 5 내지 24개, 6 내지 24개, 6 내지 18개, 7 내지 18개, 8 내지 18개의 원자, 7 내지 17개, 8 내지 17개, 6 내지 16개, 7 내지 16개 또는 8 내지 16개의 원자이다.

[0182] 절단가능한 연결기는 세포 외부에서 충분히 안정적이나, 표적 세포로의 진입시 절단되어 링커가 함께 고정시킨 2개의 부분을 방출시키는 것이다. 한 바람직한 구현예에서, 절단가능한 연결기는 대상체의 혈액 내, 또는 제2 참조 조건(예를 들어, 혈액 또는 혈청에서 발견되는 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음)하에서 보다 표적 세포 내 또는 제1 참조 조건(예를 들어, 세포내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음)하에서 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 그 이상 또는 적어도 약 100배 더 신속히 절단된다.

[0183] 절단가능한 연결기는 절단 작용제, 예를 들어, pH, 산화환원 전위 또는 분해성 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단 작용제는 혈청 또는 혈액 내에서보다 세포 내부에서 더욱 우세하거나, 더 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 이러한 분해성 작용제의 예는 환원에 의해 산화환원 절단가능한 연결기를 분해시킬 수 있는, 세포 내에 존재하는, 예를 들어, 머캅탄과 같은 산화 또는 환원 효소 또는 환원제를 포함하는, 특정 기질에 대해 선택되거나 기질 특이성을 갖지 않는 산화환원 작용제; 에스테라제; 산성 환경을 발생시킬 수 있는 엔도솜 또는 작용제, 예를 들어, 5의 pH 또는 그 보다 낮은 pH를 발생시키는 엔도솜 또는 작용제; 일반적인 산으로 작용함으로

써 산 절단가능한 연결기를 가수분해시키거나 분해시킬 수 있는 효소인 펩티다제(기질 특이적일 수 있음), 및 포스파타제를 포함한다.

[0184] 절단가능한 연결기, 예를 들어, 이황화결합은 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4인 한편, 평균 세포내 pH는 약 7.1 내지 7.3의 범위로 약간 낮다. 엔도솜은 5.5 내지 6.0의 범위의 더욱 산성인 pH를 갖고, 리소솜은 약 5.0으로 더욱 더 산성인 pH를 갖는다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단됨으로써, 세포 내부의 리간드로부터, 또는 세포의 요망되는 구획으로 양이온성 지질을 방출시키는 절단가능한 연결기를 가질 것이다.

[0185] 링커는 특정 효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 연결기를 포함할 수 있다. 링커로 통합된 절단가능한 연결기의 유형은 표적화되는 세포에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 간 표적화 리간드는 에스테르기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간 세포에는 에스테라제가 풍부하고, 이에 따라, 링커는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형보다 간 세포에서 더욱 효과적으로 절단될 것이다. 다른 에스테라제가 풍부한 세포-유형은 폐, 신장 피질, 및 고환의 세포를 포함한다.

[0186] 펩티드 결합을 함유하는 링커는 펩티다제가 풍부한 세포 유형, 예를 들어, 간 세포 및 윤활막세포를 표적으로 하는 경우에 사용될 수 있다.

[0187] 일반적으로, 절단가능한 후보 연결기의 적합도는 후보 연결기를 절단시키는 분해성 작용제(또는 조건)의 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한, 혈액 내에서 또는 다른 비-표적 조직과 접촉시 절단에 저항하는 능력에 대해 절단가능한 후보 연결기를 시험하는 것이 또한 요망될 것이다. 따라서, 제1 조건과 제2 조건 사이의 절단에 대한 상대 감수성을 결정할 수 있으며, 제1 조건은 표적 세포 내에서의 절단을 나타내도록 선택되고, 제2 조건은 다른 조직 또는 생물학적 유체, 예를 들어, 혈액 또는 혈청에서의 절단을 나타내도록 선택된다. 평가는 세포 비함유 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물, 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 세포 비함유 또는 배양물 조건에서 최초 평가를 수행하고, 전체 동물에서 추가 평가에 의해 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액 또는 혈청(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에 비해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 신속히 절단된다.

[0188] *i. 절단가능한 산화환원 연결기*

[0189] 한 구현예에서, 절단가능한 연결기는 환원 또는 산화 시에 절단되는 산화환원 절단가능한 연결기이다. 환원적 절단가능한 연결기의 예는 디설피드 연결기(-S-S-)이다. 절단가능한 후보 연결기가 적합한 "환원적 절단가능한 연결기"이거나, 예를 들어, 특정 iRNA 모이어티 또는 특정 표적화 작용제와 함께 사용하기에 적합한지 결정하기 위해, 본원에 기재된 방법을 참조할 수 있다. 예를 들어, 후보자는 세포, 예를 들어, 표적 세포에서 관찰되는 절단 속도를 모방하는 당 분야에 공지된 시약을 이용하여 디티오트레이톨(DTT), 또는 다른 환원제와의 인큐베이션에 의해 평가될 수 있다. 후보자는 또한 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택되는 조건하에서 평가될 수 있다. 한 구현예에서, 후보 화합물은 혈액 내에서 많아야 약 10%까지 절단된다. 다른 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에 비해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건하)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 신속히 분해된다. 후보 화합물의 절단 속도는 세포내 매질을 모방하도록 선택된 조건하에서 표준 효소 동역학 검정을 이용하여 결정될 수 있고, 세포외 매질을 모방하도록 선택된 조건과 비교될 수 있다.

[0190] *ii. 포스페이트-기반의 절단가능한 연결기*

[0191] 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 포스페이트-기반의 절단가능한 연결기를 포함한다. 포스페이트-기반의 절단가능한 연결기는 포스페이트기를 분해하거나 가수분해시키는 작용제에 의해 절단된다. 세포 내에서 포스페이트기를 절단시키는 작용제의 예는 세포 내의 포스파타제와 같은 효소이다. 포스페이트-기반 연결기의 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-이다. 바람직한 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-, -O-P(S)(H)-S-이다. 한 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-이다. 이들 후보자는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0192] *iii. 산 절단가능한 연결기*

[0193] 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 절단가능한 연결기를 포함한다. 산 절단가능한 연결기는 산성 조건하에서

절단되는 연결기이다. 바람직한 구현예에서, 산 절단가능한 연결기는 약 6.5의 pH 또는 이보다 낮은 pH(예를 들어, 약 6.0, 5.75, 5.5, 5.25, 5.0, 또는 이보다 낮은 pH)를 갖는 산성 환경 내에서, 또는 일반적인 산으로 작용할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의해 절단된다. 세포 내에서, 특이적인 낮은 pH 소기관, 예를 들어, 엔도솜 및 리소솜이 산 절단가능한 연결기에 대한 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 분해성 연결기의 예는 하이드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 산 절단가능한 기는 일반식 -C=NN-, C(O)O, 또는 -OC(O)를 가질 수 있다. 에스테르(알콕시기)의 산소에 부착된 탄소가 아릴기, 치환된 알킬기, 또는 3차 알킬기, 예를 들어, 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우가 바람직한 구현예이다. 이들 후보자는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

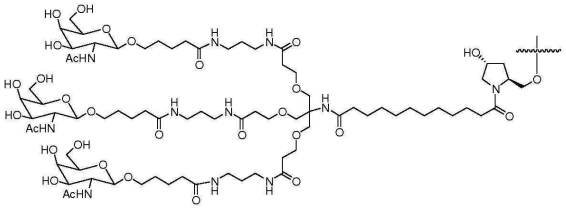
[0194] *iv. 에스테르-기반 연결기*

[0195] 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 에스테르-기반 절단가능한 연결기를 포함한다. 에스테르-기반 절단가능한 연결기는 세포 내의 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르-기반 절단가능한 연결기의 예는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기의 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 에스테르 절단가능한 연결기는 일반식 -C(O)O-, 또는 -OC(O)-를 갖는다. 이들 후보자는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0196] *v. 펩티드-기반 절단가능한 기*

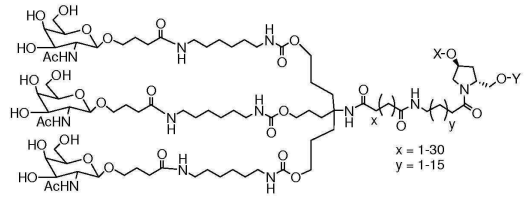
[0197] 또 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 펩티드-기반 절단가능한 연결기를 포함한다. 펩티드-기반 절단가능한 연결기는 세포 내의 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩티드-기반 절단가능한 연결기는 올리고펩티드(예를 들어, 디펩티드, 트리펩티드 등) 및 폴리펩티드를 생성시키기 위해 아미노산 사이에 형성되는 펩티드 결합이다. 펩티드-기반 절단가능한 기는 아미드기(-C(O)NH-)를 포함하지 않는다. 아미드기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키넬렌 사이에 형성될 수 있다. 펩티드 결합은 펩티드 및 단백질을 생성시키기 위해 아미노산 사이에 형성되는 아미드 결합의 특별한 유형이다. 펩티드 기반 절단가능한 기는 일반적으로 펩티드 및 단백질을 발생시키는 아미노산 사이에 형성된 펩티드 결합(즉, 아미드 결합)으로 제한되고, 전체 아미드 작용기를 포함하지 않는다. 펩티드-기반 절단가능한 연결기는 일반식 -NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-를 가지며, 여기서 RA 및 RB는 2개의 인접한 아미노산의 R 기이다. 이들 후보자는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0198] 한 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 컨쥬게이트된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커를 갖는 iRNA 탄수화물 컨쥬게이트의 비제한적인 예에는 하기 화학식이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다:

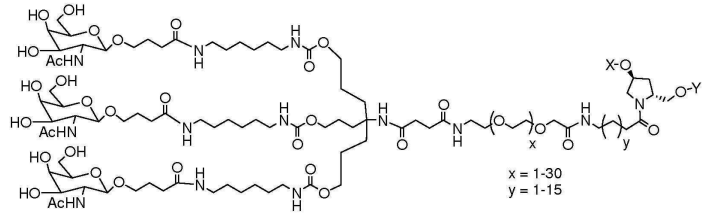


(화학식 XXIV),

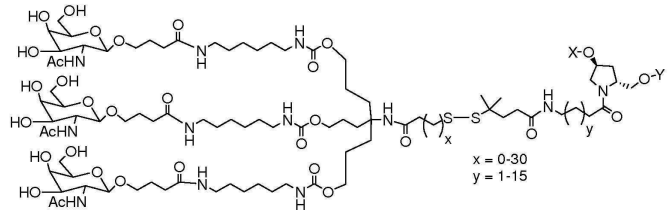
[0199]



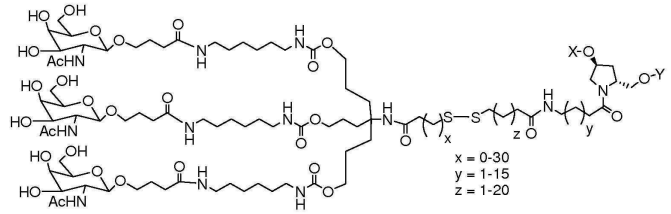
(화학식 XXV),



(화학식 XXVI),

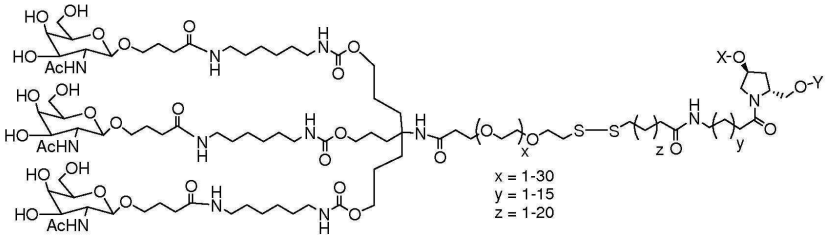


(화학식 XXVII),

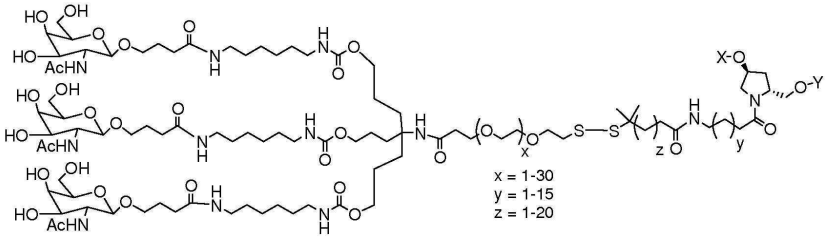


(화학식 XXVIII),

[0200]



(화학식 XXIX) 및



(화학식 XXX)

[0201]

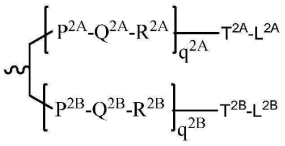
[0202] 상기 식에서,

[0203] X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오티드인 경우, 다른 것은 수소이다.

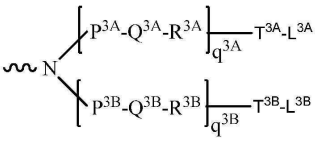
[0204] 본 발명의 조성물 및 방법의 특정 실시형태에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통하여 부착된 하나 이상의 "GalNAc"(N-아세틸갈락토사민) 유도체이다.

[0205] 한 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 화학식 (XXXI) 내지 (XXXIV) 중 어느 하나에 나타낸 구조의 군으로부터 선택되는 2가 또는 3가 분지형 링커에 컨쥬게이트된다:

화학식 XXXI

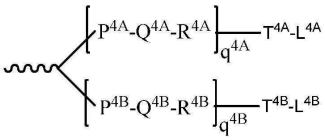


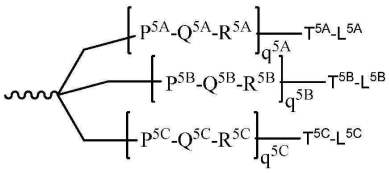
화학식 XXXII



,

,





화학식 XXXIII

화학식 XXXIV

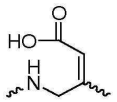
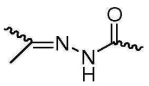
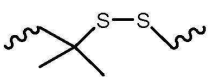
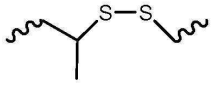
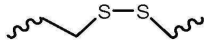
[0206]

[0207] 상기 식에서,

[0208] q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B 및 q5C는 서로 독립적으로 0 내지 20을 나타내며, 여기서, 반복 단위는 동일하거나 상이할 수 있으며;

[0209] 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 각각 서로 독립적으로, 부재, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH 또는 CH_2O이고;

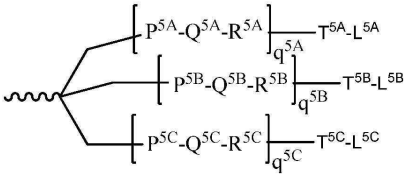
[0210] Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}는 서로 독립적으로, 부재, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 단절되거나, 종결될 수 있고;

[0211] R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}는 각각 서로 독립적으로, 부재, 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 헤테로사이클릴이며;

[0212] L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 리간드; 즉, 각각 서로 독립적으로, 단당류(예를 들어, GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 또는 다당류를 나타내고;

[0213] R^a는 H 또는 아미노산 측쇄이다. 3가 컨쥬게이팅 GalNAc 유도체, 예를 들어 화학식 (XXXV)의 것들은 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제와 함께 사용하기에 특히 유용하다:

화학식 XXXV



[0214]

[0215] 상기 식에서,

[0216] L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 단당류, 예를 들어, GalNAc 유도체를 나타낸다.

[0217] GalNAc 유도체를 컨쥬게이트시키는 적합한 2가 및 3가 분지형 링커 기의 예에는 화학식 II, VII, XI, X 및 XIII로서 상기에 언급된 구조가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0218] RNA 컨쥬게이트의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 미국 특허 번호 4,828,979호; 4,948,882호; 5,218,105호; 5,525,465호; 5,541,313호; 5,545,730호; 5,552,538호; 5,578,717호; 5,580,731호; 5,591,584호; 5,109,124호; 5,118,802호; 5,138,045호; 5,414,077호; 5,486,603호; 5,512,439호; 5,578,718호; 5,608,046호; 4,587,044호; 4,605,735호; 4,667,025호; 4,762,779호; 4,789,737호; 4,824,941호; 4,835,263호; 4,876,335호; 4,904,582호; 4,958,013호; 5,082,830호; 5,112,963호; 5,214,136호; 5,082,830호; 5,112,963호; 5,214,136호; 5,245,022호; 5,254,469호; 5,258,506호; 5,262,536호; 5,272,250호; 5,292,873호; 5,317,098호; 5,371,241호; 5,391,723호; 5,416,203호; 5,451,463호; 5,510,475호; 5,512,667호; 5,514,785호; 5,565,552호; 5,567,810호; 5,574,142호; 5,585,481호; 5,587,371호; 5,595,726호; 5,597,696호; 5,599,923호; 5,599,928호 및 5,688,941호; 6,294,664호; 6,320,017호; 6,576,752호; 6,783,931호; 6,900,297호; 7,037,646호; 8,106,022호를 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 각가의 전문은 참조로서 본원에 포함된다.

[0219] 제공된 화합물 내의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없고, 사실, 상기 언급된 변형 중 하나보다 많은 변형은 단일 화합물 내 또는 심지어 iRNA 내의 단일한 뉴클레오시드에 통합될 수 있다. 본 발명은 또한 키메라 화합물인 iRNA 화합물을 포함한다.

[0220] 본 발명의 문맥에서 "키메라" iRNA 화합물 또는 "키메라"는 dsRNA 화합물의 경우에 뉴클레오티드와 같은 적어도 하나의 단량체 단위로 각각 구성된 2개 이상의 화학적으로 별개의 영역을 함유하는 iRNA 화합물, 바람직하게는 dsRNA이다. 이들 iRNA는 통상적으로, 뉴클레아제 분해에 대한 증가된 내성, 증가된 세포 흡수, 및/또는 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화성을 iRNA에 부여하도록 RNA가 변형된 적어도 하나의 영역을 함유한다. iRNA의 추가 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 혼성물을 절단시킬 수 있는 효소에 대한 기질로 작용할 수 있다. 예를 들어, RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단시키는 세포 엔도뉴클레아제이다. 따라서, RNase H의 활성화는 RNA 표적의 절단을 발생시키고, 이에 의해 유전자 발현의 iRNA 억제의 효능을 크게 향상시킨다. 결과로서, 동일 표적 영역에 혼성화되는 포스포로티오에이트 데옥시 dsRNA에 비해 키메라 dsRNA가 사용되는 경우 보다 짧은 iRNA를 이용하여 동등한 결과가 종종 수득될 수 있다. RNA 표적의 절단은 통상적으로 겔 전기영동 및, 필요시, 당 분야에 공지된 관련된 핵산 혼성화 기술에 의해 검출될 수 있다.

[0221] 특정 예에서, iRNA의 RNA는 비-리간드 기에 의해 변형될 수 있다. iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키기 위해 다수의 비-리간드 분자가 iRNA에 컨쥬게이션되었고, 상기 컨쥬게이션을 수행하기 위한 절차는 과학 문헌에서 이용 가능하다. 상기 비-리간드 모이어티는 지질 모이어티, 예를 들어, 콜레스테롤(문헌[Kubo, T. *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54-61]; 문헌[Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553]), 콜산(문헌[Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053]), 티오에테르, 예를 들어, 헥실-S-트리틸티오(문헌[Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306]; 문헌[Manoharan *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765]), 티오콜레스테롤(문헌[Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533]), 지방족 사슬, 예를 들어, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J., 1991, 10:111]; 문헌[Kabanov *et al.*, FEBS Lett, 1990, 259:327]; 문헌[Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49]), 인지질, 예를 들어, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(문헌[Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651]; 문헌[Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969]), 또는 아다만탄 아세트산(문헌[Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651]), 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229]), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923])를 포함하였다. 상기 RNA 컨쥬게이트의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허가 상기에 나열되어 있다. 통상적 컨쥬게이션 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치에 아미노 링커를 갖는 RNA의 합성을 포함한다. 이후, 아미노기는 적절한 커플링 또는 활성화 시약을 이용하여 컨쥬게이션되는 분자와 반응된다. 컨쥬게이션 반응은 용액 상에서 고체 지지체에 여전히 고정된 RNA와 함께 수행될 수 있거나, RNA의 분해 후에 수행될 수 있다. HPLC에 의한 RNA 컨쥬게이트의 정제는 통상적으로 순수한 컨쥬게이트를 발생시킨다.

[0222] **IV. 본 발명의 iRNA의 전달**

[0223] 세포, 예를 들어, 인간 대상체(예를 들어, 출혈성 장애를 갖는 대상체와 같이 본 발명의 iRNA의 전달을 필요로 하는 대상체)와 같은 대상체 내의 세포로의 본 발명의 iRNA의 전달은 다수의 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 예를 들어, 전달은 시험관내 또는 생체내에서 세포를 본 발명의 iRNA와 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 또한,

생체내 전달은 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 직접 수행될 수 있다. 대안적으로, iRNA를 인코딩하고 이의 발현을 유도하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 생체내 전달은 간접적으로 수행될 수 있다. 이들 대안은 하기에 추가로 논의된다.

[0224] 일반적으로, 핵산 분자를 전달하는(시험관내 또는 생체내) 임의의 방법이 본 발명의 iRNA와의 사용을 위해 조정될 수 있다(예를 들어, 전체 내용이 참조로서 본원에 포함되는, 문헌[Akhtar S. and Julian RL. (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144] 및 WO94/02595호 참조). 생체내 전달을 위하여, iRNA 분자를 전달하기 위해 고려해야 할 요인에는 예를 들어, 전달된 분자의 생물학적 안정성, 비특이적 효과의 방지, 및 표적 조직 내의 전달된 분자의 축적이 포함된다. iRNA의 비특이적 효과는, 예를 들어, 조직으로의 직접적인 주사 또는 이식에 의한 또는 제제를 국소 투여함에 의한 국소 투여에 의해 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 작용제의 국소 농도를 최대화시키고, 작용제에 의해 달리 손상될 수 있거나, 작용제를 분해시킬 수 있는 전신 조직으로의 작용제의 노출을 제한하고, iRNA 분자의 보다 적은 전체 용량이 투여되게 한다. 여러 연구에서 iRNA가 국소 투여되는 경우 유전자 생성물의 성공적인 넉다운이 밝혀졌다. 예를 들어, 사이노몰구스(cynomolgus) 원숭이에서의 유리체내 주사(문헌[Tolentino, MJ., *et al* (2004) Retina 24:132-138]) 및 마우스에서의 망막하 주사(문헌[Reich, SJ., *et al* (2003) Mol. Vis. 9:210-216])에 의한 VEGF dsRNA의 안구내 전달은 둘 모두가 연령-관련 황반변성의 실험 모델에서 신생혈관증식을 방지하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 마우스에서의 dsRNA의 직접적 종양내 주사는 종양 부피를 감소시키고(문헌[Pille, J., *et al* (2005) Mol. Ther.11 :267-274]), 종양을 갖는 마우스의 생존을 연장시킬 수 있다(문헌[Kim, WJ., *et al* (2006) Mol. Ther. 14:343-350]; 문헌[Li, S., *et al* (2007) Mol. Ther. 15:515-523]). RNA 간섭은 또한 직접 주사에 의한 CNS로의 국소 전달(문헌[Dorn, G., *et al.* (2004) Nucleic Acids 32:e49]; 문헌[Tan, PH., *et al* (2005) Gene Ther. 12:59-66]; 문헌[Makimura, H., *et al* (2002) BMC Neurosci. 3:18]; 문헌[Shishkina, GT., *et al* (2004) Neuroscience 129:521-528]; 문헌[Thakker, ER., *et al* (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:17270-17275]; 문헌[Akaneya,Y., *et al* (2005) J. Neurophysiol. 93:594-602]) 및 비내 투여에 의한 폐로의 국소 전달(문헌[Howard, KA., *et al* (2006) Mol. Ther. 14:476-484]; 문헌[Zhang, X., *et al* (2004) J. Biol. Chem. 279:10677-10684]; 문헌[Bitko, V., *et al* (2005) Nat. Med. 11:50-55])을 이용하여 성공적인 것으로 밝혀졌다. 질병의 치료를 위해 iRNA를 전신 투여하기 위해, RNA는 변형되거나 약물 전달 시스템을 이용하여 대안적으로 전달될 수 있고, 이러한 둘 모두의 방법은 생체내에서 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의한 dsRNA의 신속한 분해를 방지하는 작용을 한다. RNA 또는 약학적 담체의 변형은 또한 표적 조직으로의 iRNA 조성물의 표적화 및 요망되지 않는 표적외 효과의 회피를 가능케 할 수 있다. iRNA 분자는 세포 흡수를 향상시키고 분해를 방지하기 위해 콜레스테롤과 같은 친유성 기로의 화학적 컨쥬게이션에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, 친유성 콜레스테롤 모이어티에 컨쥬게이트된 ApoB에 대해 유도된 iRNA가 마우스에 전신 주사되었고, 간 및 공장 둘 모두에서 apoB mRNA의 낙다운을 발생시켰다(문헌[Soutschek, J., *et al* (2004) Nature 432:173-178]). 압타머로의 iRNA의 컨쥬게이션은 전립선암의 마우스 모델에서 종양 성장을 억제하고, 종양 회귀를 매개하는 것으로 밝혀졌다(문헌[McNamara, JO., *et al* (2006) Nat. Biotechnol. 24: 1005-1015]). 한 대안적 구현예에서, iRNA는 약물 전달 시스템, 예를 들어, 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포솜, 또는 양이온성 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있다. 양성으로 하전된 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음성으로 하전됨)의 결합을 촉진시키고, 또한 음성으로 하전된 세포막에서의 상호작용을 향상시켜, 세포에 의한 iRNA의 효과적인 흡수를 가능케 한다. 양이온성 지질, 덴드리머, 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나, 유도되어 iRNA를 둘러싸는 소포 또는 미셀(micelle)을 형성할 수 있다(예를 들어, 문헌[Kim SH., *et al* (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116] 참조). 소포 또는 미셀의 형성은 전신 투여되는 경우 iRNA의 분해를 추가로 방지한다. 양이온성-iRNA 복합체를 제조하고 투여하는 방법은 충분히 당업자의 능력 내이다(예를 들어, 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Sorensen, DR., *et al* (2003) J. Mol. Biol 327:761-766]; 문헌[Verma, UN., *et al* (2003) Clin. Cancer Res. 9:1291-1300]; 문헌[Arnold, AS *et al* (2007) J. Hypertens. 25:197-205] 참조). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 일부 비제한적인 예는 DOTAP(상기 문헌[Sorensen, DR., *et al* (2003)]; 상기 문헌[Verma, UN., *et al* (2003)]), Oligofectamine, "고체 핵산 지질 입자"(문헌[Zimmermann, TS., *et al* (2006) Nature 441:111-114]), 카디오리핀(문헌[Chien, PY., *et al* (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328]; 문헌[Pal, A., *et al* (2005) Int J. Oncol. 26:1087-1091]), 폴리에틸렌이민(문헌[Bonnet ME., *et al* (2008) Pharm. Res. Aug 16 Epub ahead of print]; 문헌[Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659]), Arg-Gly-Asp(RGD) 펩티드(문헌[Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472-487]), 및 폴리아미도아민(문헌[Tomalia, DA., *et al* (2007) Biochem. Soc. Trans. 35:61-67]; 문헌[Yoo, H., *et al* (1999) Pharm. Res. 16: 1799-1804])을 포함한다. 일부 구현예에서, iRNA는 전신 투여를 위해 사이클로덱스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 사이클로덱스트린의

투여 방법 및 약학적 조성물은 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 7,427,605호에서 발견될 수 있다.

[0225] A. *벡터에 의해 인코딩된 본 발명의 iRNA*

[0226] Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA는 DNA 또는 RNA 벡터로 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(예를 들어, 문헌[Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10]; PCT 공개 WO 00/22113호(Skillern, A., *et al.*), PCT 공개 WO 00/22114호(Conrad) 및 미국 특허 번호 6,054,299호(Conrad) 참조). 발현은 사용되는 특정 작제물(construct) 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라 일시적(약 몇시간 내지 몇주)이거나 지속적(몇주 내지 몇개월 또는 그 이상의 기간)일 수 있다. 이들 트랜스유전자(transgene)는 선형 작제물, 원형 플라스미드, 또는 바이러스 벡터로 도입될 수 있고, 이는 통합 벡터 또는 통합되지 않는 벡터일 수 있다. 트랜스유전자는 또한 염색체외 플라스미드로서 유전되는 것을 가능케 하도록 작제될 수 있다(문헌[Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (1995) 92: 1292]).

[0227] iRNA의 개별적 가닥 또는 가닥들은 발현 벡터 상의 프로모터로부터 전사될 수 있다. 2개의 별개의 가닥이, 예를 들어, dsRNA를 발생시키도록 발현되어야 하는 경우, 2개의 별개의 발현 벡터가 표적 세포로 공동 도입(예를 들어, 트랜스펙션(transfection) 또는 감염에 의함)될 수 있다. 대안적으로, dsRNA의 각각의 개별적 가닥은 동일 발현 플라스미드에 위치되는 두 프로모터 모두에 의해 전사될 수 있다. 한 구현예에서, dsRNA는 링커 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 연결된 역위된 반복 폴리뉴클레오티드로 발현되어, dsRNA는 스템 및 루프 구조를 갖는다.

[0228] iRNA 발현 벡터는 일반적으로 DNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터이다. 진핵생물 세포와 상용성인 발현 벡터, 바람직하게는 척추동물 세포와 상용성인 발현 벡터가 본원에 기재된 바와 같은 iRNA의 발현을 위한 재조합 작제물을 생성시키는데 사용될 수 있다. 진핵생물 세포 발현 벡터는 당 분야에 널리 공지되어 있고, 이는 다수의 상업적 공급원으로부터 이용 가능하다. 통상적으로, 요망되는 핵산 세그먼트의 삽입을 위한 편리한 제한 부위를 함유하는 상기 벡터가 제공된다. iRNA 발현 벡터의 전달은 정맥내 또는 근내 투여, 환자로부터 체외이식된 표적 세포로의 투여 후 환자로의 재도입, 또는 요망되는 표적 세포로의 도입을 가능케 하는 임의의 다른 수단에 의한 전달과 같이 전신 전달일 수 있다.

[0229] iRNA 발현 플라스미드는 양이온성 지질 담체(예를 들어, Oligofectamine) 또는 비-양이온성 지질-기반 담체(예를 들어, Transit-TKO™)와의 복합체로서 표적 세포로 트랜스펙션될 수 있다. 1주 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 표적 RNA의 다양한 영역을 표적으로 하는 iRNA-매개 낙다운을 위한 다수의 지질 트랜스펙션이 또한 본 발명에 의해 고려된다. 숙주 세포로의 벡터의 성공적인 도입이 다양한 공지된 방법을 이용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 일시적 트랜스펙션은 리포터, 예를 들어, 형광 마커, 예를 들어, 녹색 형광 단백질(Green Fluorescent Protein, GFP)을 이용하여 신호화될 수 있다. 생체외에서의 세포의 안정적 트랜스펙션은 특정 환경적 요인(예를 들어, 항생제 및 약물)에 대한 내성, 예를 들어, 하이그로마이신 B 내성을 갖는 트랜스펙션된 세포를 제공하는 마커를 이용하여 보장될 수 있다.

[0230] 본원에 기재된 방법 및 조성물과 함께 이용될 수 있는 바이러스 벡터 시스템은 (a) 아데노바이러스 벡터; (b) 렌티바이러스 벡터, 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 레트로바이러스 벡터; (c) 아데노-관련 바이러스 벡터; (d) 단순헤르페스 바이러스 벡터; (e) SV40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 유두종 바이러스 벡터; (h) 피코나바이러스 벡터; (i) 폭스바이러스 벡터, 예를 들어, 오르토폭스, 예를 들어, 우두 바이러스 벡터 또는 조류폭스, 예를 들어, 카나리아 발진병 또는 수두; 및 (j) 보조-의존성 또는 무기력 아데노바이러스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 복제-불능 바이러스가 또한 유리할 수 있다. 다양한 벡터가 세포의 게놈에 통합되거나 통합되지 않을 것이다. 작제물은 요망시 트랜스펙션을 위한 바이러스 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 작제물은 에피솜 복제가 가능한 벡터, 예를 들어, EPV 및 EBV 벡터로 통합될 수 있다. iRNA의 재조합 발현을 위한 작제물은 표적 세포에서의 iRNA의 발현을 보장하기 위해 일반적으로 조절 성분, 예를 들어, 프로모터, 인핸서 등을 필요로 할 것이다. 벡터 및 작제물을 고려하는 다른 양태가 하기에 추가로 기재된다.

[0231] iRNA의 전달에 유용한 벡터는 요망되는 표적 세포 또는 조직에서 iRNA의 발현에 충분한 조절 성분(프로모터, 인핸서 등)을 포함할 것이다. 조절 성분은 항시성 또는 조절/유도성 발현을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0232] iRNA의 발현은, 예를 들어, 특정 생리학적 조절인자, 예를 들어, 순환 글루코스 수준, 또는 호르몬에 민감한 유도성 조절 서열을 이용함으로써 정밀하게 조절될 수 있다(문헌[Docherty *et al.*, 1994, FASEB J. 8:20-24]). 세포 또는 포유동물에서 dsRNA 발현의 조절에 적합한 상기 유도성 발현 시스템은, 예를 들어, 엑디손

(ecdysone), 에스트로겐, 프로게스테론, 테트라사이클린, 이합체화의 화학적 유도인자, 및 이소프로필-β-D1-티오갈락토피라노시드(IPTG)에 의한 조절을 포함한다. 당업자는 iRNA 트랜스유전자의 의도된 용도에 기초하여 적절한 조절/프로모터 서열을 선택할 수 있을 것이다.

[0233] iRNA를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 바이러스 벡터가 사용될 수 있다. 예를 들어, 레트로바이러스 벡터가 사용될 수 있다(문헌[Miller *et al.*, Meth. Enzymol. 217:581-599 (1993)] 참조). 이들 레트로바이러스 벡터는 바이러스 게놈의 정확한 패키징 및 숙주 세포 DNA로의 통합에 필요한 성분을 함유한다. iRNA를 인코딩하는 핵산 서열이 환자로의 핵산의 전달을 용이하게 하는 하나 이상의 벡터로 클로닝된다. 레트로바이러스 벡터에 관한 더욱 세부사항은, 예를 들어, 화학요법에 더욱 내성인 줄기세포를 제조하기 위해 조혈 줄기세포로 mdr1 유전자를 전달하기 위한 레트로바이러스 벡터의 사용을 기재하는 문헌[Boesen *et al.*, Biotherapy 6:291-302 (1994)]에서 발견될 수 있다. 유전자 요법에서의 레트로바이러스 벡터의 사용을 예시하는 다른 참조문헌은 문헌[Clowes *et al.*, J. Clin. Invest. 93:644-651 (1994)]; 문헌[Kiem *et al.*, Blood 83:1467-1473 (1994)]; 문헌[Salmons and Gunzberg, Human Gene Therapy 4:129-141 (1993)]; 및 문헌[Grossman and Wilson, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3:110-114 (1993)]이다. 사용에 고려되는 렌티바이러스 벡터는, 예를 들어, 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 6,143,520호; 5,665,557호; 및 5,981,276호에 기재된 HIV 기반 벡터를 포함한다.

[0234] 본 발명의 iRNA의 전달에서 사용하기 위해 아데노바이러스가 또한 고려된다. 아데노바이러스는, 예를 들어, 호흡기 상피로 유전자를 전달하기 위한 특히 매력적인 비히클이다. 아데노바이러스는 호흡기 상피를 자연적으로 감염시키고, 여기서 이들은 가벼운 질병을 야기시킨다. 아데노바이러스 기반 전달 시스템에 대한 다른 표적은 간, 중추신경계, 내피 세포, 및 근육이다. 아데노바이러스는 분열하지 않는 세포를 감염시킬 수 있는 장점을 갖는다. 문헌[Kozarsky and Wilson, Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503 (1993)]에서는 아데노바이러스-기반 유전자 요법의 개관이 제시되어 있다. 문헌[Bout *et al.*, Human Gene Therapy 5:3-10 (1994)]에서는 레수스 원숭이의 호흡기 상피로 유전자를 전달하기 위한 아데노바이러스 벡터의 사용이 설명되어 있다. 유전자 요법에서의 아데노바이러스의 사용의 다른 예는 문헌[Rosenfeld *et al.*, Science 252:431-434 (1991)]; 문헌[Rosenfeld *et al.*, Cell 68:143-155 (1992)]; 문헌[Mastrangeli *et al.*, J. Clin. Invest. 91:225-234 (1993)]; PCT 공개 WO94/12649호; 및 문헌[Wang, *et al.*, Gene Therapy 2:775-783 (1995)]에서 발견될 수 있다. 본 발명에서 특정된 iRNA를 발현시키기에 적합한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터를 작제하기 위한 방법, 및 표적 세포로 벡터를 전달하기 위한 방법은 문헌[Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20:1006-1010]에 기재되어 있다.

[0235] 또한, 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터가 본 발명의 iRNA를 전달하기 위해 사용될 수 있다(문헌[Walsh *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993)]; 미국 특허 번호 5,436,146호). 한 구현예에서, iRNA는, 예를 들어, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터를 갖는 재조합 AAV 벡터로부터의 2개의 별개의 상보적인 단일-가닥 RNA 분자로 발현될 수 있다. 본 발명에서 특정된 dsRNA를 발현시키기에 적합한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터를 작제하기 위한 방법, 및 표적 세포로 벡터를 전달하기 위한 방법은, 전체 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Samulski R *et al.* (1987), J. Virol. 61:3096-3101]; 문헌[Fisher K J *et al.* (1996), J. Virol, 70: 520-532]; 문헌[Samulski R *et al.* (1989), J. Virol. 63:3822-3826]; 미국 특허 번호 5,252,479호; 미국 특허 번호 5,139,941호; 국제 특허 출원 번호 WO 94/13788호; 및 국제 특허 출원 번호 WO 93/24641호에 기재되어 있다.

[0236] 본 발명의 iRNA의 전달에 적합한 또 다른 바이러스 벡터는 폭스 바이러스, 예를 들어, 백시니아 바이러스, 예를 들어, 약독화된 백시니아, 예를 들어, 변형된 바이러스 앙카라(Modified Virus Ankara, MVA) 또는 NYVAC, 조류 폭스, 예를 들어, 수두 또는 카나리아 발진병이다.

[0237] 바이러스 벡터의 향성(tropism)은 다른 바이러스로부터의 외피 단백질 또는 다른 표면 항원으로 벡터를 슈도타이핑(pseudotyping)시키거나, 적절한 경우 다양한 바이러스 캡시드 단백질을 치환시킴으로써 변형될 수 있다. 예를 들어, 렌티바이러스 벡터는 수포성 구내염 바이러스(VSV), 광견병, 에볼라, 모콜라(Mokola) 바이러스 등으로부터의 표면 단백질로 슈도타이핑될 수 있다. AAV 벡터는 다양한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하도록 벡터를 조작함으로써 다양한 세포를 표적화하도록 제조될 수 있으며, 예를 들어, 전체 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Rabinowitz J E *et al.* (2002), J Virol 76:791-801]을 참조하라.

[0238] 벡터의 약학적 제제는 허용되는 희석제 중의 벡터를 포함할 수 있거나, 유전자 전달 비히클이 임베딩(imbedding)되는 서방형 매트릭스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 레트로바이러스 벡터와 같은 완전한 유전자

전달 벡터가 재조합 세포로부터 온전하게 생성될 수 있는 경우, 약학적 제제는 유전자 전달 시스템을 생성하는 하나 이상의 세포를 포함할 수 있다.

[0239] **V. 본 발명의 약학적 조성물**

[0240] 또한, 본 발명은 본 발명의 iRNA를 포함하는 약학적 조성물 및 제형을 포함한다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 iRNA 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. iRNA를 함유하는 약학적 조성물은 Serpinc1 유전자의 발현 또는 활성과 관련된 질병 또는 장애, 예를 들어, 출혈성 장애를 치료하는데 유용하다. 이러한 약학적 조성물은 전달 방식을 기초로 하여 제형화된다. 한 예는 비경구 전달, 예를 들어, 정맥내(IV) 전달을 통한 전신 투여용으로 제형화되는 조성물이다. 다른 예는 예를 들어, 연속 펌프 주입에 의해서와 같이 뇌로의 주입에 의한 뇌 실질(brain parenchyma)로의 직접 전달용으로 제형화된 조성물이다. 본 발명의 약학적 조성물은 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 용량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적합한 용량은 하루 당 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위, 일반적으로 하루 당 체중 킬로그램 당 약 1 내지 50 mg의 범위 내일 것이다. 예를 들어, dsRNA는 단일 용량 당 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 또는 약 50 mg/kg으로 투여될 수 있다.

[0241] 예를 들어, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0242] 다른 구현예에서, dsRNA는 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/mg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kb, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/mg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kb, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/mg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kb, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/mg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kb, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/mg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kb, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 언급된 값의 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0243] 예를 들어, dsRNA는 약 0..01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6,

2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0244] 다른 구현예에서, dsRNA는 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/mg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kb, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/mg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kb, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/mg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kb, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/mg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kb, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/mg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kb, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 한 구현예에서, dsRNA는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0245] 예를 들어, 대상체는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg가 투여될 수 있다. 언급된 값의 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0246] 약학적 조성물은 매일 1회 투여되거나, iRNA는 하루 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3, 또는 이 이상의 하위-용량으로 투여되거나, 조절 방출 제형을 통해 연속적 주입 또는 전달을 사용하여 투여될 수 있다. 상기 경우, 각각의 하위-용량에 함유된 iRNA는 전체 일일 투여량을 달성하기 위해 상응하게 더 적어야 한다. 투여량 단위는 또한, 예를 들어, 수일의 기간에 걸친 iRNA의 지속 방출을 제공하는 통상적인 지속 방출 제형을 이용하여 수일에 걸친 전달용으로 조성될 수 있다. 지속 방출 제형은 당 분야에 널리 공지되어 있고, 이는 특정 부위에서의 작용제의 전달에 특히 유용하고, 예를 들어, 본 발명의 작용제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 구현예에서, 투여량 단위는 상응하는 다수의 일일 용량을 함유한다.

[0247] 다른 구현예에서, 약학적 조성물의 단일 용량은 길게 지속될 수 있어, 이후의 용량은 3, 4, 또는 5일 이하의 간격, 또는 1, 2, 3, 또는 4주 이하의 간격으로 투여된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 단일 용량의 본 발명의 약학적 조성물은 주 1회 투여된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 단일 용량의 본 발명의 약학적 조성물은 2개월마다 투여된다.

[0248] 당업자는 질병 또는 장애의 중증도, 이전의 치료, 대상체의 전반적 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 다른 질병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 특정 요인이 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 치료적 유효량의 조성물을 이용한 대상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 본 발명에 의해 포함되는 개별적 iRNA에 대한 유효 투여량 및 생체내 반감기의 측정은 통상적인 방법을 이용하거나, 본원 다른 곳에 기재된 바와 같은 적절한 동물 모델을 이용한 생체내 시험을 기초로 하여 이루어질 수 있다.

[0249] 마우스 유전학에서의 진전은 다양한 인간 질병, 예를 들어, Serpinc1의 발현의 감소로 효과를 얻을 출혈성 장애의 연구를 위한 다수의 마우스 모델을 생성시켰다. 이러한 모델은 iRNA의 생체내 시험, 및 치료적 유효 용량을 결정하기 위해 이용될 수 있다. 적합한 마우스 모델은, 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, A형 혈우병 마우스 모델 및 B형 혈우병 마우스 모델, 예를 들어, 응고 인자 유전자의 낙-아웃을 포함하는 마우스, 예를 들어, 문헌[Bolliger, *et al.* (2010) *Thromb Haemost* 103:1233-1238], 문헌[Bi L, *et al.* (1995) *Nat Genet* 10: 119-21], 문헌[Lin *et al.* (1997) *Blood* 90: 3962-6], 문헌[Kundu *et al.* (1998) *Blood* 92: 168-74], 문헌[Wang *et al.* (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 11563-6] 및 문헌[Jin, *et al.* (2004) *Blood* 104:1733]에 기재된 것들을 포함한다.

[0250] 본 발명의 약학적 조성물은 국소 또는 전신 치료가 요망되는지의 여부 및 치료되는 영역에 따라 다수의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 국소(예를 들어, 경피 패치에 의함), 예를 들어, 분무기에 의한 흡입 또는 통기를 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기에 의한 폐내; 기관내, 비내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구 투여일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복막내 또는 근내 주사 또는 주입; 예를 들어, 이식된 장치를 통한 피하; 또는, 예를 들어, 실질내, 수막강내 또는 뇌실내 투여에 의한 두개내 투여일 수 있다. iRNA는 간(예를 들어, 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적으로 하는 방식으로 전달될 수 있다. 국소 투여를 위한 약학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 겔, 점적, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약학적 담체, 수성, 분말, 또는 유성 베이스(base), 증점제 등이 필요하거나 요망될 수 있다. 코팅된 콘돔, 장갑 등이 또한 유용할 수 있다. 적합한 국소 제형은 본 발명에서 특정된 iRNA가 국소 전달제, 예를 들어, 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 계면활성제와 혼합되어 있는 제형을 포함한다. 적합한 지질 및 리포솜은 중성(예를 들어, 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예를 들어, 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예를 들어, 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)을 포함한다. 본 발명에서 특정된 iRNA는 리포솜 내에서 피막화될 수 있거나, 리포솜, 특히 양이온성 리포솜에 대해 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히, 양이온성 지질에 대해 복합체화될 수 있다. 적합한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C_{1-20} 알킬 에스테르(예를 들어, 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 국소 제형은 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 번호 6,747,014호에 상세히 기재되어 있다.

[0251] *A. 막성 분자 어셈블리를 포함하는 iRNA 제형*

[0252] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 iRNA는 막성 분자 어셈블리, 예를 들어, 리포솜 또는 미셀에서의 전달을 위해 제형화될 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "리포솜"은 적어도 하나의 이중층, 예를 들어, 하나의 이중층 또는 복수의 이중층으로 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 말한다. 리포솜은 친지성 물질로부터 형성된 막 및 수성 내부를 갖는 단일층 및 다중층 소낭을 포함한다. 수성 부분은 iRNA 조성물을 포함한다. 친지성 물질은 전형적으로 iRNA 조성물을 포함하지 않지만 일부 예에서는 포함할 수 있는 수성 외부로부터 수성 내부를 분리한다. 리포솜은 작용 부위로의 활성 성분의 운반 및 전달에 유용하다. 리포솜 막이 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포솜을 조직에 적용하는 경우, 리포솜 이중층은 세포막의 이중층과 융합한다. 리포솜 및 세포의 통합이 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수성 내용물은 세포로 전달되며, 여기서, iRNA는 표적 RNA에 특이적으로 결합할 수 있고, RNAi를 매개할 수 있다. 일부 경우에, 리포솜은 또한 예를 들어, 특정 세포 유형으로 iRNA를 지향시키기 위해 특이적으로 표적화된다.

[0253] RNAi 작용제를 포함하는 리포솜은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일 예에서, 리포솜의 지질 구성성분은 세제에 용해되어, 지질 구성성분과 함께 미셀이 형성되게 한다. 예를 들어, 지질 구성성분은 양친매성 양이온성

지질 또는 지질 컨쥬게이트일 수 있다. 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제에는 콜레이트, CHAPS, 옥틸글루코시드, 데옥시콜레이트 및 라우로일 사르코신이 포함된다. 그 다음, RNAi 작용제 제제를 지질 구성성분을 포함하는 미셀에 첨가한다. 지질 상의 양이온성 기는 RNAi 작용제와 상호작용하며, RNAi 작용제 주위에 응집되어 리포솜을 형성한다. 응집 후에, 세제를 예를 들어, 투석에 의해 제거하여, RNAi 작용제의 리포솜 제제를 제공한다.

[0254] 필요에 따라, 응집을 보조하는 담체 화합물은 응집 반응 동안, 예를 들어, 조절된 첨가에 의해 첨가될 수 있다. 예를 들어, 담체 화합물은 핵산 이외의 중합체(예를 들어, 스페르민 또는 스페르미딘)일 수 있다. 또한, pH는 응집을 지지하도록 조정될 수 있다.

[0255] 전달 비히클의 구조적 구성성분으로서 폴리뉴클레오티드/양이온 지질 복합체를 통합시킨 안정한 폴리뉴클레오티드 전달 비히클의 생성 방법은 예를 들어, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 WO 96/37194호에 추가로 기재되어 있다. 리포솜 제형은 또한 문헌[Felgner, P. L. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987]; 미국 특허 번호 4,897,355호; 미국 특허 번호 5,171,678호; 문헌[Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* 23:238, 1965]; 문헌[Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979]; 문헌[Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978]; 문헌[Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984]; 문헌[Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983]; 및 문헌[Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984]에 기재된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함할 수 있다. 전달 비히클로서 사용하기에 적절한 크기의 지질 응집물을 제조하기 위해 통상적으로 사용되는 기술은 초음파분해 및 동결-해동 플러스 압출을 포함한다(예를 들어, 문헌[Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986] 참조). 일관적으로 작고(50 내지 200 nm) 상대적으로 균일한 응집물이 요망되는 경우에 미세유동화가 사용될 수 있다(문헌[Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984]). 이들 방법은 RNAi 작용제 제제를 리포솜으로 패키징하기 위해 용이하게 조정된다.

[0256] 리포솜은 2개의 광범위한 분류로 나뉜다. 양이온성 리포솜은 음성으로 하전된 핵산 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성하는 양성으로 하전된 리포솜이다. 양성으로 하전된 핵산/리포솜 복합체는 음성으로 하전된 세포 표면에 결합하여 엔도솜에 내재화된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인해 리포솜이 파열하여 이들의 내용물이 세포질 내로 방출된다(문헌[Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985]).

[0257] pH-민감성이거나 음성으로 하전된 리포솜은 핵산과 복합체를 형성하기 보다는 핵산을 트랩핑한다. 핵산 및 지질은 모두 유사하게 하전되어 있으므로, 복합체 형성보다는 반발이 일어난다. 그럼에도 불구하고 일부 핵산은 이들 리포솜의 수성 내부 내에 트랩핑된다. pH-민감성 리포솜을 이용하여 티미딘 키나아제 유전자를 인코딩하는 핵산을 배양 중인 단층 세포로 전달하였다. 외인성 유전자의 발현이 표적 세포에서 관측되었다(문헌[Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274]).

[0258] 주요 유형 중 하나의 리포솜 조성물에는 자연-유래 포스파티딜콜린 이외의 인지질이 포함된다. 중성 리포솜 조성물은, 예를 들어 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면 음이온성 융합성 리포솜은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포솜 조성물은 포스파티딜콜린(PC), 예를 들어 대두 PC, 및 난(egg) PC로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.

[0259] 리포솜을 시험관내 및 생체내에서 세포로 도입하기 위한 다른 방법의 예에는 미국 특허 번호 5,283,185호; 미국 특허 번호 5,171,678호; WO 94/00569호; WO 93/24640호; WO 91/16024호; 문헌[Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994]; 문헌[Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993]; 문헌[Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992]; 문헌[Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993]; 및 문헌[Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992]이 포함된다.

[0260] 피부에 대한 약물의 전달에서의 유용성을 결정하기 위해, 비-이온성 리포솜 시스템, 특히 비-이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을 또한 시험하였다. 마우스 피부의 진피로 사이클로스포린-A를 전달하기 위해 Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형이 이용되었다. 결과는 상기 비이온성 리포솜 시스템이 피부의 다양한 층으로의 사이클로스포린 A의 침착을 촉진하는데 효과적인 것을 나타내었다(문헌[Hu *et al. S.T.P.Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466]).

[0261] 리포솜은 또한 "입체적으로 안정화된" 리포솜을 포함하고, 본원에서 사용되는 상기 용어는 리포솜으로 통합되는 경우 특화된 지질이 결핍된 리포솜에 비해 향상된 순환 수명을 발생시키는 하나 이상의 특화된 지질을 포함하는

리포솜을 나타낸다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예는 리포솜의 소포-형성 지질 부분의 일부가 (A) 하나 이상의 당지질, 예를 들어, 모노시알로강글리오시드 G_{M1}을 포함하거나, (B) 하나 이상의 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티로 유도체화된 것이다. 임의의 특정 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, 적어도 강글리오시드, 스핑고미엘린, 또는 PEG-유도체화된 지질을 함유하는 입체적으로 안정화된 리포솜에 대해, 상기 입체적으로 안정화된 리포솜의 향상된 순환 반감기는 망상내피계(RES)의 세포로의 감소된 흡수로부터 유래되는 것으로 당 분야에서 생각된다(문헌[Allen *et al.*, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42]; 문헌[Wu *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765]).

[0262] 하나 이상의 당지질을 포함하는 다양한 리포솜이 당 분야에 공지되어 있다. 문헌[Papahadjopoulos *et al.* (Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64)]에는 리포솜의 혈액 반감기를 개선시키는 모노시알로강글리오시드 G_{M1}, 갈락토세레브로시드 설페이트 및 포스파티딜이노시톨의 능력이 보고되어 있다. 이러한 발견은 문헌[Gabizon *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949)]에 해설되어 있다. 미국 특허 번호 4,837,028호 및 WO 88/04924호(둘 모두 Allen *et al.*)에는 (1) 스핑고미엘린 및 (2) 강글리오시드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로시드 설페이트 에스테르를 포함하는 리포솜이 개시되어 있다. 미국 특허 번호 5,543,152호(Webb *et al.*)에는 스핑고미엘린을 포함하는 리포솜이 개시되어 있다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜이 WO 97/13499호(Lim *et al*)에 개시되어 있다.

[0263] 한 구현예에서, 양이온성 리포솜이 사용된다. 양이온성 리포솜은 세포막에 융합할 수 있는 이점을 갖는다. 비-양이온성 리포솜은 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없지만, 생체내에서 대식구에 의해 취해지고, RNAi 작용제를 대식구로 전달하는데 사용될 수 있다.

[0264] 리포솜의 추가의 이점에는 다음이 포함된다: 자연 인지질로부터 수득된 리포솜은 생체적합성이며 생분해성이고; 리포솜은 광범위한 물과 지질 용해성 약물을 통합시킬 수 있고; 리포솜은 그들의 내부 구획 내의 피막화된 RNAi 작용제를 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다(문헌[Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245]). 리포솜 제형의 제조에서의 중요한 고려사항은 리포솜의 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 수성 부피이다.

[0265] 양성으로 하전된 합성 양이온성 지질, N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)를 사용하여 작은 리포솜을 형성할 수 있으며, 이는 핵산과 자발적으로 상호작용하여 지질-핵산 복합체를 형성하며, 지질-핵산 복합체는 조직 배양 세포의 세포막의 음성으로 하전된 지질과 융합하여, RNAi 작용제의 전달을 야기할 수 있다(예를 들어, DOTMA 및 DNA와 함께 그의 이용의 설명에 대해서는 문헌[Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987] 및 미국 특허 번호 4,897,355호 참조).

[0266] DOTMA 유사체, 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)을 인지질과 병용하여 DNA-복합체화 소낭을 형성할 수 있다. Lipofectin™(Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은 음성으로 하전된 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하여 복합체를 형성하는 양성으로 하전된 DOTMA 리포솜을 포함하는, 생 조직 배양 세포로의 고도의 음이온성 핵산의 전달을 위한 효과적인 작용제이다. 충분히 양성으로 하전된 리포솜이 사용되는 경우, 얻어진 복합체의 순전하도 또한 양성이다. 이러한 방식으로 제조된 양성으로 하전된 복합체는 음성으로 하전된 세포 표면에 자발적으로 부착되며, 원형질막과 융합되고, 기능성 핵산을 예를 들어, 조직 배양 세포로 효율적으로 전달한다. 다른 상업적으로 입수가능한 양이온성 지질, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP")(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은 올레일 모이어티가 에테르 결합보다는 에스테르에 의해 연결된다는 점에서 DOTMA와 상이하다.

[0267] 다른 보고된 양이온성 지질 화합물은 예를 들어, 2개 유형의 지질 중 하나에 컨쥬게이트된 카르복시스페르민을 포함하는 다양한 모이어티에 컨쥬게이트된 것들을 포함하며, 화합물, 예를 들어, 5-카르복시스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드("DOGS")(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카르복시스페르밀-아미드("DPPES")(예를 들어, 미국 특허 번호 5,171,678호 참조)를 포함한다.

[0268] 또 다른 양이온성 지질 컨쥬게이트는 DOPE와 함께 리포솜으로 제형화되는 콜레스테롤("DC-Chol")을 사용한 지질의 유도체화를 포함한다(문헌[Gao, X. and Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991] 참조). 폴리라이신을 DOPE에 컨쥬게이트시킴으로써 제조되는 리포폴리라이신은 혈청의 존재 하의 트랜스펙션에 효과적인 것으로 보고되었다(문헌[Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991]). 특정 세포주에 있어서, 컨쥬게이트된 양이온성 지질을 함유하는 이들 리포솜은 보다 낮은 독성을 나타내며, DOTMA-함유 조성물보다 더 효율적인 트랜스펙션을 제공하는 것으로 일컬어진다. 다른 상업적으로 입수가능한 양이온성 지질 제품은 DMRIE

및 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California) 및 리포펙타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오티드의 전달에 적합한 다른 양이온성 지질은 WO 98/39359호 및 WO 96/37194호에 기재되어 있다.

[0269] 리포솜 제형은 국소 투여에 특히 적절하며, 리포솜은 다른 제형에 대하여 몇몇 이점을 제시한다. 이러한 이점은 투여되는 약물의 높은 전신 흡수와 관련된 부작용 감소, 요망되는 표적에서의 투여된 약물의 축적 증가, 및 RNAi 작용제를 피부에 투여하는 능력을 포함한다. 일부 구현예에서 상피 세포로 RNAi 작용제를 전달하고, 또한 피부 조직, 예를 들어, 피부로의 RNAi 작용제의 침투를 증진시키기 위해 리포솜이 사용된다. 예를 들어, 리포솜은 국소 적용될 수 있다. 리포솜으로 제형화된 약물의 피부로의 국소 전달이 문서로 기록되어 있다(예를 들어, 문헌[Weiner *et al., Journal of Drug Targeting,* 1992, vol. 2,405-410] 및 문헌[du Plessis *et al., Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265]; 문헌[Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988]; 문헌[Itani, T. *et al. Gene* 56:267-276. 1987]; 문헌[Nicolau, C. *et al. Meth. Enz.* 149:157-176, 1987]; 문헌[Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983]; 문헌[Wang, C. Y. and Huang, L., P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987] 참조).

[0270] 또한, 비-이온성 리포솜 시스템, 특히, 비-이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을 시험하여, 피부로의 약물의 전달에서의 그들의 유용성을 결정하였다. Novasome I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비-이온성 리포솜 제형을 사용하여 약물을 마우스 피부의 진피로 전달하였다. RNAi 작용제가 있는 이러한 제형은 피부 장애를 치료하는데 유용하다.

[0271] iRNA를 포함하는 리포솜은 고도로 변형가능하게 만들 수 있다. 이러한 변형가능성은 리포솜의 평균 반경보다 더 작은 포어(pore)를 통하여 리포솜이 침투되게 할 수 있다. 예를 들어, 트랜스퍼솜(transfersome)은 한 유형의 변형가능한 리포솜이다. 트랜스퍼솜은 표면 가장자리-활성제(edge-activator), 보통 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가함으로써 제조될 수 있다. RNAi 작용제를 포함하는 트랜스퍼솜은 예를 들어, 피부 내의 각질세포로 RNAi 작용제를 전달하기 위해 감염에 의해 피하 전달될 수 있다. 온전한 포유동물 피부를 통과하기 위해, 지질 소낭은 적합한 경피 구배의 영향 하에서 각각 50 nm 미만의 직경을 갖는 일련의 미세 포어를 통해 통과해야 한다. 또한, 지질 특성 때문에, 이들 트랜스퍼솜은 자가-최적화(예를 들어, 피부 내의 모공의 형상에 적합화), 자가-복구될 수 있으며, 단편화 없이 빈번하게 그들의 표적에 도달하고, 종종 자가-로딩(self-loading)될 수 있다.

[0272] 본 발명에 적용가능한 다른 제형은 미국 가출원 번호 61/018,616호(출원일: 2008년 1월 2일); 61/018,611호(출원일: 2008년 1월 2일); 61/039,748호(출원일: 2008년 3월 26일); 61/047,087호(출원일: 2008년 4월 22일) 및 61/051,528호(출원일: 2008년 5월 8일)에 기재되어 있다. 또한, PCT 출원 번호 PCT/US2007/080331호(출원일: 2007년 10월 3일)에는 본 발명에 적용가능한 제형이 기재되어 있다.

[0273] 트랜스퍼솜은 리포솜의 또 다른 유형이며, 약물 전달 비히클에 대한 매력적인 후보자인 고도로 변형가능한 지질 응집물이다. 트랜스퍼솜은 이들이 비말보다 작은 포어를 통해 용이하게 침투할 수 있는 매우 고도로 변형가능한 지질 비말로 기재될 수 있다. 트랜스퍼솜은 이들이 사용되는 환경에 적합화될 수 있고, 예를 들어, 이들은 자가-최적화(피부 내의 모공의 형상에 적합화)되고, 자가-복구되고, 종종 단편화 없이 이들의 표적에 도달하고, 종종 자가-로딩된다. 트랜스퍼솜을 제조하기 위해, 표면 가장자리-활성제, 보통 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가하는 것이 가능하다. 피부에 혈청 알부민을 전달하기 위해 트랜스퍼솜이 사용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개 전달은 혈청 알부민을 함유하는 용액의 피하 주사만큼 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0274] 계면활성제는 제형, 예를 들어, 에멀젼(마이크로에멀젼을 포함함) 및 리포솜에서 널리 적용된다. 자연 및 합성 둘 모두의 많은 상이한 유형의 계면활성제의 특성을 분류하고 등급화시키는 가장 흔한 방식은 친수성/친유성 균형(hydrophile/lipophile balance, HLB)의 사용에 의한 것이다. 친수성기("헤드"로도 공지됨)의 특성은 제형에서 사용되는 다양한 계면활성제를 분류하기에 가장 유용한 수단을 제공한다(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0275] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 이는 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약학적 및 미용 제품에 광범위하게 적용되고, 광범위한 pH 값에 걸쳐 사용가능하다. 일반적으로, 이들의 HLB 값은 이들의 구조에 따라 2 내지 약 18의 범위이다. 비이온성 계면활성제는 비이온성 에스테르, 예를 들어, 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 및 에톡실화된 에스테르를 포함한다. 비이온성 알칸올아미드 및 에테르, 예를 들어, 지방

알콜 에톡실레이트, 프로폭실화된 알콜, 및 에톡실화/프로폭실화 블록 중합체가 또한 상기 부류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제가 비이온성 계면활성제 부류의 가장 대중적인 일원이다.

[0276] 계면활성제 분자가 음성 전하를 갖고, 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 카르복실레이트, 예를 들어, 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 황산의 에스테르, 예를 들어, 알킬 설페이트 및 에톡실화된 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들어, 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 부류의 가장 중요한 일원은 알킬 설페이트 및 비누이다.

[0277] 계면활성제 분자가 양성 전하를 갖고, 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제는 4차 암모늄 염 및 에톡실화된 아민을 포함한다. 4차 암모늄 염이 상기 부류의 가장 많이 사용되는 일원이다.

[0278] 계면활성제 분자가 양성 또는 음성 전하를 갖는 능력을 갖는 경우, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.

[0279] 약물 제품, 제형 및 에멀젼에서의 계면활성제의 사용이 개관되어 있다(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0280] 또한, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 iRNA는 미셀 제형으로 제공될 수 있다. "미셀"은 양친매성 분자가 구형 구조로 배열되어, 분자의 모든 소수성 부분이 안으로 향하게 하고, 친수성 부분이 주변의 수성상과 접촉하게 하는 특정 유형의 분자 어셈블리로서 본원에 정의되어 있다. 환경이 소수성이라면 역의 배열이 존재한다.

[0281] 경피막을 통한 전달에 적절한 혼합 미셀 제형은, siRNA 조성물, 알칼리 금속 C_8 내지 C_{22} 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물에는 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 허용되는 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레에이트, 모노라우레이트, 유리지치 오일, 앵초 오일의 균일물(evening of primrose oil), 메탄올, 트리하이드록시 옥소 콜라닐 글리신 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 글리세린, 폴리글리세린, 라이신, 폴리라이신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 그의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 그의 유사체, 케노데옥시콜레이트, 데옥시콜레이트 및 이들의 혼합물이 포함된다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트의 첨가와 동시에 또는 그 이후에 첨가될 수 있다. 혼합 미셀은 실질적으로 성분들의 임의의 종류의 혼합으로, 그러나, 더 작은 크기의 미셀을 제공하기 위해서는 격렬한 혼합으로 형성될 것이다.

[0282] 한 방법에서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 함유하는 제1 미셀 조성물을 제조한다. 그 다음, 제1 미셀 조성물을 적어도 3개의 미셀 형성 화합물과 혼합하여, 혼합 미셀 조성물을 형성한다. 다른 방법에서, 미셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 적어도 하나의 미셀 형성 화합물을 혼합한 다음, 격렬하게 혼합하면서 남아 있는 미셀 형성 화합물을 첨가함으로써 제조된다.

[0283] 페놀 및/또는 m-크레솔을 혼합 미셀 조성물에 첨가하여, 제형을 안정화시키고, 박테리아 성장에 대하여 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레솔은 미셀 형성 성분과 함께 첨가될 수 있다. 또한, 등장화제(isotonic agent), 예를 들어, 글리세린은 혼합 미셀 조성물의 형성 후에 첨가될 수 있다.

[0284] 스프레이로서의 미셀 제형의 전달을 위하여, 제형을 에어로졸 디스펜서(aerosol dispenser)에 넣을 수 있으며, 디스펜서에 추진제(propellant)를 충전한다. 추진제는 가압 하에서 디스펜서 내에 액체 형태로 존재한다. 수성상 및 추진제 상이 하나가 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록 성분의 비를 조정한다. 2개의 상이 존재한다면, 예를 들어, 계량형 밸브를 통하여 내용물의 일부를 분배하기 전에 디스펜서를 진탕시키는 것이 필요하다. 약제의 분배된 용량은 계량형 밸브로부터 미세한 스프레이로 추진된다.

[0285] 추진제는 수소-함유 클로로플루오로카본, 수소-함유 플루오로카본, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)가 사용될 수 있다.

[0286] 필수 성분의 특정 농도는 상대적으로 간단한 실험에 의해 결정될 수 있다. 구강을 통한 흡수에 있어서, 주사 또는 위장관을 통한 투여를 통한 흡수를 위하여 투여량을 적어도 2배 또는 3배 증가시키는 것이 종종 바람직하다.

[0287] *B. 지질 입자*

[0288] iRNA, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA는 지질 제형, 예를 들어, LNP에 완전히 피막화되어, 예를 들어, SPLP, pSPLP, SNALP 또는 다른 핵산-지질 입자를 형성할 수 있다.

[0289] 본원에서 사용되는 용어 "SNALP"는 SPLP를 포함하는 안정적인 핵산-지질 입자를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "SPLP"는 지질 소낭 내에 피막화된 플라스미드 DNA를 포함하는 핵산-지질 입자를 나타낸다. SNALP 및 SPLP는 통상적으로 양이온성 지질, 비-양이온성 지질, 및 입자의 응집을 방지하는 지질(예를 들어, PEG-지질 컨쥬게이트)을 함유한다. SNALP 및 SPLP는 전신 적용에 매우 유용한데, 이는 이들이 정맥내(i.v.) 주사 후에 연장된 순환 반감기를 나타내고, 원위 부위(예를 들어, 투여 부위와 신체적으로 떨어진 부위)에 축적되기 때문이다. SPLP는 PCT 공개 번호 WO 00/03683호에 기재된 바와 같은 피막화된 축합 작용제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 통상적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더욱 통상적으로 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더욱 통상적으로 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 통상적으로 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 갖고, 실질적으로 비독성이다. 또한, 본 발명의 핵산-지질 입자에 존재시 핵산은 뉴클레아제를 이용한 분해에 대해 수용액에서 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 이의 제조 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,976,567호; 5,981,501호; 6,534,484호; 6,586,410호; 6,815,432호; 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0324120호 및 PCT 공개 번호 WO 96/40964호에 개시되어 있다.

[0290] 한 구현예에서, 지질 대 약물 비(질량/질량 비)(예를 들어, 지질 대 dsRNA 비)는 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위 내일 것이다. 상기 언급된 범위의 중간의 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0291] 양이온성 지질은, 예를 들어, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(I-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(I-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레일옥시)프로필아민(DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레이옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(DLin-DAC), 1,2-디리놀레이옥시-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDAP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판(DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디오(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 이들의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 양이온성 지질은 입자 내에 존재하는 전체 지질의 약 20 mol % 내지 약 50 mol % 또는 약 40 mol %로 포함될 수 있다.

[0292] 또 다른 구현예에서, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란이 지질-siRNA 나노입자를 제조하는데 사용될 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은 참조로서 본원에 포함되는 2008년 10월 23일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 61/107,998호에 기재되어 있다.

[0293] 한 구현예에서, 지질-siRNA 입자는 63.0 ± 20 nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비와 함께, 40%의 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10%의 DSPC: 40%의 콜레스테롤: 10%의 PEG-C-DOMG(몰 퍼센트)를 포함한다.

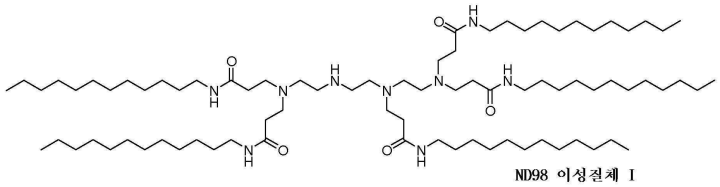
[0294] 이온화가능/비-양이온성 지질은 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-O-모노메틸 PE, 16-O-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티디에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있다. 비-양이온성 지질은 콜레스테롤이 포함되는 경우 입자에 존재하는 전체 지질의 약 5 mol % 내지 약 90 mol %, 약 10 mol %, 또는 약 58 mol %로 존재할 수 있다.

[0295] 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트된 지질은, 예를 들어, 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질, 비제한적인 예로, PEG-

디아실글리세롤(DAG), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라마이드(Cer), 또는 이들의 혼합물일 수 있다. PEG-DAA 컨쥬게이트는, 예를 들어, PEG-디라우릴옥시프로필(C_{12}), PEG-디미리스틸옥시프로필(C_{14}), PEG-디팔미틸옥시프로필(C_{16}), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(C_{18})일 수 있다. 입자의 응집을 방지하는 컨쥬게이트된 지질은 입자에 존재하는 전체 지질의 0 mol % 내지 약 20 mol % 또는 약 2 mol %로 존재할 수 있다.

[0296] 일부 구현예에서, 핵산-지질 입자는, 예를 들어, 입자에 존재하는 전체 지질의 약 10 mol % 내지 약 60 mol % 또는 약 48 mol %의 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

[0297] 한 구현예에서, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl(MW 1487)(참조로서 본원에 포함되는 2008년 3월 26일에 출원된 미국 특허 출원 번호 12/056,230호 참조), 콜레스테롤(Sigma-Aldrich), 및 PEG-세라마이드 C16(Avanti Polar Lipids)이 지질-dsRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)를 제조하는데 사용될 수 있다. 에탄올 중의 각각의 스톡 용액이 다음과 같이 제조될 수 있다: ND98, 133 mg/mℓ; 콜레스테롤, 25 mg/mℓ, PEG-세라마이드 C16, 100 mg/mℓ. ND98, 콜레스테롤, 및 PEG-세라마이드 C16 스톡 용액은 이후에, 예를 들어, 42:48:10의 몰 비로 조합될 수 있다. 조합된 지질 용액은, 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이고, 최종 소듐 아세테이트 농도가 약 100 내지 300 mM이 되도록 수성 dsRNA(예를 들어, 소듐 아세테이트 pH 5 중)와 혼합될 수 있다. 지질-dsRNA 나노입자는 통상적으로 혼합시에 자발적으로 형성된다. 요망되는 입자 크기 분포에 따라, 결과로서 생성된 나노입자 혼합물은, 예를 들어, 압출성형기(thermobarrel extruder), 예를 들어, Lipex Extruder(Northern Lipids, Inc)를 이용하여 폴리카르보네이트 막(예를 들어, 100 nm 컷-오프)을 통해 압출될 수 있다. 일부 경우에, 압출 단계는 생략될 수 있다. 에탄올 제거 및 동시의 완충제 교환은, 예를 들어, 투석 또는 접면 유동 여과에 의해 달성될 수 있다. 완충제는 약 pH 7, 예를 들어, 약 pH 6.9, 약 pH 7.0, 약 pH 7.1, 약 pH 7.2, 약 pH 7.3, 또는 약 pH 7.4에서, 예를 들어, 인산염 완충 염수(PBS)와 교환될 수 있다.



ND98 이성질체 I

[0298] 화학식 1

[0299] LNP01 제형은 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2008/042973호에 기재되어 있다.

[0300] 추가의 예시적인 지질-dsRNA 제형은 표 1에 기재되어 있다.

표 1

	이온화가능/양이온성 지질	양이온성 지질/비-양이온성 지질/콜레스테롤/PEG-지질 컨쥬게이트 지질:siRNA 비율
SNALP-1	1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 지질:siRNA ~ 7:1
2-XTC	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 지질:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민 (ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트 (MC3)	MC-3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1

[0301]

LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올 (Tech G1)	Tech G1/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 40/15/40/5 지질:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 지질:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/35/5 지질:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/콜레스테롤/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA: 10:1

[0302]

[0303] DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린

[0304] DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린

[0305] PEG-DMG: PEG-디디미리스토일 글리세롤(C14-PEG, 또는 PEG-C14)(2000의 평균 분자량을 갖는 PEG)

[0306] PEG-DSG: PEG-디스티릴 글리세롤(C18-PEG, 또는 PEG-C18)(2000의 평균 분자량을 갖는 PEG)

[0307] PEG-cDMA: PEG-카르바모일-1,2-디미리스틸옥시프로필아민(2000의 평균 분자량을 갖는 PEG)

[0308] SNALP(1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA))를 포함하는 제형이 참조로서 본원에 포함되는 2009년 4월 15일에 출원된 국제 공개 번호 WO2009/127060호에 기재되어 있다.

[0309] XTC를 포함하는 제형은, 예를 들어, 2009년 1월 29일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/148,366호; 2009년 3월 2일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/156,851호; 2009년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 일련 번호; 2009년 7월 24일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/228,373호; 2009년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/239,686호, 및 2010년 1월 29일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2010/022614호에 기재되어 있으며, 이들은 참조로서 본원에 포함된다.

[0310] MC3을 포함하는 제형은, 예를 들어, 2010년 6월 10일에 출원된 미국 특허 공개 번호 2010/0324120호에 기재되어 있으며, 이의 전체 내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0311] ALNY-100을 포함하는 제형은, 예를 들어, 2009년 11월 10일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US09/63933호에 기재되어 있으며, 이는 참조로서 본원에 포함된다.

[0312] C12-200을 포함하는 제형은 2009년 5월 5일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/175,770호 및 2010년 5월 5일에

출원된 국제 출원 번호 PCT/US10/33777호에 기재되어 있으며, 이들은 참조로서 본원에 포함된다.

[0313] *이온화가능/양이온성 지질의 합성*

[0314] 본 발명의 핵산-지질 입자에서 사용되는 화합물 중 임의의 화합물, 예를 들어, 양이온성 지질 등은 실시예에 더욱 상세히 기재되는 방법을 포함하는 공지된 유기 합성 기술에 의해 제조될 수 있다. 모든 치환기는 달리 나타내지 않는 한 하기 정의되는 바와 같다.

[0315] "알킬"은 1 내지 24개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형, 비고리형 또는 고리형의 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 대표적 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함하는 한편, 포화 분지형 알킬은 이소프로필, 2차-부틸, 이소부틸, 3차-부틸, 이소펜틸 등을 포함한다. 대표적 포화 고리형 알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하는 한편, 불포화 고리형 알킬은 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐 등을 포함한다.

[0316] "알케닐"은 인접한 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체 둘 모두를 포함한다. 대표적 직쇄 및 분지형 알케닐은 에틸에닐, 프로필에닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸에닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 포함한다.

[0317] "알키닐"은 인접한 탄소 사이에 적어도 하나의 삼중결합을 추가로 함유하는 상기 정의된 바와 같은 임의의 알킬 또는 알케닐을 의미한다. 대표적 직쇄 및 분지형 알키닐은 아세틸에닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1 부티닐 등을 포함한다.

[0318] "아실"은 부착 지점의 탄소가 하기 정의되는 바와 같은 옥소기로 치환된 임의의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐을 의미한다. 예를 들어, -C(=O)알킬, -C(=O)알케닐, 및 -C(=O)알키닐은 아실기이다.

[0319] "헤테로사이클"은 포화되거나, 불포화되거나, 방향족이고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 모노사이클릭, 또는 7 내지 10원 바이사이클릭, 헤테로사이클릭 고리를 의미하며, 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 상기 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있으며, 이러한 헤테로사이클은 상기 헤테로사이클 중 임의의 헤테로사이클이 벤젠 고리에 융합된 바이사이클릭 고리를 포함한다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 하기 정의되는 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로사이클은 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 하이단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로프리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함한다.

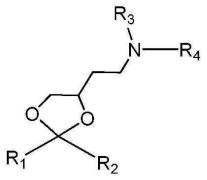
[0320] 용어 "임의로 치환된 알킬", "임의로 치환된 알케닐", "임의로 치환된 알키닐", "임의로 치환된 아실" 및 "임의로 치환된 헤테로사이클"은 치환되는 경우 적어도 하나의 수소 원자가 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 옥소 치환기(=O)의 경우, 2개의 수소 원자가 대체된다. 이와 관련하여, 치환기는 옥소, 할로겐, 헤테로사이클, -CN, -ORx, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx 및 -SOnNRxRy를 포함하며, 여기서 n은 0, 1 또는 2이고, Rx 및 Ry는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로사이클이고, 상기 알킬 및 헤테로사이클 치환기 각각은 옥소, 할로겐, -OH, -CN, 알킬, -ORx, 헤테로사이클, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx 및 -SOnNRxRy 중 하나 이상으로 추가로 치환될 수 있다.

[0321] "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 의미한다.

[0322] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 보호기의 사용을 필요로 할 수 있다. 보호기 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999] 참조). 간단히, 본 발명의 상황 내의 보호기는 작용기의 원치 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 특정 반응 동안 작용기의 반응성을 감추기 위해 작용기에 첨가될 수 있고, 이후 본래의 작용기를 나타내기 위해 제거될 수 있다. 일부 구현예에서, "알콜 보호기"가 사용된다. "알콜 보호기"는 알콜 작용기의 원치 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 당분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 첨가되고 제거될 수 있다.

[0323] *화학식 A의 합성*

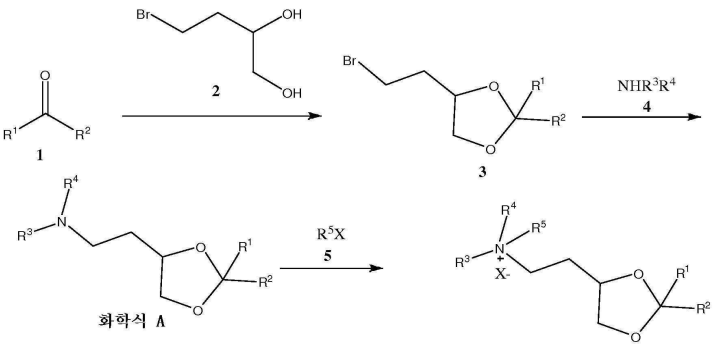
[0324] 일부 구현예에서, 본 발명의 핵산-지질 입자는 하기 화학식 A의 양이온성 지질을 이용하여 제형화된다:



[0325]

[0326] 상기 식에서, R1 및 R2는 독립적으로 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있으며, R3 및 R4는 독립적으로 저급 알킬이거나 R3 및 R4는 함께 합쳐져 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 XTC(2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란)이다. 일반적으로, 상기 화학식 A의 지질은 하기 반응식 1 또는 2에 의해 제조될 수 있고, 여기서 모든 치환기는 달리 표시하지 않는 한 상기 정의된 바와 같다.

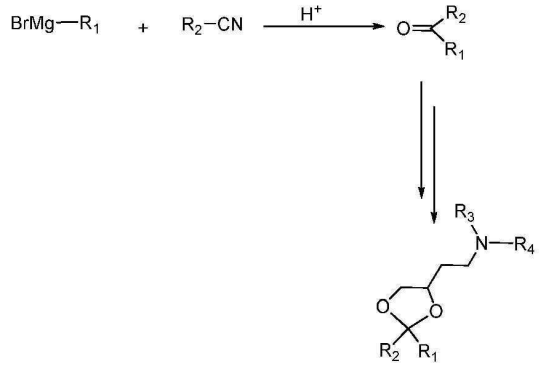
[0327] 반응식 1



[0328]

[0329] R1 및 R2가 독립적으로 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 이들 각각이 임의로 치환될 수 있고, R3 및 R4가 독립적으로 저급 알킬이거나, R3 및 R4가 함께 합쳐져 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있는 지질 A는 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 케톤(1) 및 브로마이드(2)는 구입하거나, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(1) 및 (2)의 반응은 케탈(3)을 발생시킨다. 아민(4)을 이용한 케탈(3)의 처리는 화학식 A의 지질을 발생시킨다. 화학식 A의 지질은 화학식(5)의 유기염을 이용하여 상응하는 암모늄 염으로 전환될 수 있고, 여기서 X는 할로겐, 하이드록시드, 포스페이트, 설페이트 등으로부터 선택된 음이온 반대이온이다.

[0330] 반응식 2



[0331]

[0332] 대안적으로, 케톤(1) 시작물질은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다. 그리냐르 시약(6) 및 시아니드(7)는 구입하거나, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물(6) 및 (7)의 반응은 케톤(1)을 발생시킨다. 케톤(1)의 화학식 A의 상응하는 지질로의 전환은 반응식 1에 기재된 바와 같다.

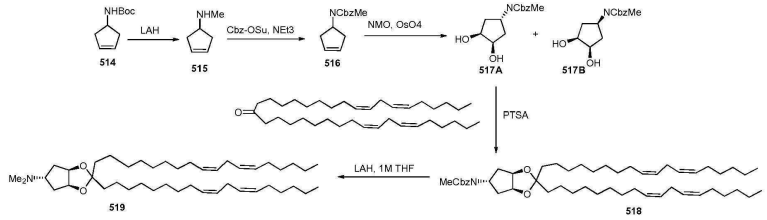
[0333] *MC3의 합성*

[0334] DLin-M-C3-DMA(즉, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트)의 제조는 하기와 같다. 디클로로메탄(5 ㎖) 중 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올(0.53 g), 4-N,N-디메틸아미노부티르산 하이드로클로라이드(0.51 g), 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.61g) 및 1-에

틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.53 g)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 희석된 염산으로 세척한 후, 희석된 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 분획을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 회전식 증발기(rotovap) 상에서 제거하였다. 잔여물을 1-5% 메탄올/디클로로메탄 용리 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼(20 g) 아래로 통과시켰다. 정제된 생성물을 함유하는 분획을 조합시키고, 용매를 제거하여, 무색 오일(0.54 g)을 생성시켰다.

[0335] *ALNY-100의 합성*

[0336] 케탈 519[ALNY-100]의 합성을 하기 반응식 3을 이용하여 수행하였다:

[0337] 

[0338] *화합물(515)의 합성*

[0339] 2목(two neck) RBF(1L) 내의 200 mℓ의 무수 THF 중 LiAlH4(3.74 g, 0.09852 mol)의 교반된 현탁액에 70 mℓ의 THF 중 화합물(514)(10g, 0.04926mol)의 용액을 질소 분위기 하에서 0℃에서 천천히 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료(TLC에 의함) 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 Na2SO4 용액의 조심스러운 첨가로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 여과시켰다. 잔여물을 THF로 잘 세척하였다. 여과액 및 세척액을 혼합시키고, 400 mℓ의 디옥산 및 26 mℓ의 농축된 HCl로 희석시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에서 제거하여, 백색 고체로서 화합물(515)의 하이드로클로라이드 염을 생성시켰다. 수율: 7.12 g 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 9.34 (브로드(broad), 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

[0340] *화합물(516)의 합성*

[0341] 250 mℓ의 2목 RBF 내의 100 mℓ의 무수 DCM 중 화합물(515)의 교반된 용액에 NEt3(37.2 mℓ, 0.2669 mol)를 첨가하고, 질소 분위기 하에서 0℃로 냉각시켰다. 50 mℓ의 무수 DCM 중 N-(벤질옥시-카르보닐옥시)-석신이미드(20 g, 0.08007 mol)를 천천히 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 반응 완료(TLC에 의해 2 내지 3시간) 후, 혼합물을 1N HCl 용액(1 x 100 mℓ) 및 포화 NaHCO3 용액(1 x 50 mℓ)으로 연속적으로 세척하였다. 이후, 유기층을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜, 미정제 물질을 생성시키고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 점착성 덩어리로 화합물(516)을 수득하였다. 수율: 11g(89%). 1H-NMR (CDC13, 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94%).

[0342] *화합물(517A) 및 화합물(517B)의 합성*

[0343] 사이클로펜텐(516)(5 g, 0.02164 mol)을 1목의 500 mℓ RBF 내의 220 mℓ의 아세톤 및 물(10:1)의 용액에 용해시키고, 여기에 실온에서 N-메틸 모르폴린-N-옥시드(7.6 g, 0.06492 mol) 및 이후 4.2 mℓ의 3차-부탄올 중 OsO4(0.275 g, 0.00108 mol)의 7.6% 용액을 첨가하였다. 반응 완료(약 3시간) 후, 혼합물을 고체 Na2SO3의 첨가로 켄칭시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mℓ)으로 희석시키고, 물(2 x 100 mℓ), 및 이후 포화 NaHCO3(1 x 50 mℓ) 용액, 물(1 x 30 mℓ), 및 최종적으로 염수(1 x 50 mℓ)로 세척하였다. 유기상을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 미정제 물질의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 정제로 부분입체 이성질체의 혼합물을 생성시키고, 이를 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다. 수득량: - 6 g 미정제

[0344] 517A - 피크-1 (백색 고체), 5.13 g (96%). 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73(m, 1H), 4.48-4.47(d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72-1.67(m, 4H). LC-MS-[M+H]-266.3, [M+NH4+]-283.5 존재, HPLC-97.86%. 입체화학이 X-선에 의해 확인되었다.

[0345] *화합물(518)의 합성*

[0346] 화합물(505)의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 화합물(518)(1.2 g, 41%)을 무색 오일로 수득하였다. 1H-NMR (CDC13, 400MHz): δ= 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m,1H), 4.58-4.57(m,2H), 2.78-2.74(m,7H), 2.06-2.00(m,8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H). HPLC-98.65%.

[0347] *화합물(519)의 합성을 위한 일반 절차*

[0348] 헥산(15 mℓ) 중 화합물(518)(1 eq)의 용액을 THF(1 M, 2 eq) 중 LAH의 얼음 냉각된 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 0.5시간에 걸쳐 40℃에서 가열한 후, 얼음 배쓰 상에서 다시 냉각시켰다. 혼합물을 포화 수성 Na2SO4로 조심스럽게 가수분해시킨 후, 셀라이트를 통해 여과시키고, 오일로 감소시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 무색 오일로 수득되는 순수한 화합물(519)(1.3 g, 68%)를 생성시켰다. 13C NMR δ = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; 전기분무(Electrospray) MS (+ve): C44H8ONO2에 대한 분자량 (M + H)+ 계산치 654.6, 실측치 654.6.

[0349] 표준 방법 또는 압출을 포함하지 않는 방법에 의해 제조된 제형은 유사한 방식으로 특성규명될 수 있다. 예를 들어, 제형은 통상적으로 육안 검사로 특성규명된다. 이들은 응집물 또는 침전물이 없는 희끄무레한 반투명 용액일 것이다. 지질-나노입자의 입자 크기 및 입자 크기 분포는, 예를 들어, Malvern Zetasizer Nano ZS(Malvern, USA)를 이용한 광 분산에 의해 측정될 수 있다. 입자는 약 20 내지 300 nm, 예를 들어, 40 내지 100 nm의 크기일 것이다. 입자 크기 분포는 단봉(unimodal)일 것이다. 제형 내의 전체 dsRNA 농도, 뿐만 아니라 엔트래핑된 분획은 염료 배제 검정을 이용하여 평가된다. 제형화된 dsRNA의 샘플은 제형 파괴 계면활성제, 예를 들어, 0.5% Triton-X100의 존재 또는 부재하에서 RNA-결합 염료, 예를 들어, Ribogreen(Molecular Probes)과 함께 인큐베이션될 수 있다. 제형에서의 전체 dsRNA는 표준 곡선과 비교한, 계면활성제를 함유하는 샘플로부터의 신호에 의해 결정될 수 있다. 엔트랩핑된 분획은 전체 dsRNA 함량으로부터 "부재" dsRNA 함량(계면활성제의 부재하에서의 신호에 의해 측정됨)을 공제함으로써 결정된다. 엔트랩핑된 dsRNA의 퍼센트는 통상적으로 85% 초과이다. SNALP 제형에 대해, 입자 크기는 적어도 30 nm, 적어도 40 nm, 적어도 50 nm, 적어도 60 nm, 적어도 70 nm, 적어도 80 nm, 적어도 90 nm, 적어도 100 nm, 적어도 110 nm, 및 적어도 120 nm이다. 적합한 범위는 통상적으로 대략 적어도 50 nm 내지 대략 적어도 110 nm, 대략 적어도 60 nm 내지 대략 적어도 100 nm, 또는 대략 적어도 80 nm 내지 대략 적어도 90 nm이다.

[0350] 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 미립자, 나노입자, 물 또는 비수성 매질 중 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 샤세(sachet), 정제 또는 소형 정제(minitablet)를 포함한다. 증점제, 착향제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합체가 요망될 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 제형은 본 발명에서 특정된 dsRNA가 하나 이상의 침투 향상제 계면활성제 및 킬레이트제와 함께 투여되는 것이다. 적합한 계면활성제는 지방산 및/또는 이의 에스테르 또는 염, 담즙산 및/또는 이의 염을 포함한다. 적합한 담즙산/염은 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산(UDCA), 콜산, 데하이드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산(glucholic acid), 글리콜산(glycholic acid), 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트 및 소듐 글리코디하이드로푸시데이트를 포함한다. 적합한 지방산은 아라키돈산, 운데칸산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염(예를 들어, 소듐)을 포함한다. 일부 구현예에서, 침투 향상제의 조합물, 예를 들어, 담즙산/염과 조합된 지방산/염이 사용된다. 한 예시적 조합물은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 소듐 염이다. 추가 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르를 포함한다. 본 발명에서 특정된 dsRNA는 분무되는 건조 입자를 포함하는 과립 형태로 경구 전달될 수 있거나, 복합체화되어 미립자 또는 나노입자를 형성할 수 있다. dsRNA 복합체화 작용제는 폴리-아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화된 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화된 폴리이민, 폴룰란(pollulan), 셀룰로스 및 전분을 포함한다. 적합한 복합체화 작용제는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-라이신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸에틸렌 P(TDAE), 폴리아미노스티렌(예를 들어, p-아미노), 폴리(메틸시아노아크릴레이트), 폴리(에틸시아노아크릴레이트), 폴리(부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소헥실시아노아크릴레이트), DEAE-메타크릴레이트, DEAE-헥실아크릴레이트, DEAE-아크릴아미드, DEAE-알부민 및 DEAE-덱스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴

리(D,L-락트산), 폴리(DL-락틱-코-글리콜산(PLGA)), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 포함한다. dsRNA에 대한 경구 제형 및 이의 제조는 각각이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 6,887,906호, 미국 공개 번호 20030027780호, 및 미국 특허 번호 6,747,014호에 상세히 기재되어 있다.

[0351] 비경구, 실질내(뇌로의 투여), 수막강내, 뇌실내 또는 간내 투여를 위한 조성물 및 제형은 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제, 비제한적인 예로, 침투 향상제, 담체 화합물 및 다른 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 또한 함유할 수 있는 멸균 수용액을 포함할 수 있다.

[0352] 본 발명의 약학적 조성물은, 비제한적인 예로, 용액, 에멀젼, 및 리포솜-함유 제형을 포함한다. 이들 조성물은 미리형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다양한 성분으로부터 생성될 수 있다. 간 장애, 예를 들어, 간 암종을 치료하는 경우 간을 표적으로 하는 제형이 특히 바람직하다.

[0353] 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있는 본 발명의 약학적 제형은 약학 산업에서 널리 공지된 통상적인 기술에 따라 제조될 수 있다. 이러한 기술은 활성 성분과 약학적 담체(들) 또는 부형제(들)를 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 충분하게 회합시킨 후, 필요시 제품을 성형시킴으로써 제조된다.

[0354] 본 발명의 조성물은 많은 가능한 투여 형태, 비제한적인 예로, 정제, 캡슐, 겔 캡슐, 액체 시럽, 연성 겔, 좌약, 및 관장제 중 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합된 매질의 현탁액으로 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

[0355] *C. 추가 제형*

[0356] *i. 에멀젼*

[0357] 본 발명의 조성물은 에멀젼으로 제조되고 제형화될 수 있다. 에멀젼은 통상적으로 0.1 ㎛ 직경을 보통 초과하는 비말 형태의 또 다른 액체에 분산된 한 액체의 이종성 시스템이다(예를 들어, 문헌[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]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245]; 문헌[Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335]; 문헌[Higuchi *et al.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301] 참조). 에멀젼은 종종 서로 충분히 혼합되고 분산된 2개의 비혼화성 액체 상을 포함하는 2상 시스템이다. 일반적으로, 에멀젼은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 종류일 수 있다. 수성상이 벌크 유성상으로의 미세한 비말로 미세하게 나누어지고 분산되는 경우, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 에멀젼으로 언급된다. 대안적으로, 유성상이 벌크 수성상으로의 미세한 비말로 미세하게 나누어지고 분산되는 경우, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 에멀젼으로 언급된다. 에멀젼은 분산된 상에 더하여 추가 성분, 및 수성상 또는 유성상 중 용액으로 제공되거나, 별개의 상으로 자체로 제공될 수 있는 활성 약물을 함유할 수 있다. 약학적 부형제, 예를 들어, 유화제, 안정화제, 염료, 및 항산화제가 또한 필요시 에멀젼에 제공될 수 있다. 약학적 에멀젼은 또한, 예를 들어, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀젼의 경우에서와 같이 2개보다 많은 상으로 구성되는 다중 에멀젼일 수 있다. 상기 복합체 제형은 종종 간단한 2원 에멀젼이 제공하지 않는 특정한 장점을 제공한다. o/w 에멀젼의 개별적 오일 비말이 작은 물 비말을 둘러싸는 다중 에멀젼이 w/o/w 에멀젼을 구성한다. 마찬가지로, 유성 연속 상 내에서 안정화된 물의 소구체 내에서 둘러싸인 오일 비말의 시스템이 o/w/o 에멀젼을 제공한다.

[0358] 에멀젼은 열역학적 안정성이 거의 없거나 없는 것을 특징으로 한다. 종종, 에멀젼의 분산되거나 불연속적인 상이 외부 또는 연속 상으로 잘 분산되고, 유화제의 사용 또는 제형의 점도를 통해 상기 형태로 유지된다. 에멀젼의 상 중 어느 상이든 에멀젼-유형 연고 베이스 및 크림의 경우에서와 같이 반고체 또는 고체일 수 있다. 에멀젼을 안정화시키는 다른 수단은 에멀젼의 어느 상으로 통합될 수 있는 유화제의 사용을 수반한다. 유화제는 합성 계면활성제, 자연 발생 유화제, 흡수 베이스, 및 미세하게 분산된 고체의 4개의 부류로 넓게 분류될 수 있다(예를 들어, 문헌[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]; 문헌[Idson, in

Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199] 참조).

[0359] 표면활성제로도 공지된 합성 계면활성제는 에멀젼의 제형에서 광범위하게 적용되며, 이는 문헌에 개관되어 있다(예를 들어, 문헌[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]; 문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199] 참조). 계면활성제는 통상적으로 양친매성이고, 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성 특성의 비는 친수성/친유성 균형(HLB)으로 명명되었으며, 이는 제형의 제조에서 계면활성제를 분류하고 선택하는데 있어서 가치있는 도구이다. 계면활성제는 친수성 기의 특성을 기초로 하여 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성으로 상이한 부류로 분류될 수 있다(예를 들어, 문헌[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] 참조).

[0360] 에멀젼 제형에서 사용되는 자연 발생 유화제는 라놀린, 밀랍, 포스파티드, 레시틴 및 아카시아를 포함한다. 흡수 베이스는 무수 라놀린 및 친수성 페트로라텀(petrolatum)과 같이 이들이 이들의 반고체 경도를 유지하면서 w/o 에멀젼을 형성시키기 위해 물을 흡수할 수 있도록 하는 친수성 특성을 갖는다. 미세하게 나누어진 고체가 또한, 특히 계면활성제와 조합되고, 점성 제제 내에서 우수한 유화제로 사용되어 왔다. 이들은 극성 무기 고체, 예를 들어, 중금속 하이드록사이드, 비팽윤 점토, 예를 들어, 벤토나이트, 애타풀자이트(attapulgite), 헥토라이트, 카올린, 몬모릴로나이트, 콜로이드 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 안료 및 비극성 고체, 예를 들어, 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트를 포함한다.

[0361] 매우 다양한 비-유화 물질이 또한 에멀젼 제형에 포함되며, 이들은 에멀젼의 특성에 기여한다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알콜, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 보존제 및 항산화제를 포함한다(문헌[Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]).

[0362] 친수성 콜로이드 또는 하이드로콜로이드는 자연 발생 검(gum) 및 합성 중합체, 예를 들어, 다당류(예를 들어, 아카시아, 아가, 알긴산, 카라기난(carrageenan), 구아 검, 카라야 검(karaya gum), 및 트래거캔쓰(tragacanth)), 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 및 카르복시프로필셀룰로스), 및 합성 중합체(예를 들어, 카르보머, 셀룰로스 에테르, 및 카르복시비닐 중합체)를 포함한다. 이들은 물 내에서 분산되거나 팽창하여, 분산된-상 비말 주위에 강한 계면 필름을 형성시키고, 외부 상의 점도를 증가시킴으로써 에멀젼을 안정화시키는 콜로이드 용액을 형성시킨다.

[0363] 에멀젼은 종종 미생물의 성장을 용이하게 도울 수 있는 다수의 성분, 예를 들어, 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 포스파티드를 함유하므로, 이들 제형은 종종 보존제를 포함한다. 에멀젼 제형에 포함되는 일반적으로 사용되는 보존제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4차 암모늄 염, 벤즈알코늄 클로라이드, p-하이드록시벤조산의 에스테르, 및 붕산을 포함한다. 제형의 변패를 방지하기 위해 항산화제가 또한 에멀젼 제형에 일반적으로 첨가된다. 사용되는 항산화제는 자유 라디칼 제거제, 예를 들어, 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 또는 환원제, 예를 들어, 아스코르브산 및 소듐 메타비설피트, 및 항산화제 상승작용제, 예를 들어, 시트르산, 타르타르산, 및 레시틴일 수 있다.

[0364] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀젼 제형의 적용 및 이들의 제조 방법은 문헌에 개관되어 있다(예를 들어, 문헌[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]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199] 참조). 제형화의 용이성, 뿐만 아니라 흡수로부터의 효능 및 생체이용률의 입장으로 인해, 경구 전달을 위한 에멀젼 제형이 매우 다양하게 사용되어 왔다(예를 들어, 문헌[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]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman,

Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199] 참조). 광유 베이스 설사제, 지용성 비타민 및 고지방 영양 제제가 특히 o/w 에멀젼으로서 일반적으로 경구로 투여되는 물질이다.

[0365] *ii. 마이크로에멀젼*

[0366] 본 발명의 한 구현예에서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀젼으로 제형화된다. 마이크로에멀젼은 단일 광학적으로 등방성이고, 열역학적으로 안정적인 액체 용액인 물, 오일 및 양친매성의 시스템으로 정의될 수 있다(예를 들어, 문헌[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]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245] 참조). 통상적으로, 마이크로에멀젼은 먼저 계면활성제 수용액에 오일을 분산시킨 후, 충분한 양의 네번째 성분, 일반적으로 중간 사슬-길이 알콜을 첨가하여 투명한 시스템을 형성시킴으로써 제조되는 시스템이다. 따라서, 마이크로에멀젼은 또한 표면-활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 2개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정적이고, 등방성의 투명한 분산액으로 기재되어 왔다(문헌[Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215]). 마이크로에멀젼은 일반적으로 오일, 물, 계면활성제, 보조계면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5개의 성분의 조합을 통해 제조된다. 마이크로에멀젼이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 유형인지의 여부는 사용되는 오일 및 계면활성제의 특성, 및 계면활성제 분자의 극성 헤드 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적 패킹에 좌우된다(문헌[Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271]).

[0367] 상태도(phase diagram)를 이용한 현상학적 방법이 광범위하게 연구되었고, 마이크로에멀젼을 제형화시키는 방법의 당업자에 대한 광범위한 지식을 발생시켰다(예를 들어, 문헌[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]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245]; 문헌[Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335] 참조). 통상적인 에멀젼에 비해, 마이크로에멀젼은 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정적인 비말의 형성에서 수-불용성 약물을 용해화시키는 장점을 제공한다.

[0368] 마이크로에멀젼의 제조에서 사용되는 계면활성제는 단독이거나 보조계면활성제와 조합된 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올레에이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올레에이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올레에이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올레에이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올레에이트(SO750), 데카글리세롤 데카올레에이트(DAO750)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보조계면활성제, 보통 단쇄 알콜, 예를 들어, 에탄올, 1-프로판올, 및 1-부탄올은 계면활성제 필름으로 침투하고, 그 결과로서 계면활성제 분자 사이에서 생성된 빈 공간으로 인해 무질서한 필름을 생성시킴으로써 계면 유동성을 증가시키는 작용을 한다. 그러나, 마이크로에멀젼은 보조계면활성제의 사용 없이 제조될 수 있고, 알콜을 함유하지 않는 자가-유화 마이크로에멀젼 시스템이 당 분야에 공지되어 있다. 수성상은 통상적으로 물, 약물의 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 에틸렌 글리콜의 유도체일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 오일상은 물질, 예를 들어, Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간 사슬(C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세리드, 폴리옥시에틸화된 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알콜, 폴리글리콜화된 글리세리드, 포화 폴리글리콜화된 C8-C10 글리세리드, 식물성 오일 및 실리콘 오일을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0369] 마이크로에멀젼은 약물 용해화 및 약물의 향상된 흡수의 관점으로부터 특히 흥미롭다. 펩티드를 포함하는 약물의 경구 생체이용률을 향상시키기 위해 지질 기반 마이크로에멀젼(o/w 및 w/o 둘 모두)이 제안되었다(예를 들어, 미국 특허 번호 6,191,105호; 7,063,860호; 7,070,802호; 7,157,099호; 문헌[Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390]; 문헌[Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205] 참조). 마이크로에멀젼은 개선된 약물 용해화, 효소 가수분해로부터 약물의 보호, 막 유동성 및 투과성에서의 계면활성제-유도 변화로 인한 약물 흡수의 가능한 향상, 제조의 용이성, 고체 투여 형태에 비한 경구 투여의 용이성, 개선된 임상 효능, 및 감소된 독성의 장점을 제공한다(예를 들어, 미국 특허 번호 6,191,105호;

7,063,860호; 7,070,802호; 7,157,099호; 문헌[Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385]; 문헌[Ho *et al.*, J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143] 참조). 종종, 마이크로에멀젼은, 이들의 성분이 주위 온도에서 함께 모이는 경우에 자발적으로 형성될 수 있다. 이는 열불안정성 약물, 펩티드 또는 iRNA를 제형화하는 경우에 특히 유리할 수 있다. 마이크로에멀젼은 미용 및 약학적 적용 둘 모두에서 활성 성분의 경피 전달에서 효과적이다. 본 발명의 마이크로에멀젼 조성물 및 제형이 위장관으로부터의 iRNA 및 핵산의 증가된 전신 흡수를 촉진할 뿐만 아니라, iRNA 및 핵산의 국소 세포 흡수를 개선시킬 것이 예상된다.

[0370] 본 발명의 마이크로에멀젼은 또한 제형의 특성을 개선시키고, 본 발명의 iRNA 및 핵산의 흡수를 향상시키기 위해, 추가 성분 및 첨가제, 예를 들어, 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라솔(Labrasol), 및 침투 향상제를 함유할 수 있다. 본 발명의 마이크로에멀젼에서 사용되는 침투 향상제는 5개의 광범위한 부류인 계면활성제, 지방산, 담즙산염, 킬레이트제, 및 비-킬레이트화 비-계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(문헌[Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92]). 상기 부류 각각은 하기에 논의된다.

[0371] *iii. 미립자*

[0372] 본 발명의 RNAi 작용제는 입자, 예를 들어, 미립자에 통합될 수 있다. 미립자는 분무-건조에 의해 생성될 수 있으나, 또한 동결건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조 또는 이들 기술의 조합을 포함하는 다른 방법에 의해 생성될 수도 있다.

[0373] *iv. 침투 향상제*

[0374] 한 구현예에서, 본 발명은 동물의 피부로의 핵산, 특히 iRNA의 효과적인 전달을 달성하기 위해 다양한 침투 향상제를 이용한다. 대부분의 약물은 이온화된 형태 및 비이온화된 형태 둘 모두로 용액 중에 존재한다. 그러나, 보통 지질 용해성 또는 친지성 약물만이 세포막을 용이하게 가로지른다. 가로질러지는 막이 침투 향상제로 처리되는 경우 비-친지성 약물도 세포막을 가로지를 수 있는 것으로 밝혀졌다. 세포막을 가로지르는 비-친지성 약물의 확산을 돕는 것에 더하여, 침투 향상제는 또한 친지질성 약물의 침투성을 향상시킨다.

[0375] 침투 향상제는 5개의 광범위한 부류, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙산염, 킬레이트제, 및 비-킬레이트화 비-계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예를 들어, 문헌[Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92] 참조). 침투 향상제의 상기 언급된 부류 각각은 하기에 매우 상세히 기재된다.

[0376] 계면활성제(또는 "표면-활성제")는 수용액에 용해되는 경우, 점막을 통한 iRNA의 흡수가 향상되는 결과와 함께 용액의 표면 장력 또는 수용액과 또 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시키는 화학적 엔티티(entity)이다. 담즙산 염 및 지방산에 더하여, 상기 침투 향상제는, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예를 들어, 문헌[Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92] 참조); 및 퍼플루오계 에멀젼(perfluorochemical emulsions), 예를 들어, FC-43(문헌[Takahashi *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252] 참조)을 포함한다.

[0377] 침투 향상제로 작용하는 다양한 지방산 및 이들의 유도체는, 예를 들어, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데칸산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인 (1-모노올레오일-rac-글리세롤), 디라우린, 카프릴산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 이들의 C_{1-20} 알킬 에스테르(예를 들어, 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 이들의 모노- 및 디-글리세리드(즉, 올레에이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀레에이트 등)을 포함한다(예를 들어, 문헌[Touitou, E., *et al.* Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[El Hariri *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654] 참조).

[0378] 담즙의 생리학적 역할은 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진을 포함한다(예를 들어, 문헌[Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935] 참조). 다양한 자연 담즙산 염, 및 이들의 합성 유도체가

침투 향상제로 작용한다. 따라서, 용어 "담즙산 염"은 담즙의 자연 발생 성분 중 임의의 성분 뿐만 아니라 이들의 합성 유도체 중 임의의 유도체를 포함한다. 적합한 담즙산 염은, 예를 들어, 콜산(또는 이의 약학적으로 허용되는 소듐 염, 소듐 콜레이트), 데하이드로콜산(소듐 데하이드로콜레이트), 데옥시콜산(소듐 데옥시콜레이트), 글루콜산(소듐 글루콜레이트), 글리콜산(소듐 글리코콜레이트), 글리코데옥시콜산(소듐 글리코데옥시콜레이트), 타우로콜산(소듐 타우로콜레이트), 타우로데옥시콜산(소듐 타우로데옥시콜레이트), 케노데옥시콜산(소듐 케노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트(STDHF), 소듐 글리코 디하이드로푸시데이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE)를 포함한다(예를 들어, 문헌[Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Swinyard, Chapter 39 In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Yamamoto *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25]; 문헌[Yamashita *et al.*, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583] 참조).

[0379] 본 발명과 관련하여 사용되는 킬레이트제는 점막을 통한 iRNA의 흡수가 향상되는 결과와 함께, 용액으로부터의 금속 이온과 함께 복합체를 형성함으로써 용액으로부터의 금속 이온을 제거하는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 침투 향상제로서의 용도와 관련하여, 킬레이트제는 대부분의 특성규명된 DNA 뉴클레아제가 촉매작용을 위해 2가 금속 이온을 필요로 하고, 이에 따라 킬레이트제에 의해 억제됨에 따라 DNase 억제제로서 또한 작용하는 추가 장점을 갖는다(문헌[Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339]). 적합한 킬레이트제는 디소듐 에틸렌디아민테트라아세테이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예를 들어, 소듐 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레트-9 및 β-디케톤의 N-아미노 아실 유도체(에나민)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다(예를 들어, 문헌[Katdare, A. *et al.*, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Buur *et al.*, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51] 참조).

[0380] 본원에서 사용되는 바와 같은, 비-킬레이트화 비-계면활성제 침투 향상제 화합물은 킬레이트제 또는 계면활성제로서 무의미한 활성을 나타내지만, 그럼에도 불구하고 소화관 점막(alimentary mucosa)을 통해 iRNA의 흡수를 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다(예를 들어, 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33] 참조). 이러한 부류의 침투 향상제는, 예를 들어, 불포화 사이클릭 우레아, 1-알킬- 및 1-알케닐아자사이클로-알카논 유도체(문헌[Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]); 및 비-스테로이드 항-염증제, 예를 들어, 디클로페낙 소듐, 인도메타신 및 페닐부타존(문헌[Yamashita *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626])을 포함한다.

[0381] 세포 수준에서 iRNA의 흡수를 향상시키는 작용제가 또한 본 발명의 약학적 조성물 및 다른 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 양이온성 지질, 예를 들어, 리포펙틴(미국 특허 번호 5,705,188호(Junichi *et al.*)), 양이온성 글리세롤 유도체, 및 다가양이온성 분자, 예를 들어, 폴리라이신(PCT 출원 WO 97/30731호(Lollo *et al.*))이 또한 dsRNA의 세포 흡수를 향상시키는 것으로 공지되어 있다. 시판되는 트랜스펙션 시약의 예는, 예를 들어, 특히 Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™(Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™(Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™(Invitrogen; Carlsbad, CA), X-tremeGENE Q2 트랜스펙션 시약(Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland), DOTAP 리포솜 트랜스펙션 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), DOSPER 리포솜 트랜스펙션 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), 또는 Fugene(Grenzacherstrasse, Switzerland), Transfectam® 시약(Promega; Madison, WI), TransFast™ 트랜스펙션 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-20 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-50 시약(Promega; Madison, WI), DreamFect™(OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect(OZ Biosciences; Marseille, France), TransPass[a] D1 트랜스펙션 시약(New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™(Invivogen; San Diego, CA, USA), PerFectin 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), NeuroPORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER

2 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), Cytofectin 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), BaculoPORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), TroganPORTER™ 트랜스펙션 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect(Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect(Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR(B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR(B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), 또는 HiFect™(B-Bridge International, Mountain View, CA, USA)을 포함한다.

[0382] 투여된 핵산의 침투를 향상시키기 위해 글리콜, 예를 들어, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜, 피롤, 예를 들어, 2-피롤, 아존, 및 테르펜, 예를 들어, 리모넨 및 멘톤을 포함하는 다른 작용제가 사용될 수 있다.

[0383] *v. 담체*

[0384] 본 발명의 특정 조성물은 또한 제형 내에 담체 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 "담체 화합물" 또는 "담체"는 비활성(즉, 그 자체로 생물학적 활성을 갖지 않음)이지만, 예를 들어, 생물학적 활성 핵산을 분해시키거나, 순환으로부터 이의 제거를 촉진시킴으로써 생물학적 활성을 갖는 핵산의 생체이용률를 감소시키는 생체내 방법에 의해 핵산으로 인지되는 핵산 또는 이의 유사체를 나타낼 수 있다. 핵산 및 담체 화합물(통상적으로, 담체 화합물은 과량)의 공동투여는 추정상 공통의 수용체에 대한 담체 화합물과 핵산 사이의 경쟁으로 인해 간, 신장 또는 다른 순환외 저장소에서 회수되는 핵산의 양의 실질적 감소를 발생시킬 수 있다. 예를 들어, 간 조직에서의 부분적인 포스포로티오에이트 dsRNA의 회수는, 폴리이노신산, 덱스트란 설페이트, 폴리시티드산(polycytidic acid) 또는 4-아세트아미도-4'이소티오시아노-스틸벤-2,2'-디설폰산과 함께 공동투여되는 경우에 감소될 수 있다(문헌[Miyao *et al.*, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121]; 문헌[Takakura *et al.*, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183]).

[0385] *vi. 부형제*

[0386] 담체 화합물과 대조적으로, "약학적 담체" 또는 "부형제"는 동물에게 하나 이상의 핵산을 전달하기 위한 약학적으로 허용되는 용매, 현탁제 또는 임의의 다른 약학적으로 비활성인 비히클이다. 부형제는 액체이거나 고체일 수 있고, 핵산 및 제공된 약학적 조성물의 다른 성분과 조합되는 경우에 요망되는 벌크, 경도 등을 제공하기 위해 의도하는 계획된 투여 방식에 따라 선택된다. 통상적인 약학적 담체는 결합제(예를 들어, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 등); 충전제(예를 들어, 락토스 및 다른 당, 미정질 셀룰로스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로스, 폴리아크릴레이트 또는 칼슘 하이드로겐 포스페이트 등); 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 실리카, 콜로이드 이산화규소, 스테아르산, 금속 스테아레이트, 수소처리된 식물성 오일, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트 등); 붕해제(예를 들어, 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 등); 및 습윤제(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트 등)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0387] 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비-비경구 투여에 적합한 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 또한 본 발명의 조성물을 제형화하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0388] 핵산의 국소 투여를 위한 제형은 멸균 및 비-멸균 수용액, 통상적인 용매, 예를 들어, 알콜 중 비-수성 용액, 또는 액체 또는 고체 오일 베이스 중 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 또한 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제를 함유할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비-비경구 투여에 적합한 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.

[0389] 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0390] *vii. 기타 성분*

[0391] 본 발명의 조성물은 당 분야에서 확립된 사용 수준으로 약학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 보조 성분을 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 추가의 상용성인 약학적으로 활성인 물질, 예를 들어, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제를 함유할 수 있거나, 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태를 물리적으로 제형화시키는데 유용한 추가 물질, 예를 들어, 염료, 착향제, 보존제, 항산화제, 유백제, 증점제 및 안정화제를 함유할 수 있다. 그러나, 상기 물질은 첨가되는 경우 본 발명의 조성물의 성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해하지 않아야 한다. 상기 제형은 멸균될 수 있고, 요망시, 제형의 핵산(들)과 유해하게 상호작용하

지 않는 보조제, 예를 들어, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 착향제 및/또는 방향성 물질 등과 혼합될 수 있다.

[0392] 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

[0393] 일부 구현예에서, 본 발명에서 특정된 약학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-RNAi 메커니즘에 의해 작용하며, 출혈성 장애를 치료하는데 유용한 하나 이상의 작용제를 포함한다. 상기 작용제의 예는 항염증제, 지방증 방지제(anti-steatosis agent), 항바이러스제 및/또는 항섬유증제를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 또한, 간을 보호하기 위해 통상적으로 사용되는 다른 물질, 예를 들어, 실리마린(silymarin)도 또한 *본원에 기재된 iRNA*와 함께 사용될 수 있다. 간 질환을 치료하는데 유용한 다른 작용제에는 텔비부딘(telbivudine), 엔테카비르(entecavir) 및 프로테아제 억제제, 예를 들어, 텔라프레비르(telaprevir) 및 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0148548호, 2004/0167116호 및 2003/0144217호(Tung *et al.*); 및 미국 특허 출원 공개 번호 2004/0127488호(Hale *et al.*)에 기재된 다른 것들이 포함된다.

[0394] 상기 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어, LD50(집단의 50%에 치사성인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, 이는 LD50/ED50 비로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다.

[0395] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터가 인간에서 사용하기 위한 일정한 범위의 투여량을 제형화시키는데 사용될 수 있다. 본원에 특정된 조성물의 투여량은 일반적으로 독성이 거의 없거나 없이 ED50을 포함하는 일정 범위의 순환 농도 내에 속한다. 투여량은 이용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 다양할 수 있다. 본 발명에서 특정된 방법에서 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효 용량은 세포 배양 검정으로부터 먼저 평가될 수 있다. 용량은 세포 배양물에서 결정되는 바와 같은 IC50(즉, 증상의 최대의 절반의 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 화합물 또는, 적절한 경우, 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도 범위를 달성(예를 들어, 폴리펩티드의 감소된 농도를 달성)시키도록 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 상기 정보는 인간에서 유용한 용량을 더욱 정확히 결정하기 위해 이용될 수 있다. 혈장에서의 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0396] 투여에 더하여, 상기 논의된 바와 같이, 본 발명에 특정된 iRNA는 Serpinc1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 치료에 효과적인 다른 공지된 작용제와 병용 투여될 수 있다. 임의의 사건에서, 투여 의사는 당 분야에 공지되거나 본원에 기재된 표준 효능 측정을 이용하여 관찰된 결과를 기초로 하여 iRNA 투여의 양 및 시기를 조정할 수 있다.

[0397] **VI. 본 발명의 방법**

[0398] 또한, 본 발명은 세포에서 Serpinc1 발현을 감소시키고/거나 억제하기 위한 본 발명의 iRNA의 이용 방법 및/또는 본 발명의 iRNA를 함유하는 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 Serpinc1 발현을 감소시키고/거나 억제시키는데 사용하기 위한 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 세포에서의 Serpinc1 발현의 감소 및/또는 억제용 약제의 제조를 위한 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다.

[0399] 상기 방법 및 용도는 세포를 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA와 접촉시키고, Serpinc1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 세포를 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는 것을 포함한다.

[0400] 유전자 발현의 감소는 당업계에 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, Serpinc1의 발현의 감소는 당업자에게 통상적인 방법, 예를 들어, 노던 블롯팅, qRT-PCR을 사용하여 Serpinc1의 mRNA 발현 수준을 결정함으로써, 당업자에게 통상적인 방법, 예를 들어, 웨스턴 블롯팅, 면역학적 기법을 사용하여 Serpinc1의 단백질 수준을 결정함으로써, 및/또는 예를 들어, 세포 혈액 응고 메카니즘과 관련된 하나 이상의 분자에 영향을 미치는 Serpinc1의 생물학적 활성(또는 생체내 환경에서, 혈액 응고 그 자체)을 결정함으로써 결정될 수 있다.

[0401] 본 발명의 방법 및 용도에서, 세포는 시험관내 또는 생체내에서 접촉될 수 있으며, 다시 말하면, 세포는 대상체 내에 존재할 수 있다.

[0402] 본 발명의 방법을 사용한 치료에 적합한 세포는 Serpinc1 유전자를 발현하는 임의의 세포일 수 있다. 본 발명의 방법 및 용도에 사용하기에 적합한 세포는 포유동물 세포, 예를 들어, 영장류 세포(예를 들어, 인간 세포 또는 비-인간 영장류 세포, 예를 들어, 원숭이 세포 또는 침팬지 세포), 비-영장류 세포(예를 들어, 소 세포, 돼지 세포, 낙타 세포, 라마 세포, 말 세포, 염소 세포, 토끼 세포, 양 세포, 햄스터, 기니피그 세포, 고양이 세포, 개 세포, 랫트 세포, 마우스 세포, 사자 세포, 호랑이 세포, 곰 세포 또는 물소 세포), 조류 세포(예를 들어, 오리 세포 또는 거위 세포) 또는 고래 세포일 수 있다. 한 구현예에서, 세포는 인간 세포, 예를 들어, 인간 간 세포이다.

[0403] Serpinc1 발현은 세포에서 적어도 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 및 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 약 100% 억제될 수 있다.

[0404] 본 발명의 생체내 방법 및 용도는 iRNA를 함유하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서, iRNA는 치료할 포유동물의 Serpinc1 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 치료할 유기체가 포유동물, 예를 들어, 인간인 경우, 조성물은 비제한적으로 경구, 복강내, 또는 두개내(예를 들어, 뇌실내, 실질내 및 수막강내), 정맥내, 근내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 비내, 직장내, 및 국소(협측 및 설하를 포함함) 투여를 포함하는 비경구 경로를 포함하는 당업계에 공지되어 있는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다.

[0405] 일부 구현예에서, 투여는 데포(depot) 주사를 통해 이루어진다. 데포 주사는 연장된 기간에 걸쳐 일관적인 방식으로 iRNA를 방출할 수 있다. 따라서, 데포 주사는 요망되는 효과, 예를 들어, 요망되는 Serpinc1의 억제 또는 치료 또는 예방 효과를 얻는데 필요한 투여의 빈도를 감소시킬 수 있다. 또한, 데포 주사는 보다 일관적인 혈청 농도를 제공할 수 있다. 데포 주사는 피하 주사 또는 근내 주사를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 데포 주사는 피하 주사이다.

[0406] 일부 구현예에서, 투여는 펌프를 통해 이루어진다. 펌프는 외부 펌프 또는 외과 이식 펌프일 수 있다. 특정 구현예에서, 펌프는 피하 이식된 삼투 펌프이다. 다른 구현예에서, 펌프는 주입 펌프이다. 주입 펌프는 정맥내, 피하, 동맥 또는 경막외 주입을 위해 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 주입 펌프는 피하 주입 펌프이다. 다른 구현예에서, 펌프는 iRNA를 간에 전달하는 외과 이식 펌프이다.

[0407] 투여 방식은 국소 또는 전신 치료가 요망되는지 여부에 기초하여, 그리고 치료할 영역에 기초하여 선택될 수 있다. 투여 경로 및 투여 부위는 표적화를 향상시키도록 선택될 수 있다.

[0408] 일 양태에서, 본 발명은 또한 포유동물, 예를 들어, 인간에서의 Serpinc1 유전자의 발현의 억제 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 포유동물 내의 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는데 사용하기 위한 포유동물의 세포 내의 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 포유동물의 세포 내의 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

[0409] 상기 방법 및 용도는 포유동물의 세포 내의 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA, 예를 들어, dsRNA를 포함하는 조성물을 포유동물, 예를 들어, 인간에게 투여하고, Serpinc1 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 포유동물을 유지시켜, 이에 의해, 포유동물에서의 Serpinc1 유전자의 발현을 억제하는 것을 포함한다.

[0410] 유전자 발현의 감소는 당업계에 공지되어 있는 임의의 방법에 의해, 그리고 본원에 기재된 방법, 예를 들어, qRT-PCR에 의해 평가될 수 있다. 단백질 생성의 감소는 당업계에 공지되어 있는 임의의 방법에 의해, 그리고 본원에 기재된 방법, 예를 들어, ELISA에 의해 평가될 수 있다. 한 구현예에서, 간 천자(puncture liver) 생검 샘플은 Serpinc1 유전자 및/또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 재료로 소용된다. 다른 구현예에서, 혈액 샘플은 Serpinc1 유전자 및/또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 재료로 소용된다. 다른 구현예에서, Serpinc1 유전자의 발현의 억제는 예를 들어, Serpinc1 경로의 유전자의 발현 및/또는 활성을 결정함으로써 간접적으로 모니터링된다(예를 들어, 도 1 참조). 예를 들어, 인자 Xa의 활성을 모니터링하여, Serpinc1 유전자의 발현의 억제를 결정할 수 있다. 샘플, 예를 들어, 혈액 또는 간 샘플 중의 항트롬빈 수준, 혈전 형성 및/또는 내인성 트롬빈 잠재력도 또한 측정될 수 있다. 적절한 검정은 하기 실시예 섹션에 추가로 기

재되어 있다.

[0411] 본 발명은 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체의 치료 방법을 더 제공한다. 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 또는 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA를 포함하는 약학적 조성물을 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하여, 이에 의해, Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애를 갖는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[0412] 일 양태에서, 본 발명은 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애를 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA 또는 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해, Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애를 갖는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 장애, 예를 들어, 혈우병을 앓고 있는 대상체에서의 출혈의 예방 방법을 제공한다.

[0413] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, Serpinc1 발현의 감소 및/또는 억제로 효과를 얻을 대상체를 치료하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA의 용도를 제공한다. iRNA는 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA 또는 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0414] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, Serpinc1 발현의 감소 및/또는 억제로 효과를 얻을 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 또는 Serpinc1 유전자를 표적으로 하는 iRNA를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0415] 다른 양태에서, 본 발명은 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병과 같이, Serpinc1 발현의 감소 및/또는 억제로 효과를 얻을 장애를 앓고 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한, 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

[0416] 추가의 양태에서, 본 발명은 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병과 같이, Serpinc1 발현의 감소 및/또는 억제로 효과를 얻을 장애를 앓고 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 iRNA의 용도를 제공한다. 본 발명의 iRNA는 "네이키드(naked)" 형태로 또는 "유리 iRNA"로 투여될 수 있다. 네이키드 iRNA는 약학적 조성물의 부재 하에 투여된다. 네이키드 iRNA는 적합한 완충제 용액 중에 존재할 수 있다. 완충제 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카르보네이트 또는 포스페이트 또는 그들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 완충제 용액은 인산염 완충 염수(PBS)이다. iRNA를 함유하는 완충제 용액의 pH 및 삼투압은 그것이 대상체로의 투여에 적합하도록 조정될 수 있다.

[0417] 대안적으로, 본 발명의 iRNA는 약학적 조성물, 예를 들어, dsRNA 리포솜 제형으로서 투여될 수 있다.

[0418] Serpinc1 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 효과를 얻을 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 출혈성 장애, 예를 들어, 유전적 출혈성 장애 또는 후천적 출혈성 장애를 갖는 대상체이다. 한 구현예에서, 유전적 출혈성 장애를 갖는 대상체는 혈우병, 예를 들어, A형, B형 또는 C형 혈우병을 갖는다. 한 구현예에서, 유전적 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 갖는 대상체는 억제제 대상체이다. 한 구현예에서, 억제제 대상체는 A형 혈우병을 갖는다. 다른 구현예에서, 억제제 대상체는 B형 혈우병을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 억제제 대상체는 C형 혈우병을 갖는다. Serpinc1 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 효과를 얻을 대상체의 처치는 치료적(예를 들어, 요구시, 예를 들어, 대상체가 출혈(자발적 출혈 또는 외상의 결과로서의 출혈) 중이며, 혈전 형성불능) 및 예방적(예를 들어, 대상체가 출혈 중이 아니고/거나 수술을 받을 예정) 처치를 포함한다.

[0419] 본 발명은 다른 약제 및/또는 다른 치료 방법, 예를 들어, 공지의 약제 및/또는 공지의 치료 방법, 예를 들어, 출혈성 장애를 치료하기 위해 현재 사용되는 것들과 함께, 예를 들어, Serpinc1 발현의 감소 및/또는 억제로 효과를 얻을 대상체, 예를 들어, 출혈성 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 iRNA 또는 그의 약학적 조성물의 이용을 위한 방법 및 용도를 더 제공한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, Serpinc1을 표적으로 하는 iRNA는 예를 들어, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 출혈성 장애를 치료하는데 유용한 작용제와 병용 투여된다. 예를 들어, Serpinc1 발현의 감소로 효과를 얻을 대상체, 예를 들어, 출혈성 장애를 갖는 대상체를 치료하는데 적합한 추가의 치료제 및 치료 방법은 신선-동결 혈장(FFP); 재조합 FVIIa; 재조합 FIX; FXI 농축물; 바이러스-불활성화 vWF-함유 FVIII 농축물; 스테로이드 또는 정맥내 면역글로불린(IVIG) 및 사이클로포스파미드와 함께 고용량의 FVIII 또는 FIX를 포함할 수 있는 탈감작 요법; 항섬유소용해 요법의 존재 또는 부재 하의, FVIII 또는 FIX의 주입 및 면역억제와 함께, 혈장분리교환법; 면역억제 요법(예를 들어, 사이클로포스파미드, 프레드니손 및/또는 항-CD20)의 존재 또는 부재 하의 면역 관용 요법(ITI); 데스모프레신 아세테이트[DDAVP]; 항섬유소용해제, 예를 들어, 아미노카프로산 및 트라넥삼산; 활성화 프로트롬빈 복합 농축물(PCC); 혈액응고 작용제

(antihemophilic agent); 코르티코스테로이드; 면역억제제; 및 에스트로겐을 포함한다. iRNA 및 추가의 치료제 및/또는 치료는 동일한 시간에 및/또는 동일한 조합으로, 예를 들어, 비경구로 투여될 수 있거나, 추가의 치료제는 개별 조성물의 부분으로서, 또는 개별 시간에 및/또는 당업계에 공지되거나 본원에 기재된 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0420] 한 구현예에서, 상기 방법 및 용도는 본원에 특정된 조성물을 투여하여, 표적 Serpinc1 유전자의 발현이 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76 또는 약 80시간 동안 감소되게 하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, 표적 Serpinc1 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상, 예를 들어, 약 1주, 2주, 3주 또는 약 4주 또는 그 이상 동안 감소된다.

[0421] 바람직하게는, 본원에 특정된 방법, 용도 및 조성물에 유용한 iRNA는 표적 Serpinc1 유전자의 표적 RNA(일차 또는 가공형)를 특이적으로 표적으로 한다. iRNA를 사용하여 이들 유전자의 발현을 억제하기 위한 조성물, 용도 및 방법은 본원에 기재된 바와 같이 제조되고 수행될 수 있다.

[0422] 본 발명의 방법 및 용도에 따른 dsRNA의 투여는 출혈성 장애가 있는 환자에서 이러한 질병 또는 장애의 중증도, 징후, 증상 및/또는 마커의 감소를 야기할 수 있다. 이러한 문맥에서 "감소"는 이러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 약 100%일 수 있다.

[0423] 질병의 치료 또는 예방의 효능은 예를 들어, 질병 진행, 질병의 차도, 증상 중증도, 출혈 빈도, 통증 감소, 삶의 질, 치료 효과를 유지하는데 필요한 약제의 용량, 질병 마커 또는 치료 중이거나 예방을 위해 표적화된 주어진 질병에 적절한 임의의 기타 측정가능한 파라미터의 수준을 측정함으로써 평가될 수 있다. 이러한 파라미터 또는 파라미터의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것이 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들어, 출혈성 장애의 치료 효능은 예를 들어, 트롬빈:항-트롬빈 수준의 주기적인 모니터링에 의해 평가될 수 있다. 이후의 판독치와 초기의 판독치의 비교는 임상의에게 치료가 효과적인지 여부의 지침을 제공한다. 이러한 파라미터 또는 파라미터의 임의의 조합 중 어느 하나를 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것이 당업자의 능력 내에 있다. Serpinc1을 표적으로 하는 iRNA 또는 그의 약학적 조성물의 투여와 관련하여, 출혈성 장애에 "대해 효과적인"은 임상적으로 적절한 방식의 투여가 적어도 통계적으로 유의미한 환자의 부분에 대하여 유리한 효과, 예를 들어, 증상의 개선, 치유, 질병의 감소, 삶의 연장, 삶의 질의 향상, 또는 출혈성 장애 및 관련 원인을 치료하는 것에 친숙한 의사에 의해 일반적으로 긍정적인 것으로 인지되는 기타 효과를 야기하는 것을 나타낸다.

[0424] 치료 또는 예방 효과는 병태의 하나 이상의 파라미터의 통계적으로 유의미한 개선이 존재하는 경우에 또는 다르게는 그들이 예상될 증상을 악화시키거나 발생시키지 못함에 의해 분명해진다. 일 예로서, 질병의 측정가능한 파라미터의 적어도 10%의 바람직한 변화, 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 이상은 효과적인 치료를 나타낼 수 있다. 주어진 iRNA 약물 또는 그 약물의 제형에 대한 효능도 또한 당업계에 공지되어 있는 주어진 질병에 대한 실험 동물 모델을 사용하여 판단할 수 있다. 실험 동물 모델을 사용하는 경우, 통계적으로 유의미한 마커 또는 증상의 감소가 관찰되는 경우에 치료 효능이 입증된다.

[0425] 대안적으로, 효능은 임상 허용 질병 중증도 등급화 척도, 일 예로서, Child-Pugh 점수(때때로 Child-Turcotte-Pugh 점수)에 기초한 진단 분야의 당업자에 의해 결정시, 질병의 중증도의 감소에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 적절한 척도를 사용하여 측정되는 질병의 중증도의 감소를 야기하는 임의의 긍정적인 변화는 본원에 기재된 바와 같은 iRNA 또는 iRNA 제형을 사용한 적당한 치료를 나타낸다.

[0426] 대상체에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.01 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.2 mg/kg, 2.3 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.5 mg/kg dsRNA, 2.6 mg/kg dsRNA, 2.7 mg/kg dsRNA, 2.8 mg/kg dsRNA, 2.9 mg/kg dsRNA, 3.0 mg/kg dsRNA, 3.1 mg/kg dsRNA, 3.2 mg/kg dsRNA, 3.3 mg/kg dsRNA, 3.4 mg/kg dsRNA, 3.5 mg/kg dsRNA, 3.6 mg/kg dsRNA, 3.7 mg/kg dsRNA, 3.8 mg/kg dsRNA, 3.9 mg/kg dsRNA, 4.0 mg/kg dsRNA, 4.1 mg/kg dsRNA, 4.2 mg/kg dsRNA, 4.3 mg/kg dsRNA, 4.4 mg/kg dsRNA, 4.5 mg/kg dsRNA, 4.6 mg/kg dsRNA, 4.7 mg/kg dsRNA, 4.8 mg/kg dsRNA, 4.9 mg/kg dsRNA, 5.0 mg/kg dsRNA, 5.1 mg/kg dsRNA, 5.2 mg/kg dsRNA, 5.3 mg/kg dsRNA, 5.4 mg/kg dsRNA, 5.5 mg/kg dsRNA, 5.6 mg/kg dsRNA, 5.7 mg/

kg dsRNA, 5.8 mg/kg dsRNA, 5.9 mg/kg dsRNA, 6.0 mg/kg dsRNA, 6.1 mg/kg dsRNA, 6.2 mg/kg dsRNA, 6.3 mg/kg dsRNA, 6.4 mg/kg dsRNA, 6.5 mg/kg dsRNA, 6.6 mg/kg dsRNA, 6.7 mg/kg dsRNA, 6.8 mg/kg dsRNA, 6.9 mg/kg dsRNA, 7.0 mg/kg dsRNA, 7.1 mg/kg dsRNA, 7.2 mg/kg dsRNA, 7.3 mg/kg dsRNA, 7.4 mg/kg dsRNA, 7.5 mg/kg dsRNA, 7.6 mg/kg dsRNA, 7.7 mg/kg dsRNA, 7.8 mg/kg dsRNA, 7.9 mg/kg dsRNA, 8.0 mg/kg dsRNA, 8.1 mg/kg dsRNA, 8.2 mg/kg dsRNA, 8.3 mg/kg dsRNA, 8.4 mg/kg dsRNA, 8.5 mg/kg dsRNA, 8.6 mg/kg dsRNA, 8.7 mg/kg dsRNA, 8.8 mg/kg dsRNA, 8.9 mg/kg dsRNA, 9.0 mg/kg dsRNA, 9.1 mg/kg dsRNA, 9.2 mg/kg dsRNA, 9.3 mg/kg dsRNA, 9.4 mg/kg dsRNA, 9.5 mg/kg dsRNA, 9.6 mg/kg dsRNA, 9.7 mg/kg dsRNA, 9.8 mg/kg dsRNA, 9.9 mg/kg dsRNA, 9.0 mg/kg dsRNA, 10 mg/kg dsRNA, 15 mg/kg dsRNA, 20 mg/kg dsRNA, 25 mg/kg dsRNA, 30 mg/kg dsRNA, 35 mg/kg dsRNA, 40 mg/kg dsRNA, 45 mg/kg dsRNA 또는 약 50 mg/kg dsRNA가 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0427] 특정 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 조성물이 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA 및 지질을 포함하는 경우, 대상체에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg가 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0428] 예를 들어, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0429] 다른 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 조성물이 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, 대상체에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/mg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kb, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/mg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kb, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/mg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kb, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/mg, 약

1.5 내지 약 30 mg/kb, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/mg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kb, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량이 투여될 수 있다. 한 구현예에서, 본 발명의 조성물이 본원에 기재된 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, 대상체에는 약 10 내지 약 30 mg/kg의 치료량의 dsRNA가 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0430] 예를 들어, 대상체에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0431] iRNA는 소정의 기간에 걸친, 예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 및 21, 22, 23, 24 또는 약 25분의 기간에 걸친 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는 예를 들어, 정기적으로, 예컨대, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 이상 동안 주마다, 격주로(즉, 2주마다) 반복될 수 있다. 초기 치료 요법 후에, 치료는 덜 빈번하게 시행될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안 주마다 또는 격주의 투여 후에, 투여는 6개월 또는 1년 또는 그 이상 동안 월 1회 반복될 수 있다.

[0432] 한 구현예에서, 본 발명은 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 누적 주별 용량으로, 화합물 AD-57213을 상기 대상체에게 피하 투여함에 의한, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병을 앓고 있는 대상체의 치료 방법을 제공한다.

[0433] 한 구현예에서, 상기 방법은 약 0.5 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 매주 0.5.mg/kg으로서, 약 0.5 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 1 mg/kg으로서 약 0.5 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0434] 다른 구현예에서, 상기 방법은 약 1.5 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 매주 1.5.mg/kg으로서 약 1.5 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 3 mg/kg으로서 약 1.5 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0435] 다른 구현예에서, 상기 방법은 약 2 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 매주 2 mg/kg으로서, 약 2 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 4 mg/kg으로서, 약 2 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0436] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 약 3 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 매주 3 mg/kg으로서, 약 3 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 6 mg/kg으로서, 약 3 mg/kg의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0437] 다른 구현예에서, 본 발명은 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 누적 주별 용량으로 화합물 AD-57213을 대상체에게 피하 투여함에 의한, 출혈성 장애, 예를 들어, 혈우병의 적어도 하나의 증상의 대상체에서의 예방 방법을 제공한다.

[0438] 한 구현예에서, 상기 방법은 약 0.5 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 주마다 0.5.㎎/㎏으로서, 약 0.5 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 1 ㎎/㎏으로서, 약 0.5 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0439] 다른 구현예에서, 상기 방법은 약 1.5 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 매주 1.5.㎎/㎏으로서 약 1.5 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 3 ㎎/㎏으로서, 약 1.5 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0440] 다른 구현예에서, 상기 방법은 약 2 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 주마다 2 ㎎/㎏으로서 약 2 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 4 ㎎/㎏으로서, 약 2 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0441] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 약 3 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 상기 방법은 매주 3 ㎎/㎏으로서 약 3 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 2주마다 6 ㎎/㎏으로서, 약 3 ㎎/㎏의 누적 주별 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0442] iRNA의 투여는 예를 들어, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 기타 구획에서, Serpinc1 수준을 적어도 약 5%, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 및 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 39, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상 감소시킬 수 있다.

[0443] 한 구현예에서, 치료 및/또는 예방 방법은 예를 들어, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 기타 구획에서, Serpinc1 수준을 적어도 약 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 69, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 약 80% 억제 또는 감소시키기에 충분한 용량으로 화합물 AD-57213을 대상체에게 피하 투여하는 것을 포함한다.

[0444] 전체 용량의 iRNA의 투여 전에, 환자에는 보다 적은 용량, 예를 들어, 5% 주입 반응물을 투여하고, 부작용, 예를 들어, 알러지 반응에 대하여 모니터링할 수 있다. 다른 예에서, 환자를 원치않는 면역자극 효과, 예를 들어, 증가된 사이토카인(예를 들어, TNF-알파 또는 INF-알파) 수준에 대하여 모니터링할 수 있다.

[0445] Serpinc1 발현에 대한 억제 효과 때문에, 본 발명에 따른 조성물 또는 그로부터 제조된 약학적 조성물은 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

[0446] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명에서 특정된 iRNA 및 방법의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으나, 적합한 방법 및 재료가 하기 기재된다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참조문헌은 전체내용이 참조로서 포함된다. 미스매치의 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법, 및 예는 단지 예시이며, 이로 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0447] **실시예**

[0448] **실시예 1. iRNA 합성**

[0449] *시약의 공급처*

[0450] 시약의 공급처가 본원에서 특정되지 않는 경우, 상기 시약은 분자 생물학에 적용하기 위한 품질/순도 표준의 분자 생물학용 시약의 임의의 공급처로부터 수득될 수 있다.

[0451] *전사물*

[0452] siRNA 설계를 수행하여, NCBI 유전자 데이터베이스(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/)에 주석이 달린 인간, 레수스(마카카 물라타), 개, 마우스 및 랫트 SERPINC1 전사물을 표적으로 하는 siRNA를 확인하였다. 설계에서는

NCBI RefSeq 집합물로부터의 하기의 전사물을 사용하였다: 인간 - NM_000488.2, NM_000488.3; 레수스 - NM_001104583.1; 개 - XM_856414.1; 마우스 - NM_080844.4; 랫트 - NM_001012027.1. 높은 영장류/개과/설치류 서열 차이 때문에, siRNA 듀플렉스를, 비제한적으로 오직 인간 및 레수스 전사물; 오직 인간, 레수스 및 개 전사물; 오직 인간, 레수스, 마우스 및 랫트 전사물; 및 오직 마우스 및 랫트 전사물만이 매치되는 듀플렉스를 포함하는 배치(batch)를 포함하는 몇몇 개별 배치에서 설계하였다. 각 설계 배치(상기)에서 고려되는 열거된 인간 전사물 및 기타 종 전사물이 100% 동일성을 공유하는 모든 siRNA 듀플렉스를 설계하였다.

[0453] *siRNA 설계, 특이성 및 효능 예측*

[0454] 모든 가능한 19mer의 예측된 특이성을 각 서열로부터 예측하였다. 이어서, 7개 초과의 뉴클레오티드 반복체가 결여된 후보 19mer를 선택하였다. 이들 874개의 후보 인간/레수스, 67개의 인간/레수스/개, 103개의 인간/레수스/마우스/랫트 및 569개의 마우스/랫트 siRNA를 파이선 스크립트(python script) 'BruteForce.py'에서 구현되는 포괄적인 "brute-force" 알고리즘을 이용한 적절한 전사체(transcriptome)(인간, 레수스, 개, 마우스 또는 랫트 NCBI Refseq 집합 내의 NM_ 및 XM_ 기록 집합으로 정의됨)에 대한 광범위한 검색에서 사용하였다. 다음 스크립트는 전사물-올리고 정렬을 분석하여 siRNA 및 임의의 잠재적인 '오프-표적(off-target)' 스크립트 사이의 미스매치들의 위치 및 수에 기반한 점수를 발생시켰다. 오프-표적 점수는 가중되어 분자의 5' 말단으로부터 2-9 위치인 siRNA의 '시드(seed)' 영역에서 차이를 강조한다.

[0455] Brute-force 검색으로부터 각각의 올리고 전사물 쌍은 개별 미스매치 점수들을 합함으로써 미스매치 점수에 주어지고; 위치 2-9 내의 미스매치들은 2.8로 계산되었고, 절단 부위 위치 10-11 내의 미스매치는 1.2로 계산되었으며, 영역 12-19 내의 미스매치들은 1.0으로 계산되었다. 추가적인 오프-표적 예측은 각각의 올리고의 3개의 상이한 시드-유래된 6량체로부터 유래된 7량체 및 8량체의 빈도를 비교함으로써 수행되었다. 5' 시작에 대한 2-7 위치로부터 나온 6량체를 이용하여 2 개의 7량체 및 1 개의 8량체를 만들어 내었다. '7량체 1'은 6량체에 3'-A를 첨가하여 만들어 내었고; '7량체 2'는 6량체에 5'-A를 첨가하여 만들어 내었으며, 8량체는 6량체의 5'- 및 3'- 양 말단들에 A를 첨가함으로써 만들어 내었다. (코딩 영역 'CDS'의 말단이 분명히 정의되어 있는 NCBI의 Refseq 데이터베이스로부터 전사체의 서열로 정의된) 인간, 레수스, 마우스 또는 랫트 3'-UTRome에서의 8량체 및 7량체의 빈도는 미리 산출하였다. 8량체 빈도는 8량체 빈도들의 범위로부터 중간 값을 이용하여 7량체 빈도로 정규화되었다. 이후, 'mirSeedScore'는 ((3 × 정규화된 8량체 계수) + (2 × 7량체 2 계수) + (1 × 7량체 1 계수))의 합을 계산함으로써 계산되었다.

[0456] siRNA 양 가닥을 계산된 점수에 따라 특이성의 범주에 할당하였다: 3을 초과하는 점수는 고도로 특이적인 것으로, 3과 동일한 점수는 특이적인 것 및 2.2에서 2.8 사이의 점수는 적당히 특이적인 것으로 한다. 듀플렉스는 안티센스 가닥의 특이성에 의해 분류하고, 안티센스 올리고가 제1 위치에서 GC가 결여되어 있고, 위치 13 및 14 둘 모두에서 G가 결여되어 있으며, 시드 영역 내에 3개 이상의 U 또는 A를 갖는 듀플렉스를 선택하였다.

[0457] *siRNA 서열 선택*

[0458] 인간/레수스 유래의 총 66개 센스 및 66개 안티센스, 인간/레수스/마우스 유래의 6개 센스 및 6개 안티센스, 인간/레수스/마우스/랫트 유래의 12개, 및 마우스/랫트 유래의 21개 센스 및 21개 안티센스 siRNA 올리고를 합성하고 듀플렉스로 형성하였다. Sepinc1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 3 및 표 4에 나타나 있다.

[0459] *siRNA 합성*

[0460] I. 일반적인 소규모 및 중간 규모의 RNA 합성 절차

[0461] RNA 올리고뉴클레오티드를 표준 고체상 올리고뉴클레오티드 합성 프로토콜에 따라 상업적으로 입수가능한 우리딘의 5'-*O*-(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-*O*-t-부틸디메틸실릴-3'-*O*-(2-시아노에틸-*N,N*-디이소프로필)포스포르아미디트 단량체, 4-*N*-아세틸시티딘, 6-*N*-벤조일아데노신 및 2-*N*-이소부티릴구아노신 및 상응하는 2'-*O*-메틸 및 2'-플루오로 포스포르아미디트를 사용하여 0.2 내지 500 μmol의 규모로 합성하였다. 아미디트 용액을 0.1-0.15 M 농도로 제조하고, 5-에틸티오-1H-테트라졸(아세토니트릴 중 0.25-0.6 M)을 활성제로서 사용하였다. 포스포로티오에이트 백본 변형을 산화 단계 동안 루티딘:아세토니트릴(1:1)(v;v) 중 0.2 M 페닐아세틸 디설피드(PADS) 또는 피리딘 중 0.1 M 3-(디메틸아미노메틸렌) 아미노-3H-1,2,4-디티아졸-5-티온(DDTT)을 사용하여 합성 동안 도입하였다. 합성의 완료 후에, 서열을 고체 지지체로부터 절단하고, 메틸아민에 이어서 트리에틸아민.3HF를 사용하여 탈보호시켜, 존재하는 임의의 2'-*O*-t-부틸디메틸실릴 보호기를 제거하였다.

[0462] 5 내지 500 μmol 범위의 합성 및 완전 2'-변형 서열(2'-플루오로 및/또는 2'-*O*-메틸 또는 그들의 조합)을 위하

여, 올리고뉴클레오티드를 35℃에서 16시간 동안 또는 55℃에서 5.5시간 동안 3:1(v/v) 에탄올 및 농축(28-32%) 암모니아 수용액을 사용하여 탈보호시켰다. 암모니아 탈보호 전에, 올리고뉴클레오티드를 고체 지지체 상에서 20분 동안 아세토니트릴 중 0.5 M 피페리딘으로 처리하였다. 미정제 올리고뉴클레오티드를 LC-MS 및 음이온-교환 HPLC(IEX-HPLC)에 의해 분석하였다. 올리고뉴클레오티드의 정제를 20 mM 인산염, 10%-15% ACN, pH = 8.5(완충제 A) 및 20 mM 인산염, 10%-15% ACN, 1 M NaBr, pH = 8.5(완충제 B)를 사용하여 IEX HPLC에 의해 수행하였다. 분석 HPLC에 의해 순도에 대하여 분획을 분석하였다. 적절한 순도를 갖는 생성물-함유 분획을 풀링하고, 회전식 증발기에서 농축시킨 후 탈염시켰다. 샘플을 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시키고, 건조시까지 동결건조시켰다. 등몰량의 센스 및 안티센스 가닥을 1× PBS 완충제에서 어닐링시켜, 상응하는 siRNA 듀플렉스를 제조하였다.

[0463] 소규모(0.2 내지 1 μmol)를 위하여, 합성을 96 웰 형식으로 MerMade 192 합성기에서 수행하였다. 완전 2'-변형 서열(2'-플루오로 및/또는 2'-*O*-메틸 또는 그들의 조합)의 경우에, 올리고뉴클레오티드를 실온에서 30 내지 60분 동안 메틸아민을 사용하여 탈보호시킨 다음, 60℃에서 30분 동안 인큐베이션시키거나, 또는 실온에서 30 내지 60분 동안 3:1(v/v) 에탄올 및 농축(28-32%) 암모니아 수용액을 사용하여 탈보호시킨 다음, 40℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 미정제 올리고뉴클레오티드를 아세토니트릴:아세톤 용액(9:1) 중에 침지시키고, 원심분리 및 상청액의 경사분리에 의해 분리하였다. 미정제 올리고뉴클레오티드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, LC-MS 및 음이온 교환 HPLC에 의해 분석하였다. 미정제 올리고뉴클레오티드 서열을 5 mℓ HiTrap Sephadex G25 컬럼(GE Healthcare) 상의 96 딥 웰 플레이트(deep well plate)에서 탈염시켰다. 각 웰에서, 개별 서열에 상응하는 약 1.5 mℓ 샘플을 수집하였다. 이들 정제된 탈염 올리고뉴클레오티드를 LC-MS 및 음이온-교환 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 듀플렉스를 Tecan 로봇 상에서 등몰량의 센스 및 안티센스 서열을 어닐링시킴으로써 제조하였다. 듀플렉스의 농도를 1× PBS 완충제 중에 10 μM로 조정하였다.

[0464] II. 생체내 분석을 위한 GalNAc-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드의 합성

[0465] 그들의 3' 말단에 GalNA 리간드와 컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드를, 테터(tether)를 통해 부착된 GalNAc 리간드 및 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 4,4'-디메톡시트리틸(DMT)-보호 일차 하이드록시기를 갖는 Y-형상의 링커가 사전-로딩된 고체 지지체를 사용하여 0.2 내지 500 μmol의 규모로 합성하였다.

[0466] 5 내지 500 μmol의 규모의 GalNAc 컨쥬게이트의 합성을 위하여, RNA에 대한 상기 합성 프로토콜을 하기의 조정과 함께 따랐다: 폴리스티렌-기반의 합성 지지체를 위하여, 톨루엔 중 5% 디클로로아세트산을 합성 동안 DMT-절단을 위해 사용하였다. 지지체로부터의 절단 및 탈보호를 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 포스포로티오에이트-풍부 서열(통상 5개 초과의 포스포로티오에이트)을 최종 5'-DMT 기를 제거하지 않고 합성하고("DMT-on"), 상기 기재된 바와 같은 절단 및 탈보호 후에, 수 중 50 mM 암모늄 아세테이트(완충제 A) 및 80% 아세토니트릴 중 50 mM 암모늄 아세테이트(완충제 B)를 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 분획을 분석적 HPLC 및/또는 LC-MS에 의해 순도에 대해 분석하였다. 적절한 순도를 갖는 생성물-함유 분획을 풀링하고, 회전식 증발기에서 농축시켰다. 완료될 때까지, 수 중 20% 내지 25% 아세트산을 사용하여 DMT-기를 제거하였다. 샘플을 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시키고, 건조시까지 동결건조시켰다. 등몰량의 센스 및 안티센스 가닥을 1× PBS 완충제에서 어닐링시켜, 상응하는 siRNA 듀플렉스를 제조하였다.

[0467] 다중 포스포로티오에이트 결합을 갖는 서열을 포함하는 GalNAc 컨쥬게이트의 소규모 합성(0.2 내지 1 μmol)을 위하여, MerMade 플랫폼 상의 RNA 또는 완전 2'-F/2'-OME-함유 서열의 합성을 위해 상기 기재된 프로토콜을 적용하였다. 합성을 GalNAc-작용화 제어형 다공 글래스(pore glass) 지지체를 포함하는 사전-팩킹된 컬럼에서 수행하였다.

[0468] **실시예 2. 시험관내 스크리닝**

[0469] *세포 배양 및 트랜스펙션(transfection)*

[0470] Hep3B 세포(ATCC, Manassas, VA)를 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 글루타민(ATCC)이 보충된 Eagle's Minimum Essential Medium(ATCC)에서 5% CO_2의 분위기 하에 37℃에서 거의 컨플루언스(confluence)까지 성장시킨 후, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 마우스 교차 반응 듀플렉스를 위하여, 일차 마우스 간세포(PMH)를 트랜스펙션 전 1시간보다 짧은 시간에 신선하게 분리하고, 일차 간세포 배지에서 성장시켰다. Hep3B 및 PMH 둘 모두를 위하여, 96 웰 플레이트에서 개별 웰에, 웰당 14.8 ㎕의 Opti-MEM + 0.2 ㎕의 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 5 ㎕의 각 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 트랜스펙션을 수행하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 약 2 x10^4개의 Hep3B 세포를

함유하는 80 ㎕의 완전 성장 배지(항생제 비함유)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. RNA 정제 전에 세포를 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 단일 용량 실험은 10 nM 및 0.1 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였고, 용량 반응 실험은 10 nM 내지 128 pM의 범위에 걸친 8회의 5배 단계 희석을 사용하여 행하였다(도 2a 및 도 2b 참조).

[0471] *자유 흡수 트랜스펙션(Free uptake transfection)*

[0472] PBS 중 GalNac 컨쥬게이트된 siRNA 각각 5 ㎕를 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 In Vitro Gro CP 배지(In Vitro Technologies- Celsis, Baltimore, MD) 95 ㎕에 재현탁화된 4×10^4개의 새로 해동된 동결보존 사이노몰구스 원숭이 간세포와 조합하였다. 혼합물을 5% CO_2의 분위기의 37℃에서 약 24 시간 동안 인큐베이션시켰다. siRNA는 자유 흡수 검정의 효율을 위해 100nM, 10nM 및 0.1nM 의 최종 농도에서 시험하였다.

[0473] *DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 전체 RNA 분리*

[0474] 세포를 수집하고, 용해/결합 완충제 150 ㎕에서 용해시킨 다음, Eppendorf Thermomixer를 사용하여 850 rpm에서 5분 동안 혼합하였다(혼합 속도는 과정 내내 동일하였다). 10 ㎕의 자기 비드 및 80 ㎕의 용해/결합 완충제 혼합물을 둥근 바닥 플레이트에 첨가하고, 1분 동안 혼합하였다. 자기 비드를 자기 스탠드(magnetic stand)를 사용하여 포획하고, 비드를 건드리지 않고 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 후에, 용해된 세포를 남아있는 비드에 첨가하고 5분 동안 혼합하였다. 상청액을 제거한 후에, 자기 비드를 150 ㎕ 세척 완충제 A로 2회 세척하고, 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고, 상청액을 제거하였다. 그 다음, 비드를 150 ㎕ 세척 완충제 B로 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 다음으로, 비드를 150 ㎕ 용리 완충제로 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 마지막으로, 비드가 2분 동안 건조되게 하였다. 건조 후에, 50 ㎕의 용리 완충제를 첨가하고, 70℃에서 5분 동안 혼합하였다. 비드를 5분 동안 자석 위에서 포획하였다. 40 ㎕의 상청액을 제거하고, 다른 96 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0475] *ABI High capacity cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성*

[0476] 반응마다 2 ㎕ 10× 완충제, 0.8 ㎕ 25× dNTP, 2 ㎕ 랜덤(Random) 프라이머, 1 ㎕ Reverse Transcriptase, 1 ㎕ RNase 억제제 및 3.2 ㎕의 H_2O의 마스터 믹스를 10 ㎕의 전체 RNA에 첨가하였다. cDNA를 하기의 단계를 통하여 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 써멀 사이클러(thermal cycler)(Hercules, CA)를 사용하여 생성하였다: 25℃에서 10분, 37℃에서 120분, 85℃에서 5초 및 4℃에서 유지.

[0477] *리얼 타임(Real time) PCR*

[0478] 2 ㎕의 cDNA를, 384 웰 플레이트에 웰 당 인간 세포에 대해서는 0.5 ㎕ 인간 GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystems Cat #4326317E), 0.5 ㎕ 인간 SERPINC1 TaqMan 프로브(Applied Biosystems cat # Hs00892758_m1) 또는 마우스 세포에 대해서는 0.5 ㎕ 마우스 GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystems Cat #4308313), 0.5 ㎕ 마우스 SERPINC1 TaqMan 프로브(Applied Biosystems cat # Mm00446573_m1) 및 5㎕ Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. ΔΔCt(RQ) 검정을 사용하여 리얼 타임 PCR을 ABI 7900HT 리얼 타임 PCR 시스템(Applied Biosystems)에서 수행하였다. 각 듀플렉스를 2회의 독립적인 트랜스펙션에서 시험하였고, 각 트랜스펙션을 요약표에 달리 기재하지 않는 한 이벌로 검정하였다.

[0479] Serpinc1 mRNA 수준의 상대적인 배수 변화를 계산하기 위해, ΔΔCt 방법을 사용하여 실시간 데이터를 분석하였고, 10nM AD-1955를 사용하여 트랜스펙션된 세포, 또는 모의 트랜스펙션된 세포를 사용하여 수행된 검정으로 정규화시켰다. XLFit를 사용하는 4 파라미터 적합 모델을 사용하여 IC_{50}을 계산하였고, 동일한 용량 범위에 걸쳐 AD-1955를 사용하여 트랜스펙션된 세포, 또는 가장 낮은 용량으로 정규화시켰다. 표 5는 지시된 iRNA로 트랜스펙션된 Hep3B 세포 및 PMH 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 6은 Hep3B 및 PMH 세포로 트랜스펙션된 지시된 iRNA의 용량 반응의 결과를 보여준다.

[0480] AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은 다음과 같다:

[0481] 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT - (SEQ ID NO: 13)

[0482] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT - (SEQ ID NO: 14).

표 2

핵산 서열 표현에 사용되는 뉴클레오티드 단량체의 약어. 이들 단량체는 올리고뉴클레오티드 중에 존재하는 경우, 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 서로 연결되는 것이 이해될 것이다.

[0483]

약어	뉴클레오티드(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

[0484]

약어	뉴클레오티드(들)
Cbs	베타-L-시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cf	2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
Cfs	2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
(Chd)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스페이트
(Chds)	2'-O-헥사데실-시티딘-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
Tb	베타-L-티미딘-3'-포스페이트
Tbs	베타-L-티미딘-3'-포스포로티오에이트
Tf	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tfs	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
Ts	5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
U	우리딘-3'-포스페이트
Ub	베타-L-우리딘-3'-포스페이트
Ubs	베타-L-우리딘-3'-포스포로티오에이트
Uf	2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
Ufs	2'-플루오로우리딘-3'-포스포로티오에이트
(Uhd)	2'-O-헥사데실-우리딘-3'-포스페이트
(Uhds)	2'-O-헥사데실-우리딘-3'-포스포로티오에이트
Us	우리딘-3'-포스포로티오에이트
N	임의의 뉴클레오티드(G, A, C, T 또는 U)
a	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
as	2'-O-메틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
cs	2'-O-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트

약어	뉴클레오티드(들)
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
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
dT	2'-데옥시티미딘
dTs	2'-데옥시티미딘-3'-포스포로티오에이트
dU	2'-데옥시우리딘
s	포스포로티오에이트 결합
L96	N-[트리스(GalNAc-알킬)아미도데카노일)]-4-하이드록시프롤리놀 Hyp-(GalNAc-알킬)3
(Aeo)	2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스페이트
(Aeos)	2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
(Geo)	2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스페이트
(Geos)	2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스포로티오에이트
(Teo)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
(Teos)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
(m5Ceo)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘-3'-포스페이트
(m5Ceos)	2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트

[0485]

표 3

Serpinc1 dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열("센스 서열" 열의 서열은 각각 SEQ ID NO 15 내지 71로 출현 순서로 게시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 각각 SEQ ID NO 72 내지 128로 출현 순서로 게시되어 있음)

듀플렉스 명칭	센스 명칭	센스 서열	안티센스 명칭	안티센스 서열
AD-50475.1-UM	A-104633.1	CCCUGUGGACAUCUGCACA	A-104634.1	UGUGCAGAUGUCCACAGGG
AD-50476.1-UM	A-104649.1	CUACCACUUUCUAUCAGCA	A-104650.1	UGCUGAUAGAAAGUGGUAG
AD-50477.1-UM	A-104665.1	CUAUCGAAAAGCCAACAAA	A-104666.1	UUUGUUGGCUUUUCGAUAG
AD-50478.1-UM	A-104681.1	GGACUUCAAGGAAAAUGCA	A-104682.1	UGCAUUUUCCUUGAAGUCC
AD-50479.1-UM	A-104697.1	GUUAACACCAUUUACUUCA	A-104698.1	UGAAGUAAAUGGUGUUAAC
AD-50480.1-UM	A-104713.1	CCUGGUUUUUAUAAGAGAA	A-104714.1	UUCUCUUAUAAAAACCAGG
AD-50481.1-UM	A-104635.1	GACAUUCCCAUGAAUCCCA	A-104636.1	UGGGAUUCAUGGGAAUGUC
AD-50482.1-UM	A-104651.1	CACCUGGCAGAUUCCAAGA	A-104652.1	UCUUGGAAUCUGCCAGGUG
AD-50483.1-UM	A-104667.1	CGAAAAGCCAACAAAUCCU	A-104668.1	AGGAUUUGUUGGCUUUUCG
AD-50484.1-UM	A-104683.1	GAAAAUGCAGAGCAAUCCA	A-104684.1	UGGAUUGCUCUGCAUUUUC
AD-50485.1-UM	A-104699.1	GGCCUGUGGAAGUCAAAGU	A-104700.1	ACUUUGACUUCCACAGGCC
AD-50486.1-UM	A-104715.1	GAAGUUCCUCUGAACACUA	A-104716.1	UAGUGUUCAGAGGAACUUC
AD-50487.1-UM	A-104637.1	CCAUGAAUCCCAUGUGCAU	A-104638.1	AUGCACAUGGGAUUCAUGG
AD-50488.1-UM	A-104653.1	CAACUGAUGGAGGUAUUUA	A-104654.1	UAAAUACCUCCAUCAGUUG
AD-50489.1-UM	A-104669.1	CCAAGUUAGUAUCAGCCAA	A-104670.1	UUGGCUGAUACUAACUUGG
AD-50490.1-UM	A-104685.1	CGGCCAUCAACAAAUGGGU	A-104686.1	ACCCAUUUGUUGAUGGCCG
AD-50491.1-UM	A-104701.1	GAGGACGGCUUCAGUUUGA	A-104702.1	UCAAACUGAAGCCGUCCUC
AD-50492.1-UM	A-104717.1	CCUCUGAACACUAUUAUCU	A-104718.1	AGAUAAUAGUGUUCAGAGG
AD-50493.1-UM	A-104639.1	CAUGAAUCCCAUGUGCAUU	A-104640.1	AAUGCACAUGGGAUUCAUG
AD-50494.1-UM	A-104655.1	GAUGGAGGUAUUUAAGUUU	A-104656.1	AAACUUAAAUACCUCCAUC
AD-50495.1 UM	A-104671.1	GUAUCAGCCAAUCGCCUUU	A-104672.1	AAAGGCGAUUGGCUGAUAC
AD-50496.1-UM	A-104687.1	GGGUGUCCAAUAAGACCGA	A-104688.1	UCGGUCUUAUUGGACACCC
AD-50497.1-UM	A-104703.1	CAGCCCUGAAAAGUCCAAA	A-104704.1	UUUGGACUUUUCAGGGCUG
AD-50498.1-UM	A-104641.1	CCCAUGUGCAUUUACCGCU	A-104642.1	AGCGGUAAAUGCACAUGGG
AD-50499.1-UM	A-104657.1	GUAUUUAAGUUUGACACCA	A-104658.1	UGGUGUCAAACUUAAAUAC
AD-50500.1-UM	A-104673.1	GACAAAUCCCUUACCUUCA	A-104674.1	UGAAGGUAAGGGAUUUGUC
AD-50501.1-UM	A-104689.1	CUGUUCUGGUGCUGGUUAA	A-104690.1	UUAACCAGCACCAGAACAG
AD-50502.1UM	A-104705.1	CCAAACUCCCAGGUAUUGU	A-104706.1	ACAAUACCUGGGAGUUUGG
AD-50503.1-UM	A-104643.1	CCCGCUUUGCUACCACUUU	A-104644.1	AAAGUGGUAGCAAAGCGGG
AD-50505.1-UM	A-104675.1	CUUACCUUCAAUGAGACCU	A-104676.1	AGGUCUCAUUGAAGGUAAG
AD-50506.1-UM	A-104691.1	CUGGUGCUGGUUAACACCA	A-104692.1	UGGUGUUAACCAGCACCAG
AD-50507.1-UM	A-104707.1	CAAACUCCCAGGUAUUGUU	A-104708.1	AACAAUACCUGGGAGUUUG
AD-50508.1-UM	A-104645.1	GCUUUGCUACCACUUUCUA	A-104646.1	UAGAAAGUGGUAGCAAAGC
AD-50510.1-UM	A-104677.1	CCUACCAGGACAUCAGUGA	A-104678.1	UCACUGAUGUCCUGGUAGG
AD-50511.1-UM	A-104693.1	GGUGCUGGUUAACACCAUU	A-104694.1	AAUGGUGUUAACCAGCACC

[0486]

AD-50512.1-UM	A-104709.1	GCCGUUCGCUAAACCCCAA	A-104710.1	UUGGGGUUUAGCGAACGGC
AD-50515.1-UM	A-104679.1	GGACAUCAGUGAGUUGGUA	A-104680.1	UACCAACUCACUGAUGUCC
AD-50516.1-UM	A-104695.1	GUGCUGGUUAACACCAUUU	A-104696.1	AAAUGGUGUUAACCAGCAC
AD-50517.1-UM	A-104711.1	GCCUUUCCUGGUUUUUAUA	A-104712.1	UAUAAAAACCAGGAAAGGC
AD-50518.1-UM	A-104719.1	CUUUUGCUAUGACCAAGCU	A-104720.1	AGCUUGGUCAUAGCAAAAG
AD-50523.1-UM	A-104721.1	UGUACCAGGAAGGCAAGUU	A-104722.1	AACUUGCCUUCCUGGUACA
AD-50528.1-UM	A-104723.1	ACUAUUAUCUUCAUGGGCA	A-104724.1	UGCCCAUGAAGAUAAUAGU
AD-50540.1-UM	A-104729.1	UCAUGGGCAGAGUAGCCAA	A-104730.1	UUGGCUACUCUGCCCAUGA
AD-50539.1-UM	A-104785.1	CCAUUUACUUCAAGGGCCU	A-104786.1	AGGCCCUUGAAGUAAAUGG
AD-50544.1-UM	A-104787.1	UACUUCAAGGGCCUGUGGA	A-104788.1	UCCACAGGCCCUUGAAGUA
AD-50549.1-UM	A-104789.1	ACUUCAAGGGCCUGUGGAA	A-104790.1	UUCCACAGGCCCUUGAAGU
AD-50514.1-UM	A-104663.1	CGACUCUAUCGAAAAGCCA	A-104664.1	UGGCUUUUCGAUAGAGUCG
AD-50522.1-UM	A-104779.1	AACUGCCGACUCUAUCGAA	A-104780.1	UUCGAUAGAGUCGGCAGUU
AD-50527.1-UM	A-104781.1	ACUGCCGACUCUAUCGAAA	A-104782.1	UUUCGAUAGAGUCGGCAGU
AD-50531.1-UM	A-104739.1	GACUCUAUCGAAAAGCCAA	A-104740.1	UUGGCUUUUCGAUAGAGUC
AD-50534.1-UM	A-104769.1	UCUUCUUUGCCAAACUGAA	A-104770.1	UUCAGUUUGGCAAAGAAGA
AD-50538.1-UM	A-104771.1	UGCCAAACUGAACUGCCGA	A-104772.1	UCGGCAGUUCAGUUUGGCA
AD-50543.1-UM	A-104773.1	CCAAACUGAACUGCCGACU	A-104774.1	AGUCGGCAGUUCAGUUUGG
AD-50553.1-UM	A-104777.1	ACUGAACUGCCGACUCUAU	A-104778.1	AUAGAGUCGGCAGUUCAGU
AD-50504.1-UM	A-104659.1	GAACUGCCGACUCUAUCGA	A-104660.1	UCGAUAGAGUCGGCAGUUC
AD-50509.1-UM	A-104661.1	CUGCCGACUCUAUCGAAAA	A-104662.1	UUUUCGAUAGAGUCGGCAG
AD-50529.1-UM	A-104751.1	CUGGUUAACACCAUUUACU	A-104752.1	AGUAAAUGGUGUUAACCAG

[0487]

표 4

Serpinc1 dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열("센스 서열" 열의 서열은 각각 SEQ ID NO 129 내지 185로서 출현 순서로 개시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 각각 SEQ ID NO 186 내지 242로서 출현 순서로 개시되어 있음)

듀플렉스 명칭	센스 명칭	센스 서열	안티센스 명칭	안티센스 서열
AD-50475.1	A-104633.1	cccuGuGGAcAucuGcAcAdTsdT	A-104634.1	UGUGcAGAUGUCcAcAGGGdTsdT
AD-50476.1	A-104649.1	cuAccAcuuucuAucAGcAdTsdT	A-104650.1	UGCUGAuAGAAAGUGGuAGdTsdT
AD-50477.1	A-104665.1	cuAucGAAAAGccAAcAAAdTsdT	A-104666.1	UUUGUUGGCUUUUCGAuAGdTsdT
AD-50478.1	A-104681.1	GGAcuucAAGGAAAAuGcAdTsdT	A-104682.1	UGcAUUUUCCUUGAAGUCCdTsdT
AD-50479.1	A-104697.1	GuuAAcAccAuuuAcuucAdTsdT	A-104698.1	UGAAGuAAAUGGUGUuAACdTsdT
AD-50480.1	A-104713.1	ccuGGuuuuuAuAAGAGAAdTsdT	A-104714.1	UUCUCUuAuAAAAACcAGGdTsdT
AD-50481.1	A-104635.1	GAcAuucccAuGAAucccAdTsdT	A-104636.1	UGGGAUUcAUGGGAAUGUCdTsdT
AD-50482.1	A-104651.1	cAccuGGcAGAuuccAAGAdTsdT	A-104652.1	UCUUGGAAUCUGCcAGGUGdTsdT
AD-50483.1	A-104667.1	cGAAAAGccAAcAAAuccudTsdT	A-104668.1	AGGAUUUGUUGGCUUUUCGdTsdT
AD-50484.1	A-104683.1	GAAAAuGcAGAGcAAuccAdTsdT	A-104684.1	UGGAUUGCUCUGcAUUUUCdTsdT

[0488]

AD-50485.1	A-104699.1	GGccuGuGGAAGucAAAGudTsdT	A-104700.1	ACUUUGACUUCcAcAGGCCdTsdT
AD-50486.1	A-104715.1	GAAGuuccucuGAAcAcuAdTsdT	A-104716.1	uAGUGUUcAGAGGAACUUCdTsdT
AD-50487.1	A-104637.1	ccAuGAAucccAuGuGcAudTsdT	A-104638.1	AUGcAcAUGGGAUUcAUGGdTsdT
AD-50488.1	A-104653.1	cAAcuGAuGGAGGuAuuuAdTsdT	A-104654.1	uAAAuACCUCcAUcAGUUGdTsdT
AD-50489.1	A-104669.1	ccAAGuuAGuAucAGccAAdTsdT	A-104670.1	UUGGCUGAuACuAACUUGGdTsdT
AD-50490.1	A-104685.1	cGGccAucAAcAAAuGGGudTsdT	A-104686.1	ACCcAUUUGUUGAUGGCCGdTsdT
AD-50491.1	A-104701.1	GAGGAcGGcuucAGuuuGAdTsdT	A-104702.1	UcAAACUGAAGCCGUCCUCdTsdT
AD-50492.1	A-104717.1	ccucuGAAcAcuAuuAucudTsdT	A-104718.1	AGAuAAuAGUGUUcAGAGGdTsdT
AD-50493.1	A-104639.1	cAuGAAucccAuGuGcAuudTsdT	A-104640.1	AAUGcAcAUGGGAUUcAUGdTsdT
AD-50494.1	A-104655.1	GAuGGAGGuAuuuAAGuuudTsdT	A-104656.1	AAACUuAAAuACCUCcAUCdTsdT
AD-50495.1	A-104671.1	GuAucAGccAAucGccuuudTsdT	A-104672.1	AAAGGCGAUUGGCUGAuACdTsdT
AD-50496.1	A-104687.1	GGGuGuccAAuAAGAccGAdTsdT	A-104688.1	UCGGUCUuAUUGGAcACCCdTsdT
AD-50497.1	A-104703.1	cAGcccuGAAAAGuccAAAdTsdT	A-104704.1	UUUGGACUUUUcAGGGCUGdTsdT
AD-50498.1	A-104641.1	cccAuGuGcAuuuAccGcudTsdT	A-104642.1	AGCGGuAAAUGcAcAUGGGdTsdT
AD-50499.1	A-104657.1	GuAuuuAAGuuuGAcAccAdTsdT	A-104658.1	UGGUGUcAAACUuAAAuACdTsdT
AD-50500.1	A-104673.1	GAcAAAucccuuAccuucAdTsdT	A-104674.1	UGAAGGuAAGGGAUUUGUCdTsdT
AD-50501.1	A-104689.1	cuGuucuGGuGcuGGuuAAdTsdT	A-104690.1	UuAACcAGcACcAGAAcAGdTsdT
AD-50502.1	A-104705.1	ccAAAcucccAGGuAuuGudTsdT	A-104706.1	AcAAuACCUGGGAGUUUGGdTsdT
AD-50503.1	A-104643.1	cccGcuuuGcuAccAcuuudTsdT	A-104644.1	AAAGUGGuAGcAAAGCGGGdTsdT
AD-50505.1	A-104675.1	cuuAccuucAAuGAGAccudTsdT	A-104676.1	AGGUCUcAUUGAAGGuAAGdTsdT
AD-50506.1	A-104691.1	cuGGuGcuGGuuAAcAccAdTsdT	A-104692.1	UGGUGUuAACcAGcACcAGdTsdT
AD-50507.1	A-104707.1	cAAAcucccAGGuAuuGuudTsdT	A-104708.1	AAcAAuACCUGGGAGUUUGdTsdT
AD-50508.1	A-104645.1	GcuuuGcuAccAcuuucuAdTsdT	A-104646.1	uAGAAAGUGGuAGcAAAGCdTsdT
AD-50510.1	A-104677.1	ccuAccAGGAcAucAGuGAdTsdT	A-104678.1	UcACUGAUGUCCUGGuAGGdTsdT
AD-50511.1	A-104693.1	GGuGcuGGuuAAcAccAuudTsdT	A-104694.1	AAUGGUGUuAACcAGcACCdTsdT
AD-50512.1	A-104709.1	GccGuucGcuAAAccccAAdTsdT	A-104710.1	UUGGGGUUuAGCGAACGGCdTsdT
AD-50515.1	A-104679.1	GGAcAucAGuGAGuuGGuAdTsdT	A-104680.1	uACcAACUcACUGAUGUCCdTsdT
AD-50516.1	A-104695.1	GuGcuGGuuAAcAccAuuudTsdT	A-104696.1	AAAUGGUGUuAACcAGcACdTsdT
AD-50517.1	A-104711.1	GccuuuccuGGuuuuuuAuAdTsdT	A-104712.1	uAuAAAAAAccAGGAAAGGCdTsdT
AD-50518.1	A-104719.1	cuuuuGcuAuGAccAAGcudTsdT	A-104720.1	AGCUUGGUcAuAGcAAAAGdTsdT
AD-50523.1	A-104721.1	uGuAccAGGAAGGcAAGuudTsdT	A-104722.1	AACUUGCCUUCCUGGuAcAdTsdT
AD-50528.1	A-104723.1	AcuAuuAucuucAuGGGcAdTsdT	A-104724.1	UGCCcAUGAAGAuAAuAGUdTsdT
AD-50540.1	A-104729.1	ucAuGGGcAGAGuAGccAAdTsdT	A-104730.1	UUGGCuACUCUGCCcAUGAdTsdT
AD-50539.1	A-104785.1	ccAuuuAcuucAAGGGccudTsdT	A-104786.1	AGGCCCUUGAAGuAAAUGGdTsdT
AD-50544.1	A-104787.1	uAcuucAAGGGccuGuGGAdTsdT	A-104788.1	UCcAcAGGCCCUUGAAGuAdTsdT
AD-50549.1	A-104789.1	AcuucAAGGGccuGuGGAAdTsdT	A-104790.1	UUCcAcAGGCCCUUGAAGUdTsdT
AD-50514.1	A-104663.1	cGAcucuAucGAAAAGccAdTsdT	A-104664.1	UGGCUUUUCGAuAGAGUCGdTsdT
AD-50522.1	A-104779.1	AAcuGccGAcucuAucGAAdTsdT	A-104780.1	UUCGAuAGAGUCGGcAGUUdTsdT
AD-50527.1	A-104781.1	AcuGccGAcucuAucGAAAdTsdT	A-104782.1	UUUCGAuAGAGUCGGcAGUdTsdT
AD-50531.1	A-104739.1	GAcucuAucGAAAAGccAAdTsdT	A-104740.1	UUGGCUUUUCGAuAGAGUCdTsdT
AD-50534.1	A-104769.1	ucuucuuuGccAAAcuGAAdTsdT	A-104770.1	UUcAGUUUGGcAAAGAAGAdTsdT
AD-50538.1	A-104771.1	uGccAAAcuGAAcuGccGAdTsdT	A-104772.1	UCGGcAGUUcAGUUUGGcAdTsdT
AD-50543.1	A-104773.1	ccAAAcuGAAcuGccGAcudTsdT	A-104774.1	AGUCGGcAGUUcAGUUUGGdTsdT
AD-50553.1	A-104777.1	AcuGAAcuGccGAcucuAudTsdT	A-104778.1	AuAGAGUCGGcAGUUcAGUdTsdT

[0489]

AD-50504.1	A-104659.1	GAAcuGccGAcucuAucGAdTsdT	A-104660.1	UCGAuAGAGUCGGcAGUUCdTsdT
AD-50509.1	A-104661.1	cuGccGAcucuAucGAAAAdTsdT	A-104662.1	UUUUCGAuAGAGUCGGcAGdTsdT
AD-50529.1	A-104751.1	cuGGuuAAcAccAuuuAcudTsdT	A-104752.1	AGuAAAUGGUGUuAACcAGdTsdT

[0490]

표 5

Serpinc1 단일 용량 스크린[1]

	인간 (Hep3B)		마우스 (PMH)	
듀플렉스 명칭	10nM Ave	0.1nM Ave	10nM Ave	0.1nM Ave
AD-50475.1	0.11	0.21		
AD-50476.1	0.08	0.43		
AD-50477.1	0.10	0.10		
AD-50478.1	0.12	0.36		
AD-50479.1	0.24	0.84		
AD-50480.1	0.31	0.73		
AD-50481.1	0.74	1.12		
AD-50482.1	0.61	0.89		
AD-50483.1	0.07	0.14		
AD-50484.1	0.12	0.33		
AD-50485.1	0.58	1.18		
AD-50486.1	0.79	0.94		
AD-50487.1	0.05	0.09		
AD-50488.1	0.83	1.07		
AD-50489.1	0.09	0.28		
AD-50490.1	0.04	0.78		
AD-50491.1	0.19	0.77		
AD-50492.1	0.16	0.84		
AD-50493.1	0.17	0.55		
AD-50494.1	0.16	0.59		
AD-50495.1	0.08	0.13		
AD-50496.1	0.57	0.94		
AD-50497.1	0.85	1.15		
AD-50498.1	0.16	1.02		
AD-50499.1	0.10	0.21		
AD-50500.1	0.22	0.58		
AD-50501.1	0.10	0.32		

[1] 변형

[0491]

AD-50502.1	0.76	1.07		
AD-50503.1	0.08	0.47		
AD-50505.1	0.74	0.77		
AD-50506.1	0.85	0.89		
AD-50507.1	0.03	0.37		
AD-50508.1	0.16	0.97		
AD-50510.1	0.09	0.89		
AD-50511.1	0.15	0.71		
AD-50512.1	0.88	1.19		
AD-50515.1	0.13	0.49		
AD-50516.1	0.85	0.95		
AD-50517.1	0.14	0.59		
AD-50518.1	0.36	1.05		
AD-50523.1	0.03	0.66		
AD-50528.1	0.04	0.27		
AD-50540.1	0.14	0.37		
AD-50539.1	0.09	0.46	0.39	1.10
AD-50544.1	0.23	0.75	0.36	1.07
AD-50549.1	0.10	0.19	0.17	0.71
AD-50514.1	0.12	0.48	0.19	0.95
AD-50522.1	0.61	1.02	0.46	1.32
AD-50527.1	0.06	0.15	0.08	0.45
AD-50531.1	0.09	0.47	0.24	1.04
AD-50534.1	0.05	0.10	0.11	0.55
AD-50538.1	0.61	0.86	0.79	1.23
AD-50543.1	0.40	1.04	0.49	1.23
AD-50553.1	0.40	0.93	0.72	1.25
AD-50504.1	ND	ND	0.92	1.25
AD-50509.1	ND	ND	0.12	0.37
AD-50529.1	ND	ND	0.23	0.47

[0492]

표 6

Serpinc1 IC_{50} 데이터

듀플렉스 명칭	Hep3B IC_{50} (nM)	PMH IC_{50} (nM)
AD-50487.1	0.003	-
AD-50477.1	0.006	-
AD-50483.1	0.011	-
AD-50475.1	0.011	-
AD-50495.1	0.017	-
AD-50476.1	0.026	-
AD-50499.1	0.027	-
AD-50478.1	0.028	-
AD-50489.1	0.029	-
AD-50501.1	0.045	-
AD-50507.1	0.052	-
AD-50484.1	0.081	-
AD-50515.1	0.185	-
AD-50540.1	0.023	-
AD-50528.1	0.056	-
AD-50549.1	0.053	ND
AD-50539.1	0.170	ND
AD-50534.1	0.007	ND
AD-50527.1	0.028	ND
AD-50514.1	0.085	ND
AD-50527.1	ND	0.019
AD-50534.1	ND	0.011
AD-50509.1	ND	0.006
AD-50529.1	ND	0.021

[0493]

[0494] 또한, siRNA의 서브셋을 2'-OMe 변형으로 합성하고, 리포펙타민 제형 중의 이들 siRNA의 듀플렉스를 사용하여 Hep3B 세포를 트랜스펙션시켰다. 변형된 듀플렉스의 단일 용량 스크린의 결과는 표 7에 나타나 있다.

표 7

선도물질 최적화(2'-OMe 변이체)

모체	듀플렉스 ID	Ave 1 nM	Ave 0.1 nM	Ave 0.01 nM
AD-50477	AD-50477.1	0.22	0.33	0.53
AD-50477	AD-55025.1	0.29	0.68	0.86
AD-50477	AD-55031.1	0.42	0.74	0.93
AD-50477	AD-55037.1	0.52	0.73	0.95
AD-50477	AD-55043.1	0.45	0.70	0.94
AD-50477	AD-55049.1	0.24	0.47	0.95
AD-50477	AD-55055.1	0.37	0.68	0.99
AD-50477	AD-55061.1	0.43	0.66	0.85
AD-50477	AD-55067.1	0.56	0.72	0.92
AD-50477	AD-55026.1	0.28	0.59	0.87
AD-50477	AD-55032.1	0.49	0.76	0.86
AD-50477	AD-55038.1	0.52	0.75	0.93
AD-50477	AD-55044.1	0.84	0.77	1.06
AD-50487	AD-50487.1	0.21	0.50	0.76
AD-50487	AD-55050.1	0.24	0.53	0.75
AD-50487	AD-55056.1	0.27	0.50	0.84
AD-50487	AD-55062.1	0.30	0.61	0.84
AD-50487	AD-55068.1	0.20	0.37	0.66
AD-50487	AD-55027.1	0.18	0.36	0.67
AD-50487	AD-55033.1	0.22	0.43	0.70
AD-50487	AD-55039.1	0.19	0.38	0.67
AD-50487	AD-55045.1	0.18	0.29	0.57

[0495]

AD-50487	AD-55051.1	0.17	0.29	0.60
AD-50487	AD-55057.1	0.21	0.37	0.65
AD-50487	AD-55063.1	0.19	0.33	0.63
AD-50487	AD-55069.1	0.16	0.26	0.51
AD-50509	AD-50509.1	0.15	0.31	0.57
AD-50509	AD-55029.1	0.17	0.26	0.49
AD-50509	AD-55028.1	0.17	0.35	0.54
AD-50509	AD-55052.1	0.21	0.32	0.59
AD-50509	AD-55035.1	0.19	0.31	0.62
AD-50509	AD-55047.1	0.19	0.35	0.66
AD-50509	AD-55058.1	0.21	0.40	0.66
AD-50509	AD-55046.1	0.18	0.37	0.66
AD-50509	AD-55070.1	0.17	0.40	0.68
AD-50509	AD-55034.1	0.19	0.37	0.69
AD-50509	AD-55041.1	0.20	0.28	0.63
AD-50509	AD-55064.1	0.19	0.34	0.65
AD-50509	AD-55040.1	0.18	0.34	0.69
AD-50534	AD-50534.1	0.19	0.42	0.83
AD-50534	AD-55053.1	0.24	0.38	0.59
AD-50534	AD-55030.1	0.15	0.33	0.64
AD-50534	AD-55054.1	0.18	0.40	0.69
AD-50534	AD-55059.1	0.18	0.33	0.56
AD-50534	AD-55036.1	0.22	0.37	0.61
AD-50534	AD-55060.1	0.19	0.42	0.62
AD-50534	AD-55071.1	0.29	0.56	0.81
AD-50534	AD-55048.1	0.26	0.56	0.83
AD-50534	AD-55066.1	0.30	0.49	0.76
AD-50534	AD-55042.1	0.25	0.47	0.79
AD-50534	AD-55065.1	0.24	0.50	0.83

[0496]

[0497] **실시예 3 내지 4. 선도물질 최적화 및 생체내 시험**

[0498] 표 8은 선도물질 최적화 및 생체내 전달을 위해, 지질 나노입자(LNP)로 제형화된(즉, MC3와 함께), 또는 GalNAc에 컨쥬게이트된 Serpinc1을 표적으로 하는 듀플렉스 siRNA의 서열의 상세한 목록이다.

표 8

선도물질 최적화를 위한 Serpinc1 dsRNA의 센스 및 안티센스 가닥 서열("센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 243 내지 510에 각각 출현 순서로 개시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 511 내지 778에 각각 출현 순서로 개시되어 있음)

[0499]

듀플렉스 명칭	센스 명칭	센스 서열	안티센스 명칭	안티센스 서열
AD-50477.1	A-104665.1	cuAucGAAAAGccAAcAAAdTsdT	A-104666.1	UUUGUUGGCUUUUCGAuAGdTsdT
AD-55025.1	A-113301.1	cuAucGAAAAGccAAcAAAdTdT	A-113302.1	UUUGUUGGCUUUUcGAuAGdTdT
AD-55031.1	A-113301.2	cuAucGAAAAGccAAcAAAdTdT	A-113303.1	UUUGUUGGCUUuUcGAuAGdTdT
AD-55037.1	A-113301.3	cuAucGAAAAGccAAcAAAdTdT	A-113304.1	UUUGUUGGcUUuUcGAuAGdTdT
AD-55043.1	A-113301.4	cuAucGAAAAGccAAcAAAdTdT	A-113305.1	UUUGuUGGcUUuUcGAuAGdTdT
AD-55049.1	A-113306.1	cuAucGAAAAGcCAAcAAAdTdT	A-113302.2	UUUGUUGGCUUUUcGAuAGdTdT
AD-55055.1	A-113306.2	cuAucGAAAAGcCAAcAAAdTdT	A-113303.2	UUUGUUGGCUUuUcGAuAGdTdT
AD-55061.1	A-113306.3	cuAucGAAAAGcCAAcAAAdTdT	A-113304.2	UUUGUUGGcUUuUcGAuAGdTdT
AD-55067.1	A-113306.4	cuAucGAAAAGcCAAcAAAdTdT	A-113305.2	UUUGuUGGcUUuUcGAuAGdTdT
AD-55026.1	A-113307.1	cuAucGAAAAGcCAACAAAdTdT	A-113302.3	UUUGUUGGCUUUUcGAuAGdTdT
AD-55032.1	A-113307.2	cuAucGAAAAGcCAACAAAdTdT	A-113303.3	UUUGUUGGCUUuUcGAuAGdTdT
AD-55038.1	A-113307.3	cuAucGAAAAGcCAACAAAdTdT	A-113304.3	UUUGUUGGcUUuUcGAuAGdTdT
AD-55044.1	A-113307.4	cuAucGAAAAGcCAACAAAdTdT	A-113305.3	UUUGuUGGcUUuUcGAuAGdTdT
AD-50487.1	A-104637.1	ccAuGAAucccAuGuGcAudTsdT	A-104638.1	AUGcAcAUGGGAUUcAUGGdTsdT
AD-55050.1	A-113308.1	ccAuGAAucccAuGuGcAudTdT	A-113309.1	AUGcAcAUGGGAUUcAuGGdTdT
AD-55056.1	A-113308.2	ccAuGAAucccAuGuGcAudTdT	A-113310.1	AUGCAcAUGGGAUUcAuGGdTdT
AD-55062.1	A-113308.3	ccAuGAAucccAuGuGcAudTdT	A-113311.1	AUGCAcAUGGGAuUcAuGGdTdT
AD-55068.1	A-113308.4	ccAuGAAucccAuGuGcAudTdT	A-113312.1	AUGCACAUGGGAuUcAuGgdTdT

[0500]

AD-55027.1	A-113313.1	ccAuGAAucccAuGUGcAUdTdT	A-113309.2	AUGcAcAUGGGAUUcAuGGdTdT
AD-55033.1	A-113313.2	ccAuGAAucccAuGUGcAUdTdT	A-113310.2	AUGCAcAUGGGAUUcAuGGdTdT
AD-55039.1	A-113313.3	ccAuGAAucccAuGUGcAUdTdT	A-113311.2	AUGCAcAUGGGAuUcAuGGdTdT
AD-55045.1	A-113313.4	ccAuGAAucccAuGUGcAUdTdT	A-113312.2	AUGCACAUGGGAuUcAuGgdTdT
AD-55051.1	A-113314.1	ccAuGAAucCcAuGUGcAUdTdT	A-113309.3	AUGcAcAUGGGAUUcAuGGdTdT
AD-55057.1	A-113314.2	ccAuGAAucCcAuGUGcAUdTdT	A-113310.3	AUGCAcAUGGGAUUcAuGGdTdT
AD-55063.1	A-113314.3	ccAuGAAucCcAuGUGcAUdTdT	A-113311.3	AUGCAcAUGGGAuUcAuGGdTdT
AD-55069.1	A-113314.4	ccAuGAAucCcAuGUGcAUdTdT	A-113312.3	AUGCACAUGGGAuUcAuGgdTdT
AD-50509.1	A-104661.1	cuGccGAcucuAucGAAAAdTsdT	A-104662.1	UUUUCGAuAGAGUCGGcAGdTsdT
AD-55029.1	A-113321.1	cuGccGAcuCuAuCGAaAAdTdT	A-113316.3	UUUUCGAuAGAGUCGGcAgdTdT
AD-55028.1	A-113315.1	cuGccGAcucuAucGAAAAdTdT	A-113316.1	UUUUCGAuAGAGUCGGcAgdTdT
AD-55052.1	A-113320.1	cuGccGAcuCuAuCGAAAAdTdT	A-113316.2	UUUUCGAuAGAGUCGGcAgdTdT
AD-55035.1	A-113321.2	cuGccGAcuCuAuCGAaAAdTdT	A-113317.3	UUUUCGAuAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55047.1	A-113321.4	cuGccGAcuCuAuCGAaAAdTdT	A-113319.3	UUuUCGAUAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55058.1	A-113320.2	cuGccGAcuCuAuCGAAAAdTdT	A-113317.2	UUUUCGAuAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55046.1	A-113315.4	cuGccGAcucuAucGAAAAdTdT	A-113319.1	UUuUCGAUAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55070.1	A-113320.4	cuGccGAcuCuAuCGAAAAdTdT	A-113319.2	UUuUCGAUAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55034.1	A-113315.2	cuGccGAcucuAucGAAAAdTdT	A-113317.1	UUUUCGAuAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55041.1	A-113321.3	cuGccGAcuCuAuCGAaAAdTdT	A-113318.3	UUuUCGAuAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55064.1	A-113320.3	cuGccGAcuCuAuCGAAAAdTdT	A-113318.2	UUuUCGAuAGAGUCgGcAgdTdT
AD-55040.1	A-113315.3	cuGccGAcucuAucGAAAAdTdT	A-113318.1	UUuUCGAuAGAGUCgGcAgdTdT
AD-50534.1	A-104769.1	ucuucuuuGccAAAcuGAAdTsdT	A-104770.1	UUcAGUUUGGcAAAGAAGAdTsdT
AD-55053.1	A-113322.1	ucuucuuuGccAAAcuGAAdTdT	A-113323.1	UUcAGUUUGGcAAAGAAGadTdT
AD-55030.1	A-113327.1	ucuucuuuGcCAAAcUGAAdTdT	A-113323.2	UUcAGUUUGGcAAAGAAGadTdT
AD-55054.1	A-113327.5	ucuucuuuGcCAAAcUGAAdTdT	A-113328.1	UUCAGUUuGGcAAAGAAGadTdT

[0501]

AD-55059.1	A-113322.2	ucuucuuuGccAAAcuGAAdTdT	A-113324.1	UUcAGUUUGGcAAAgAAGadTdT
AD-55036.1	A-113327.2	ucuucuuuGcCAAAcUGAAdTdT	A-113324.2	UUcAGUUUGGcAAAgAAGadTdT
AD-55060.1	A-113327.6	ucuucuuuGcCAAAcUGAAdTdT	A-113329.1	UUCAGUUuGGcAAAgAAGadTdT
AD-55071.1	A-113322.4	ucuucuuuGccAAAcuGAAdTdT	A-113326.1	UUcAGUUUGGCaAAgAAGadTdT
AD-55048.1	A-113327.4	ucuucuuuGcCAAAcUGAAdTdT	A-113326.2	UUcAGUUUGGCaAAgAAGadTdT
AD-55066.1	A-113327.7	ucuucuuuGcCAAAcUGAAdTdT	A-113330.1	UUCAGUUuGGcaAAgAAGadTdT
AD-55042.1	A-113327.3	ucuucuuuGcCAAAcUGAAdTdT	A-113325.2	UUcAGUUUGGcaAAgAAGadTdT
AD-55065.1	A-113322.3	ucuucuuuGccAAAcuGAAdTdT	A-113325.1	UUcAGUUUGGcaAAgAAGadTdT
AD-54944.1	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-54951.1	A-112997.1	UfaGfuAfuCfaGfCfCfaAfuCfgCfcUfuUfL96	A-112998.1	aAfaGfgCfgAfuUfggcUfgAfuAfcUfasAfsc
AD-54942.1	A-113041.1	CfgCfuUfuGfcUfAfCfcAfcUfuUfcUfaUfL96	A-113042.1	aUfaGfaAfaGfuGfguaGfcAfaAfgCfgsGfsg
AD-54948.1	A-113043.1	CfuUfuGfcUfaCfCfAfcUfuUfcUfaUfcAfL96	A-113044.1	uGfaUfaGfaAfaGfuggUfaGfcAfaAfgsCfsg
AD-54957.1	A-112999.1	AfuCfgAfaAfaGfCfCfaAfcAfaAfuCfcUfL96	A-113000.1	aGfgAfuUfuGfuUfggcUfuUfuCfgAfusAfsg
AD-54933.1	A-112991.1	UfcCfcAfuGfaAfUfCfcCfaUfgUfgCfaUfL96	A-112992.1	aUfgCfaCfaUfgGfgauUfcAfuGfgGfasAfsu
AD-54962.1	A-113079.1	UfaAfgGfcAfuUfUfCfuUfgAfgGfuAfaAfL96	A-113080.1	uUfuAfcCfuCfaAfgaaAfuGfcCfuUfasUfsg
AD-54972.1	A-113051.1	GfcAfaCfuGfaUfGfGfaGfgUfaUfuUfaAfL96	A-113052.1	uUfaAfaUfaCfcUfccaUfcAfgUfuGfcsUfsg
AD-54949.1	A-113059.1	UfuUfaAfgUfuUfGfAfcAfcCfaUfaUfcUfL96	A-113060.1	aGfaUfaUfgGfuGfucaAfaCfuUfaAfasUfsa
AD-54936.1	A-113039.1	CfcAfuGfaAfuCfCfCfaUfgUfgCfaUfuUfL96	A-113040.1	aAfaUfgCfaCfaUfgggAfuUfcAfuGfgsGfsa
AD-54971.1	A-113035.1	UfgCfuGfgUfuAfAfCfaCfcAfuUfuAfcUfL96	A-113036.1	aGfuAfaAfuGfgUfguuAfaCfcAfgCfasCfsc
AD-54955.1	A-113061.1	UfcUfaUfcGfaAfAfAfgCfcAfaCfaAfaUfL96	A-113062.1	aUfuUfgUfuGfgCfuuuUfcGfaUfaGfasGfsu
AD-54953.1	A-113029.1	UfuCfcCfgCfuUfUfGfcUfaCfcAfcUfuUfL96	A-113030.1	aAfaGfuGfgUfaGfcaaAfgCfgGfgAfasUfsu
AD-54937.1	A-113055.1	GfaUfgGfaGfgUfAfUfuUfaAfgUfuUfgAfL96	A-113056.1	uCfaAfaCfuUfaAfauaCfcUfcCfaUfcsAfsg
AD-54967.1	A-113065.1	AfgAfcAfaAfuCfCfCfuUfaCfcUfuCfaAfL96	A-113066.1	uUfgAfaGfgUfaAfgggAfuUfuGfuCfusCfsc
AD-54935.1	A-113023.1	UfgCfuAfcCfaCfUfUfuCfuAfuCfaGfcAfL96	A-113024.1	uGfcUfgAfuAfgAfaagUfgGfuAfgCfasAfsa
AD-54976.1	A-113037.1	UfgUfaUfuCfcAfAfUfgUfgAfuAfgGfaAfL96	A-113038.1	uUfcCfuAfuCfaCfauuGfgAfaUfaCfasUfsg

AD-54965.1	A-113033.1	AfaCfuGfcCfgAfCfUfcUfaUfcGfaAfaAfL96	A-113034.1	uUfuUfcGfaUfaGfaguCfgGfcAfgUfusCfsa
AD-54959.1	A-113031.1	GfcCfgAfcUfcUfAfUfcGfaAfaAfgCfcAfL96	A-113032.1	uGfgCfuUfuUfcGfauaGfaGfuCfgGfcsAfsg
AD-54943.1	A-113057.1	UfaUfuUfaAfgUfUfUfgAfcAfcCfaUfaUfL96	A-113058.1	aUfaUfgGfuGfuCfaaaCfuUfaAfaUfasCfsc
AD-54956.1	A-113077.1	UfgGfgCfcUfuGfUfCfgAfuCfuGfuUfcAfL96	A-113078.1	uGfaAfcAfgAfuCfgacAfaGfgCfcCfasUfsg
AD-54973.1	A-113067.1	CfaAfaUfcCfcUfUfAfcCfuUfcAfaUfgAfL96	A-113068.1	uCfaUfuGfaAfgGfuaaGfgGfaUfuUfgsUfsc
AD-54975.1	A-113021.1	UfcCfaAfaCfuCfCfCfaGfgUfaUfuGfuUfL96	A-113022.1	aAfcAfaUfaCfcUfgggAfgUfuUfgGfasCfsu
AD-54963.1	A-113001.1	GfaAfcUfgCfcGfAfCfuCfuAfuCfgAfaAfL96	A-113002.1	uUfuCfgAfuAfgAfgucGfgCfaGfuUfcsAfsg
AD-54978.1	A-113069.1	UfcAfaCfaAfaUfGfGfgUfgUfcCfaAfuAfL96	A-113070.1	uAfuUfgGfaCfaCfccaUfuUfgUfuGfasUfsg
AD-54952.1	A-113013.1	CfaCfuGfuUfcUfGfGfuGfcUfgGfuUfaAfL96	A-113014.1	uUfaAfcCfaGfcAfccaGfaAfcAfgUfgsAfsg
AD-54950.1	A-113075.1	GfgAfcGfgCfuUfCfAfgUfuUfgAfaGfgAfL96	A-113076.1	uCfcUfuCfaAfaCfugaAfgCfcGfuCfcsUfsc
AD-54964.1	A-113017.1	CfuGfgAfcUfuCfAfAfgGfaAfaAfuGfcAfL96	A-113018.1	uGfcAfuUfuUfcCfuugAfaGfuCfcAfgsGfsg
AD-54974.1	A-113005.1	AfgGfuAfuUfuAfAfGfuUfuGfaCfaCfcAfL96	A-113006.1	uGfgUfgUfcAfaAfcuuAfaAfuAfcCfusCfsc
AD-54969.1	A-113003.1	UfuAfcUfuCfaAfGfGfgCfcUfgUfgGfaAfL96	A-113004.1	uUfcCfaCfaGfgCfccuUfgAfaGfuAfasAfsu
AD-54961.1	A-113063.1	UfuUfuUfgGfaGfAfCfaAfaUfcCfcUfuAfL96	A-113064.1	uAfaGfgGfaUfuUfgucUfcCfaAfaAfasGfsg
AD-54968.1	A-113081.1	GfaUfuGfcUfgGfCfCfgUfuCfgCfuAfaAfL96	A-113082.1	uUfuAfgCfgAfaCfggcCfaGfcAfaUfcsAfsc
AD-54947.1	A-113027.1	CfcGfaCfuCfuAfUfCfgAfaAfaGfcCfaAfL96	A-113028.1	uUfgGfcUfuUfuCfgauAfgAfgUfcGfgsCfsa
AD-54941.1	A-113025.1	CfaCfcAfuUfuAfCfUfuCfaAfgGfgCfcUfL96	A-113026.1	aGfgCfcCfuUfgAfaguAfaAfuGfgUfgsUfsu
AD-54966.1	A-113049.1	CfaAfgCfuGfgGfUfGfcCfuGfuAfaUfgAfL96	A-113050.1	uCfaUfuAfcAfgGfcacCfcAfgCfuUfgsGfsu
AD-54940.1	A-113009.1	AfcAfcUfaUfuAfUfCfuUfcAfuGfgGfcAfL96	A-113010.1	uGfcCfcAfuGfaAfgauAfaUfaGfuGfusUfsc
AD-54958.1	A-113015.1	AfgGfaAfaAfuGfCfAfgAfgCfaAfuCfcAfL96	A-113016.1	uGfgAfuUfgCfuCfugcAfuUfuUfcCfusUfsg
AD-54938.1	A-113071.1	UfcUfgGfuGfcUfGfGfuUfaAfcAfcCfaUfL96	A-113072.1	aUfgGfuGfuUfaAfccaGfcAfcCfaGfasAfsc
AD-54934.1	A-113007.1	AfgCfcCfuGfuGfGfAfcAfuCfuGfcAfcAfL96	A-113008.1	uGfuGfcAfgAfuGfuccAfcAfgGfgCfusCfsc
AD-54939.1	A-112993.1	CfuUfcUfuCfuUfUfGfcCfaAfaCfuGfaAfL96	A-112994.1	uUfcAfgUfuUfgGfcaaAfgAfaGfaAfgsUfsg
AD-54960.1	A-113047.1	UfcUfcCfaCfgGfCfUfuUfuGfcUfaUfgAfL96	A-113048.1	uCfaUfaGfcAfaAfagcCfgUfgGfaGfasUfsa
AD-54954.1	A-113045.1	GfcAfcCfuGfgCfAfGfaUfuCfcAfaGfaAfL96	A-113046.1	uUfcUfuGfgAfaUfcugCfcAfgGfuGfcsUfsg

[0502]

AD-54970.1	A-113019.1	CfuUfcAfuGfgGfCfAfgAfgUfaGfcCfaAfL96	A-113020.1	uUfgGfcUfaCfuCfugcCfcAfuGfaAfgsAfsu
AD-54946.1	A-113011.1	CfuCfcAfaGfuUfAfGfuAfuCfaGfcCfaAfL96	A-113012.1	uUfgGfcUfgAfuAfcuaAfcUfuGfgAfgsGfsa
AD-56331.1	A-113073.4	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115852.1	UUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56337.1	A-115853.1	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.4	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56343.1	A-115854.1	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaaL96	A-113074.5	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56349.1	A-115855.1	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaaL96	A-113074.6	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56355.1	A-115856.1	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcuucaaL96	A-113074.7	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56361.1	A-115857.1	GfguuAfacaCfCfAfuUfuacUfucaaL96	A-113074.8	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56367.1	A-115858.1	GfguuAfacaCfCfAfuuuacUfucaaL96	A-113074.9	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56326.1	A-115859.1	GfguuAfacaCfCfAfuuuacuucaaL96	A-113074.10	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56332.1	A-115860.1	GfguuaacaCfCfAfuuuacuucaaL96	A-113074.11	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56338.1	A-113073.5	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115861.1	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56344.1	A-115853.2	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115861.2	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56350.1	A-115854.2	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaaL96	A-115861.3	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56356.1	A-115855.2	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuacUfuCfaaL96	A-115861.4	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56362.1	A-115856.2	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcuucaaL96	A-115861.5	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56368.1	A-115857.2	GfguuAfacaCfCfAfuUfuacUfucaaL96	A-115861.6	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56327.1	A-115858.2	GfguuAfacaCfCfAfuuuacUfucaaL96	A-115861.7	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56333.1	A-115859.2	GfguuAfacaCfCfAfuuuacuucaaL96	A-115861.8	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56339.1	A-115860.2	GfguuaacaCfCfAfuuuacuucaaL96	A-115861.9	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56345.1	A-113073.6	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115862.1	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56351.1	A-115853.3	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115862.2	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56357.1	A-115854.3	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaaL96	A-115862.3	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56363.1	A-115855.3	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuacUfuCfaaL96	A-115862.4	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56369.1	A-115856.3	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcuucaaL96	A-115862.5	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg

[0503]

AD-56328.1	A-115857.3	GfguuAfacaCfCfAfuUfuacUfucaaL96	A-115862.6	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56334.1	A-115858.3	GfguuAfacaCfCfAfuuuacUfucaaL96	A-115862.7	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56340.1	A-115859.3	GfguuAfacaCfCfAfuuuacuucaaL96	A-115862.8	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56346.1	A-115860.3	GfguuaacaCfCfAfuuuacuucaaL96	A-115862.9	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg
AD-56352.1	A-115863.1	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.12	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56358.1	A-115864.1	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfuCfaAfL96	A-113074.13	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56364.1	A-115865.1	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfaAfL96	A-113074.14	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56370.1	A-115866.1	GfgUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-113074.15	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56329.1	A-115867.1	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-113074.16	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56335.1	A-115868.1	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-113074.17	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56341.1	A-115869.1	GfGfUfUfAfAfCfACfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-113074.18	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56347.1	A-115868.2	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115870.1	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56353.1	A-115868.3	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115871.1	uUfgAaGfuAfaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56359.1	A-115868.4	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115872.1	uUfgAaGfuaaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56365.1	A-115868.5	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115873.1	uUfgAaGfuAaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56371.1	A-115868.6	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115874.1	uUfgAaguAaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56330.1	A-115868.7	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115875.1	uUfgAaGuAaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56336.1	A-115868.8	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115876.1	uUgAaguAaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56342.1	A-115868.9	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115877.1	uUgAaGuAaAfuggUfgUfuaaCfcsasg
AD-56348.1	A-115868.10	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115861.10	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56354.1	A-115868.11	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115878.1	uUfgAaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56360.1	A-115868.12	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115879.1	uUfgAaGfuaaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56366.1	A-115868.13	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115880.1	uUfgAaGfuAaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56372.1	A-115868.14	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115881.1	uUfgAaguAaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56378.1	A-115868.15	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115882.1	uUfgAaGuAaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg

[0504]

AD-56384.1	A-115868.16	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115883.1	uUgAaguAaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56390.1	A-115868.17	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115884.1	uUgAaGuAaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg
AD-56396.1	A-113073.7	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115885.1	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56402.1	A-115863.2	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115885.2	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56408.1	A-115864.2	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfuCfaAfL96	A-115885.3	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56414.1	A-115865.2	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfaAfL96	A-115885.4	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56373.1	A-115886.1	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-115885.5	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56379.1	A-115866.2	GfgUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-115885.6	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56385.1	A-115867.2	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-115885.7	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56391.1	A-115868.18	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115885.8	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56397.1	A-115869.2	GfGfUfUfAfAfCfAfCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115885.9	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56403.1	A-113073.8	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115887.1	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56409.1	A-115863.3	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115887.2	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56415.1	A-115864.3	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfuCfaAfL96	A-115887.3	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56374.1	A-115865.3	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfaAfL96	A-115887.4	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56380.1	A-115886.2	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-115887.5	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56386.1	A-115866.3	GfgUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-115887.6	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56392.1	A-115867.3	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	A-115887.7	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56398.1	A-115868.19	GfGfUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115887.8	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56404.1	A-115869.3	GfGfUfUfAfAfCfAfCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	A-115887.9	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56410.1	A-115888.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfUfCfAfAfL96	A-113074.19	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56416.1	A-115889.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfCfUfUfCfaAfL96	A-113074.20	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56375.1	A-115890.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfuCfaAfL96	A-113074.21	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56381.1	A-115891.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfUfUfUfAfCfuUfCfaAfL96	A-113074.22	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56387.1	A-115892.1	GfgUfuAfaCfAfCfCfAfUfUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.23	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg

[0505]

AD-56393.1	A-115893.1	GfgUfuAfAfCfAfCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.24	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56399.1	A-115894.1	GfgUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.25	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56405.1	A-115895.1	GfGfUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.26	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56411.1	A-115896.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfucaaL96	A-113074.27	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56417.1	A-115897.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcuucaAfL96	A-113074.28	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56376.1	A-115898.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuacuuCfaAfL96	A-113074.29	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56382.1	A-115899.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	A-113074.30	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56388.1	A-115900.1	GfgUfuAfaCfaCfcauuuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.31	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56394.1	A-115901.1	GfgUfuAfaCfaccauUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.32	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56400.1	A-115902.1	GfgUfuAfacaccAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.33	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56406.1	A-115903.1	GfgUfuAfacaCfCfAfuuuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.34	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56412.1	A-115904.1	GfgUfuaacaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.35	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56418.1	A-115905.1	GfguuaaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.36	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56377.1	A-115906.1	gguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.37	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56383.1	A-113073.9	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115907.1	UfUfGfAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56389.1	A-113073.10	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115908.1	uUfGfAfAfGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56395.1	A-113073.11	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115909.1	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56401.1	A-113073.12	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115910.1	uUfgAfaGfUfAfAfAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56407.1	A-113073.13	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115911.1	uUfgAfaGfuAfAfAfUfGfgUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56413.1	A-113073.14	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115912.1	uUfgAfaGfuAfaAfUfGfGfUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56419.2	A-113073.15	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115913.1	uUfgAfaGfuAfaAfuGfGfUfGfUfuAfaCfcsAfsg
AD-56425.2	A-113073.16	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115914.1	uUfgAfaGfuAfAfAfuggUfGfUfuAfaCfcsAfsg
AD-56431.2	A-113073.17	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115915.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfGfUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56436.2	A-113073.18	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115916.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfUfAfAfCfcsAfsg
AD-56442.2	A-113073.19	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115917.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfAfCfCfsAfsg

[0506]

AD-56448.2	A-113073.20	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115918.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfCfsAfsGf
AD-56454.2	A-113073.21	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115919.1	uugaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56460.2	A-113073.22	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115920.1	uUfgaaguAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56420.2	A-113073.23	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115921.1	uUfgAfaguaaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56426.2	A-113073.24	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115922.1	uUfgAfaGfuaaauggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56432.2	A-113073.25	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115923.1	uUfgAfaGfuAfaauggugUfuAfaCfcsAfsg
AD-56437.2	A-113073.26	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115924.1	uUfgAfaGfuAfaAfugguguuAfaCfcsAfsg
AD-56443.2	A-113073.27	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115925.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfguuaaCfcsAfsg
AD-56449.2	A-113073.28	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115926.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuaaccsAfsg
AD-56455.2	A-113073.29	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115927.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaccsasg
AD-56461.2	A-115888.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfUfCfAfAfL96	A-115919.2	uugaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56421.2	A-115889.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfCfUfUfCfaAfL96	A-115920.2	uUfgaaguAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56427.2	A-115890.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfUfAfCfUfuCfaAfL96	A-115921.2	uUfgAfaguaaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56433.2	A-115891.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfUfUfUfAfCfuUfCfaAfL96	A-115922.2	uUfgAfaGfuaaauggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56438.2	A-115892.2	GfgUfuAfaCfAfCfCfAfUfUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115923.2	uUfgAfaGfuAfaauggugUfuAfaCfcsAfsg
AD-56444.2	A-115893.2	GfgUfuAfAfCfAfCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115924.2	uUfgAfaGfuAfaAfugguguuAfaCfcsAfsg
AD-56450.2	A-115894.2	GfgUfUfAfAfCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115925.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfguuaaCfcsAfsg
AD-56456.2	A-115895.2	GfGfUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115926.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuaaccsAfsg
AD-56462.2	A-115896.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfucaaL96	A-115907.2	UfUfGfAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56422.2	A-115897.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcuucaAfL96	A-115908.2	uUfGfAfAfGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56428.2	A-115898.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuacuuCfaAfL96	A-115909.2	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56434.2	A-115899.2	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	A-115910.2	uUfgAfaGfUfAfAfAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56439.2	A-115900.2	GfgUfuAfaCfaCfcauuuAfcUfuCfaAfL96	A-115911.2	uUfgAfaGfuAfAfAfUfGfgUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56445.2	A-115901.2	GfgUfuAfaCfaccauUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115912.2	uUfgAfaGfuAfaAfUfGfGfUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56451.2	A-115902.2	GfgUfuAfacaccAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115913.2	uUfgAfaGfuAfaAfuGfGfUfGfUfuAfaCfcsAfsg

[0507]

AD-56457.2	A-115903.2	GfgUfuAfacaCfCfAfuuuAfcUfuCfaAfL96	A-115914.2	uUfgAfaGfuAfAfAfuggUfGfUfuAfaCfcsAfsg
AD-56463.2	A-115904.2	GfgUfuaacaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115915.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfGfUfUfAfaCfcsAfsg
AD-56423.2	A-115905.2	GfguuaaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115916.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfUfAfAfCfcsAfsg
AD-56429.2	A-115906.2	gguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115917.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfAfCfCfsAfsg
AD-56440.2	A-113073.31	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115928.1	uUfgAfaGfuAfaAfugGfUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56446.2	A-115929.1	GfgUfuAfaCfacCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115928.2	uUfgAfaGfuAfaAfugGfUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56452.2	A-113073.32	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115930.1	UUfgAfaGfuAfaAfugGfUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56458.2	A-115929.2	GfgUfuAfaCfacCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115930.2	UUfgAfaGfuAfaAfugGfUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56464.2	A-113073.33	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115931.1	uUfgAfaGfuAfaAfugGUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56424.2	A-115929.3	GfgUfuAfaCfacCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115931.2	uUfgAfaGfuAfaAfugGUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56430.2	A-115932.1	GfgUfuAfaCfaCCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115931.3	uUfgAfaGfuAfaAfugGUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56435.2	A-113073.34	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115933.1	UUfgAfaGfuAfaAfugGUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56441.2	A-115929.4	GfgUfuAfaCfacCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115933.2	UUfgAfaGfuAfaAfugGUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56447.2	A-115932.2	GfgUfuAfaCfaCCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115933.3	UUfgAfaGfuAfaAfugGUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56453.2	A-115934.1	GfgUfuAfaCfaUfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.39	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56459.2	A-115935.1	GfgUfuAfaCfaAfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.40	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56465.2	A-115936.1	GfgUfuAfaCfaCfUfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.41	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56471.2	A-115937.1	GfgUfuAfaCfaCfAfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.42	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56477.2	A-113073.35	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115938.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfc
AD-56483.3	A-113073.36	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115939.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfsc
AD-56488.2	A-113073.37	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115940.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfasCfsc
AD-56483.4	A-113073.38	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115939.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfsc
AD-56497.2	A-115941.1	UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115940.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfasCfsc
AD-56502.2	A-115941.2	UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115942.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfa
AD-56466.2	A-115941.3	UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115943.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfsa

[0508]

AD-56472.2	A-115941.4	UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115944.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfusAfsa
AD-56478.2	A-115945.1	AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115943.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfsa
AD-56484.2	A-115945.2	AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115944.2	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfusAfsa
AD-56493.2	A-113073.39	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115948.1	uUfgAf(Aeo)GfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56498.2	A-113073.40	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115949.1	uUfgAfa(Geo)uAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56467.2	A-113073.42	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115951.1	uUfgAfaGfu(Aeo)aAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56473.2	A-113073.43	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115952.1	uUfgAfaGfuAf(Aeo)AfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56479.2	A-113073.44	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115953.1	uUfgAfaGfuAfa(Aeo)uggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56485.2	A-113073.45	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115954.1	uUfgAfaGfuAfaAfugg(Teo)gUfuAfaCfcsAfsg
AD-56490.2	A-113073.46	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115955.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUf(Geo)UfuAfaCfcsAfsg
AD-56494.2	A-113073.47	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115956.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfg(Teo)uAfaCfcsAfsg
AD-56499.2	A-113073.48	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115957.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUf(Teo)AfaCfcsAfsg
AD-56504.2	A-113073.49	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115958.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfu(Aeo)aCfcsAfsg
AD-56468.2	A-113073.50	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115959.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAf(Aeo)CfcsAfsg
AD-56474.2	A-113073.51	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115960.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfa(m5Ceo)csAfsg
AD-56480.2	A-113073.52	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115961.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCf(m5Ceos)Afsg
AD-56486.2	A-113073.53	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115962.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcs(Aeos)(Geo)
AD-56491.2	A-113073.54	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-115963.1	uUfgAfaGfuAfaAf(Teo)(Geo)(Geo)UfgUfusAfsa
AD-56495.2	A-115964.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-113074.43	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56500.2	A-115965.1	Gf(Geo)UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-113074.44	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56505.2	A-115966.1	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-113074.45	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56469.2	A-115967.1	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAf(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-113074.46	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56475.2	A-115968.1	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Te	A-113074.47	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg

[0509]

		o)Cf(Aeo)AfL96		
AD-56481.2	A-115969.1	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAf(Teo)Uf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-113074.48	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg
AD-56487.2	A-115970.1	Gf(Geo)Uf(Teo)Af(Aeo)Cf(Aeo)CfCfAf(Teo)Uf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-113074.49	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg

[0510]

[0511] **실시예 3: siRNA의 LNP-매개의 전달**

[0512] 상기 기재된 시험관내 단일 용량 및 IC_{50} 결과에 기초하여, 변형된 AD-50509를 지질 나노입자(LNP) 내의 제형을 위해 선택하였다. AD-50509의 LNP-매개의 전달을 위한 유효 용량을 결정하기 위하여, CD1 마우스에 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 또는 1.0 mg/kg의 AD-50509 siRNA의 단일 용량의 LNP 제형(AF-011)을 정맥내 주사하였다. 동물을 48시간 후에 희생시키고, GAPDH에 비한 Serpinc1 mRNA의 수준 및 Serpinc1 단백질의 수준을 본원에 기재된 바와 같이 결정하였다. 도 3a 및 도 3b에 나타낸 바와 같이, AF-011-AD-50509를 사용하여 85%의 최대 Serpinc1 mRNA 침묵이 약 0.1 mg/kg의 ED_{50}으로 달성되었으며(도 3a), 90%의 최대 Serpinc1 단백질 침묵이 약 0.05 mg/kg의 ED_{50}으로 달성되었다(도 3b).

[0513] AD-50509 siRNA의 LNP 제형(AF-011-50509)의 침묵 기간을 siRNA의 단일의 1 mg/kg의 정맥내 주사 후에 CD1 마우스에서 결정하였다. 동물을 투여 후 1, 2, 3, 7, 14, 21 또는 28일에 희생시키고, Serpinc1 mRNA의 상대적 수준 및 Serpinc1 단백질의 수준을 결정하였다. 도 4a는 AF-011 제형화 AD-50509가 투여 24시간 내에 약 90%의 Serpinc1 mRNA 침묵이 달성되며, 투여 후 약 2주까지 Serpinc1 mRNA의 상대량의 대략 50% 회복이 존재함을 보여준다. 도 4b는 AF-011 제형화 AD-50509가 투여 약 72시간 내에 약 90%의 Serpinc1 단백질 침묵을 달성하며, 투여 후 약 2주까지 Serpinc1 단백질의 상대량의 대략 50% 회복이 존재함을 보여준다. 또한, LNP 제형화 AD-50509

siRNA의 단일의 1 ㎎/㎏의 정맥내 주사 후에 CD1 마우스에서 상업적으로 입수가능한 키트(Aniara)를 사용하여 인자 Xa 활성을 측정함으로써 Serpinc1 활성을 결정하였다. 동물을 투여 후 1, 2, 3, 7, 14, 21 또는 28일에 희생시키고, Serpinc1 단백질의 상대 활성 수준 및 상대 Serpinc1 단백질 수준을 결정하였다. 도 4c는 Serpinc1 단백질 수준 및 Serpinc1 활성 간의 상당한 상호관계가 존재함을 보여준다.

[0514] **실시예 4: GalNAc-컨쥬게이트된 siRNA**

[0515] 44개의 변형된 Serpinc1 siRNA 듀플렉스를 센스 가닥의 3' 말단에서 3가 GALNAc와 컨쥬게이트시켰다. 이들 듀플렉스를 사이노몰구스 원숭이 간세포에서 컨쥬게이트된 듀플렉스의 단일 용량 자유 흡수에서의 효능에 대하여 검정하였다. 표 9는 이들 검정의 결과를 보여준다.

표 9

GalNAc 자유-섭취 단일 용량

듀플렉스 ID	Ave 100 nM	Ave 10 nM	Ave 0.1 nM
AD-54944.1	0.4	0.53	0.94
AD-54951.1	0.37	0.56	1
AD-54942.1	0.38	0.58	1.01
AD-54948.1	0.36	0.6	0.96
AD-54957.1	0.47	0.61	1
AD-54933.1	0.51	0.65	0.96
AD-54962.1	0.48	0.66	0.95
AD-54972.1	0.49	0.66	1.05
AD-54949.1	0.49	0.71	0.96
AD-54936.1	0.54	0.72	1.07
AD-54971.1	0.49	0.72	1
AD-54955.1	0.52	0.74	0.98
AD-54953.1	0.63	0.76	1.07
AD-54937.1	0.64	0.81	0.94
AD-54967.1	0.74	0.82	1.02
AD-54935.1	0.68	0.83	0.99
AD-54976.1	0.7	0.85	1.04
AD-54965.1	0.7	0.86	0.97
AD-54959.1	0.79	0.86	0.95
AD-54943.1	0.75	0.86	0.94
AD-54956.1	0.86	0.87	0.95
AD-54973.1	0.96	0.89	1
AD-54975.1	0.67	0.89	0.99
AD-54963.1	0.73	0.9	0.96
AD-54978.1	0.85	0.9	0.98
AD-54952.1	0.59	0.91	1.11
AD-54950.1	0.89	0.91	0.95

[0516]

AD-54964.1	0.87	0.93	1.01
AD-54974.1	0.83	0.93	0.96
AD-54969.1	0.87	0.94	0.94
AD-54961.1	0.74	0.94	1.07
AD-54968.1	0.89	0.95	0.91
AD-54947.1	0.92	0.96	0.94
AD-54941.1	0.91	0.96	1
AD-54966.1	0.93	0.97	1.06
AD-54940.1	0.86	0.99	1.03
AD-54958.1	0.97	0.99	1.06
AD-54938.1	0.93	0.99	1.05
AD-54934.1	0.92	1	0.96
AD-54939.1	0.84	1.02	1.02
AD-54960.1	0.98	1.03	1.02
AD-54954.1	1.04	1.03	1.01
AD-54970.1	1.03	1.06	1.01
AD-54946.1	0.83	1.17	1.1

[0517]

[0518] 이들 듀플렉스를 또한 자유 흡수 및 트랜스퓩션 검정에서 용량 반응에 대하여 검정하였다.

[0519] 표 10은 자유 흡수 및 트랜스퓩션 둘 모두에 대한 이들 검정의 결과 및 듀플렉스의 순위를 보여준다. 최적의 IC_{50}을 갖는 5개의 듀플렉스를 연회색으로 음영처리하고, 하위 5개 듀플렉스를 진회색으로 음영처리하였다. 듀플렉스의 IC_{50} 순위는 GalNAc 컨쥬게이트의 자유 흡수 및 트랜스퓩션-매개의 흡수 간에 잘 보존된다.

표 10

GalNAc-컨쥬게이트된 듀플렉스의 용량 반응: 자유 섭취 및 트랜스퓩션

	자유 흡수 (nM)	자유 흡수 순위	트랜스퓩션 (nM)	트랜스퓩션 순위
AD-54948.1	8.2	1	0.018	3
AD-54951.1	10.1	2	0.009	1

[0520]

AD-54942.1	10.8	3	0.024	6
AD-54957.1	17.8	4	0.012	2
AD-54944.1	19.3	5	0.019	4
AD-54933.1	33.2	6	0.031	7
AD-54936.1	43.2	7	0.032	9
AD-54971.1	44.7	8	0.041	11
AD-54962.1	80.2	9	0.032	8
AD-54972.1	101.4	10	0.035	10
AD-54955.1	148.1	11	0.022	5
AD-54949.1	No IC50	12	0.302	13
AD-54953.1	No IC50	13	0.058	12

[0521]

[0522] **실시예 5: AD-54944 최적화**

[0523] 상기 실시예 4에 기재된 바와 같이, AD-54944는 자유 흡수 및 트랜스퓩션 검정 둘 모두에 의해 결정시, 가장 효과적인 GalNAc-컨쥬게이트된 siRNA 듀플렉스 중 하나였으며, 이에 따라, 추가의 최적화 및 생체내 시험을 위해 선택하였다.

[0524] 29개의 화합물을 동일한 AD-54944 모 서열에 기초하여 제조하고, 단일의 10 ㎎/㎏ 용량을 사용하여 생체내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 0일에 동물(C57BL/6)에 피하 주사하고, 3일에 희생시켰다. 혈청 Serpinc1 단백질 수준을 ELISA 검정에 의해 결정하고, Serpinc1 mRNA의 수준을 동물 유래의 간 샘플을 사용하여 QRT-PCR에 의해 결정하였다. 표 11 및 표 12는 듀플렉스의 서열 및 PBS로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서, 이들 듀플렉스를 사용한 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 도 5는 PBS로부터의 Serpince mRNA 및 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다.

표 11

AD-54944 최적화 서열 및 단백질 수준("센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 779 내지 808로 각각 출현의 순서로 게시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 809 내지 838로 각각 출현의 순서로 게시되어 있음)

듀플렉스 명칭	센스 서열	안티센스 서열	PBS%	표준 편차
AD-54944	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	66.8	4.8
AD-56345	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	83.6	19.2
AD-56351	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	71.7	7.5
AD-56363	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuacUfuCfaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	57.9	7.6
AD-56334	GfguuAfacaCfCfAfuuuacUfucaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	59.4	6.0
AD-56346	GfguuaacaCfCfAfuuuacuucaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	82.3	13.2
AD-56352	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	52.2	3.6
AD-56410	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfUfCfAfAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	55.0	2.5
AD-56405	GfGfUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	60.6	3.1
AD-56383	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	UfUfGfAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	66.7	7.6
AD-56730	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfUfCfAfAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfCfsAfsGf	64.4	3.4
AD-56380	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg	75.7	5.0
AD-56397	GfGfUfUfAfAfCfAfCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg	76.9	0.8
AD-56434	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfUfAfAfAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	52.0	5.1
AD-56488	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfasCfsc	85.3	16.6
AD-56486	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcs(Aeos)(Geo)	67.7	0.5
AD-56505	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	59.7	0.2
AD-56736	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Ae	uUfgAfaGfuAfaAfuggUf(Geo)UfuAfaCfcsAfsg	49.7	1.2

[0525]

	o)AfL96			
AD-56738	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	65.0	3.6
AD-56739	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	57.6	2.1
AD-56740	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	85.5	14.8
AD-56743	Gf(Geo)UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	48.3	3.9
AD-56745	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAf(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	54.4	9.9
AD-56454	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uugaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	72.0	11.0
AD-56449	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuaaccsAfsg	54.4	15.9
AD-56746	Gf(Geo)UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuaaccsAfsg	64.7	17.2
AD-56333	GfguuAfacaCfCfAfuuuacuucaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	71.5	11.3
AD-56382	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	65.7	2.7
AD-56748	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	99.4	19.1
AD-54944 (원래)	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	46.9	1.7
대조군			96.0	8.5
PBS			100.0	4.7

[0526]

표 12

AD-54944 최적화 서열 및 단백질 수준("센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 839 내지 868로 각각 출현 순서로 개시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 869 내지 898로 각각 출현 순서로 개시되어 있음)

[0527]

듀플렉스 명칭	센스 서열	안티센스 서열	%PBS	표준 편차
AD-54944 (원래)	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	46.9	1.7
AD-56743	Gf(Geo)UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	48.3	3.9
AD-56736	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUf(Geo)UfuAfaCfcsAfsg	49.7	1.2
AD-56434	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfUfAfAfAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	52.0	5.1
AD-56352	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	52.2	3.6
AD-56745	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAf(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	54.4	9.9
AD-56449	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuaaccsAfsg	54.4	15.9
AD-56410	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfUfCfAfAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	55.0	2.5
AD-56739	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	57.6	2.1
AD-56363	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuacUfuCfaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	57.9	7.6
AD-56334	GfguuAfacaCfCfAfuuuacUfucaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	59.4	6.0
AD-56505	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	59.7	0.2
AD-56405	GfGfUfUfAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	60.6	3.1
AD-56730	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfUfCfAfAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfCfsAfsGf	64.4	3.4
AD-56746	Gf(Geo)UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuaaccsAfsg	64.7	17.2
AD-56738	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	65.0	3.6
AD-56382	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	65.7	2.7
AD-56383	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	UfUfGfAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	66.7	7.6
AD-54944 (신규)	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	66.8	4.8
AD-56486	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcs(Aeos)(Geo)	67.7	0.5

[0528]

AD-56333	GfguuAfacaCfCfAfuuuacuucaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	71.5	11.3
AD-56351	GfguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	71.7	7.5
AD-56454	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uugaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	72.0	11.0
AD-56380	GfgUfUfAfaCfaCfCfAfuUfUfAfcUfUfCfAfAfL96	uUfgAfAfGfUfAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg	75.7	5.0
AD-56397	GfGfUfUfAfAfCfAfCfCfAfuUfUfAfCfUfUfCfAfAfL96	uUfgAfAfGfuAfaAfuggUfgUfUfAfaCfcsAfsg	76.9	0.8
AD-56346	GfguuaacaCfCfAfuuuacuucaaL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	82.3	13.2
AD-56345	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	83.6	19.2
AD-56488	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfasCfsc	85.3	16.6
AD-56740	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	85.5	14.8
Control			96.0	8.5
AD-56748	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuuuacUfuCfaAfL96	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasg	99.4	19.1
PBS			100.0	4.7

[0529] 단일의 피하 용량을 C57BL/6J 마우스(n=5)에 투여함으로써 GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-54944의 생체내 용량 반응을 결정하였다. 또한, GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-54944를 5일 기간에 걸쳐 5 mg/kg의 반복 일일 용량으로서 C57BL/6J 마우스(n=5)에 피하 투여하였다. 동물을 투여 72시간 후에 희생시키고, Serpinc1 단백질 및 활성 수준을 상기 기재된 바와 같이 간 및 혈청 샘플에서 결정하였다.

[0530] 도 6에 나타낸 바와 같이, GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-54944의 단일 피하 용량에 의해, 약 10 mg/kg의 단백질 EC_{50}을 야기하였으며, 5 × 5 mg/kg의 일일 반복 용량에 의해 약 75% 단백질 침묵이 야기되었다.

[0531] C57BL/6J 마우스에서 GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-54944의 추가의 반복 투여도 또한 8주 기간에 걸쳐 수행하여, 침묵의 효능 및 기간을 결정하였다. 도 7a 및 도 7b는 이들 연구의 결과를 보여준다.

[0532] **실시예 6: AD-54944의 분할-용량의 투여 기간**

[0533] Serpinc1 발현 및 활성의 화합물 AD-54944 낙-다운을 추가의 평가하기 위하여, 분할-투여 실험을 수행하였다. C57BL/6 마우스에 GalNAc-컨쥬게이트된 AD-54944를 피하 투여하고, 주 3회, 1/3 용량의 AD-54944의 효과를 주 1회, 완전 농축 용량의 AD-54944의 효과와 비교하였다. 연구 설계의 요약은 표 13에 제시되어 있다. 혈청 Serpinc1 단백질 수준을 0, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 29, 31 및 35일에 결정하였다.

표 13

분할-투여 실험의 연구 설계

그룹	시험 화합물	용량 (mg/kg)	빈도
1	AD-54944	1.25	3X/주(월, 수, 금)
2		2.5	
3		5	
4		10	
5		3.75	1X/주(월요일)
6		7.5	
7		15	
8		30	
9	PBS	-	

[0534]

[0535] 사전-투여 수준으로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 주 1회 분할-투여 스크린의 결과는 도 8에 나타나 있으며, 사전-투여 수준으로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 주 3회 스크린의 결과는 도 9에 나타나 있다. 결과는 GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-54944를 사용한 용량 반응 효과가 둘 모두의 그룹에서 존재하며, 주 1회 30 mg/kg 및 주 3회 10 mg/kg의 용량이 Serpinc1의 장기간 침묵을 야기하는 것을 보여준다.

[0536] **실시예 7: AD-54944의 추가의 최적화**

[0537] AD-54944의 효능을 추가로 향상시키기 위하여, 추가의 화합물을 AD-54944 모 서열에 기초하여 제조하였다. 일반적으로, 변형에는 포스포로티오에이트 결합의 부가, C16(헥사데실) 변형, 5'-말단-캡 및 2'-메틸이 포함되었다. 신규 화합물을 단일의 3 mg/mg 용량 및 단일의 10 mg/kg 용량 둘 모두를 사용하여 생체내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 0일에 동물(C57BL/6)에 피하 주사하고, 3일에 희생시켰다. 혈청 Serpinc1 단백질 수준을 ELISA 검정에 의해 결정하였다. ELISA 검정을 Abcam으로부터 구입한 Antithrombin III Mouse ELISA 키트를 사용하여 수행하였다. 약술하면, 혈청을 희석시키고(예를 들어, 약 1:10,000), 제조처의 지침에 따라 사용하였다. 플레이트를 검정의 마지막에 450 nm에서 판독하였다.

[0538] 표 14는 듀플렉스의 서열 및 PBS로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 이들 듀플렉스를 사용한 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 도 10a 및 도 10b는 PBS로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 표 14 및 도 10에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물 AD-56813는 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 수준에 기초한 신규한 선도물질로서 출현하였다.

[0539] 추가의 화합물을 AD-56813 모 서열에 기초하여 제조하고, 여기서, 2'-메톡시에틸 및 포스포로티오에이트 결합의 개수를 감소시켜, 화합물의 활성을 유지시키는 화합물의 안정성에 요구되는 최소의 화학적 변형을 결정하였다. 신규한 화합물을 단일의 3 mg/mg 용량 및 단일의 10 mg/kg 용량 둘 모두를 사용하여 생체내 효능에 대하여 스크리닝하였다. 동물(C57BL/6)에 0일에 피하 주사하고, 3일에 희생시켰다. Serpinc1(AT3) 활성 및 혈청 Serpinc1 단백질 수준을 ELISA 검정에 의해 결정하였다. ELISA 검정을 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. Serpinc1 활성을 BIOPHEN(항-인자 Xa) 활성 검정 키트를 사용하여 결정하였다. 약술하면, 혈청 샘플을 약 1:20으로부터 약 1:60으로 희석시키고, 제조처의 지침에 따라 처리하였다. 플레이트를 검정의 마지막에 450 nm에서 판독하였다.

[0540] 새로이 제조된 듀플렉스의 서열 및 PBS로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 이들 듀플렉스를 사용한 단일 용량 스크린의 결과는 표 15에 나타나 있다. 도 11은 PBS로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여주며, 도 12는 PBS로부터의 Serpinc1 활성의 낙-다운 백분율로서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다.

[0541] 표 15 및 도 11 및 12에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물에 대한 변형의 개수가 현저히 감소되었지만, 화합물 AD-57213은 Serpinc1 발현 및 활성의 낙다운을 유지하였으며, 이에 따라, 새로운 선도물질로서 출현하였다. AD-

57213의 단일 10 mg/kg 용량에 의해 ED_{90}이 야기되었으며, 단일 3 mg/kg 용량에 의해 ED_{50}이 야기되었다.

표 14

AD-54944 최적화 서열 및 단백질 수준("센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 899 내지 919로 각각 출현 순서로 개시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 920 내지 940으로 각각 출현 순서로 개시되어 있음)

듀플렉스 ID	센스 가닥	센스 서열	안티센스	안티센스 서열	3 mpk		10 mpk	
					PBS%	표준편차	PBS%	표준편차
AD-56813.2	A-116280.6	Gfs(Geo)UfsuAfaCfsaCfsCfsAfuUfsuAfcUfsuCfs(Aeo)AfL96	A-116278.6	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscs(Aeos)(Geo)	0.62	0.04	0.26	0.04
AD-56789.2	A-116276.12	GfgUfsuAfaCfsaCfsCfsAfuUfsuAfcUfsuCfsaAfL96	A-116275.7	uUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscsAfsg	0.74	0.11	0.44	0.11
AD-56741	A-115968.11	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-115861.11	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg			0.52	0.09
AD-54944/parent	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.93	0.10	0.63	0.10
AD-56743	A-115965.5	Gf(Geo)UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-115861.11	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg			0.71	0.24
AD-56836.2	A-115966.25	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-116284.3	uUfgAfaGf(Uhd)AfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	1.01	0.11	0.73	0.11
AD-56797.2	A-115968.8	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-116250.6	uUfgAfaGfuAfaAfuggUf(Geo)UfuAfaCfcs(Aeos)(Geo)	0.87	0.25	0.74	0.25
AD-56801.2	A-116277.6	Gf(Geo)UfsuAfaCfsaCfsCfsAfuUfsuAfcUfsuCfs(Aeo)AfL96	A-116279.9	uUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscs(Aeos)(Geo)	0.83	0.08	0.77	0.08
AD-56831.2	A-116290.3	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Uhd)AfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-115962.21	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcs(Aeos)(Geo)	1.11	0.09	0.78	0.09
AD-56830.2	A-116283.3	Gfs(Geo)UfsuAfaCfsaCfCfAfuUfsuAfcUfsuCfs(Aeo)AfL96	A-116279.12	uUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscs(Aeos)(Geo)	1.01	0.13	0.79	0.13

[0542]

AD-56761.2	A-116247.13	gguuaacaCfCfAfuuuacu(Uhd)caaL96	A-116244.6	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuaaccsasg	0.82	0.26	0.83	0.26
AD-56735.2	A-115966.29	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-115962.18	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcs(Aeos)(Geo)	1.20	0.15	0.90	0.15
AD-56872	A-115965.5	Gf(Geo)UfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-116392.1	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcs(Aeos)(Geo)			0.93	0.24
AD-56820.2	A-116317.4	gUf(Uhd)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116297.10	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfs(m5Ceos)(Aeo)	1.05	0.10	0.94	0.10
AD-56793.2	A-116382.1	gdGuudAdAcadCdCauudTdAcu(Uhd)dCadAL96	A-116373.11	udTdGadAgdTadAdAuggdTdGuudAdAcdCsasg	0.98	0.08	0.99	0.08
PBS/Control					1.00	0.04	1.00	0.04
AD-56873	A-115968.11	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-116392.1	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcs(Aeos)(Geo)			1.01	0.18
AD-54965	A-113033.1	AfaCfuGfcCfgAfCfUfcUfaUfcGfaAfaAfL96	A-113034.1	uUfuUfcGfaUfaGfaguCfgGfcAfgUfusCfsa	0.89	0.07	1.03	0.07
AD-56787.2	A-116381.1	gguuaacaccdAudTudAcdT(Uhd)dCasaL96	A-116373.10	udTdGadAgdTadAdAuggdTdGuudAdAcdCsasg	1.03	0.18	1.04	0.18
AD-56840.2	A-116317.5	gUf(Uhd)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116344.5	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfs(Chds)(Aeo)	1.38	0.14	1.05	0.14
AD-56834.2	A-116333.3	GbguuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116334.3	uUfgaaGfuAfaAfuggUfguuAfaCfcsasGb	1.17	0.14	1.06	0.14
AD-56841.2	A-115966.26	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUfuAfcUf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-116285.3	uUfgAfaGf(Uhd)AfaAfuggUfgUfuAfaCfcs(Aeos)(Geo)	1.15	0.21	1.09	0.21

[0543]

표 15

AD-56813 최적화 서열 및 단백질 및 활성 수준("센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 941 내지 959로 각각 출현 순서로 개시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 960 내지 978로 각각 출현 순서로 개시되어 있음)

					ELISA				활성			
					10 mpk		3 mpk		10 mpk		3 mpk	
듀플렉스 명칭	센스 ID	센스(5'에서 3')	안티센스 ID	안티센스(5'에서 3')	Av	SD	Av	SD	Av	SD	Av	SD
AD-57213.1	A-116858.1	GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116861.1	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	0.098	0.021	0.264	0.032	0.099	0.021	0.255	0.030
AD-57214.1	A-116859.1	GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUf(Uhd)AfcUfuCfaAfL96	A-116861.1	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	0.140	0.027	0.200	0.132	0.121	0.028	0.123	0.114
AD-57205.1	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116861.1	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	0.147	0.100	0.592	0.094	0.145	0.043	0.542	0.139
AD-56813.2	A-116280.6	Gfs(Geo)UfsuAfaCfsCfsAfuUfsuAfcUfsuCfs(Aeo)AfL96	A-116278.6	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscs(Aeos)(Geo)	0.161	0.047	0.500	0.033	0.179	0.055	0.583	0.065
AD-57212.1	A-116276.12	GfgUfsuAfaCfsaCfsCfsAfuUfsuAfcUfsuCfsaAfL96	A-116860.1	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscsasg	0.164	0.026	0.355	0.007	0.198	0.011	0.395	0.023
AD-57204.1	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116860.1	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscsasg	0.170	0.127	0.659	0.004	0.121	0.094	0.608	0.060
AD-56741.2	A-115968	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-115861	uUfgaaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg	0.347	0.098	0.666	0.036	0.419	0.126	0.880	0.070
AD-57203.1	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116278.6	usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscs(Aeos)(Geo)	0.359	0.053	0.829	0.056	0.358	0.064	0.796	0.030
AD-56765.2	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116275.7	uUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscsAfsg	0.366	0.053	0.668	0.040	0.385	0.041	0.791	0.047
AD-56789.2	A-116276.12	GfgUfuAfaCfsaCfsCfsAfuUfsuAfcUfsuCfsaAfL96	A-116275.7	uUfsgAfaGfuAfaAfuggUfsgUfsuAfaCfscsAfsg	0.401	0.057	0.700	0.059	0.406	0.078	0.785	0.059
AD-57211.1	A-116858.1	GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.446	0.023	0.760	0.142	0.536	0.027	0.831	0.117
AD-57210.1	A-116857.1	GfsgsUfuAfaCfaCfsCfsAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.476	0.028	0.734	0.053	0.547	0.041	0.826	0.065
AD-57208.1	A-116276.12	GfgUfuAfaCfsaCfsCfsAfuUfuAfcUfsuCfsaAfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.542	0.016	0.915	0.085	0.486	0.006	0.831	0.034
AD-56475.3	A-115968	Gf(Geo)Uf(Teo)AfaCfaCfCfAfuUf(Teo)Af(m5Ceo)Uf(Teo)Cf(Aeo)AfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.574	0.058	0.932	0.127	0.415	0.019	0.735	0.123
AD-57209.1	A-116280.6	Gfs(Geo)UfsuAfaCfsaCfsCfsAfuUfsuAfcUfsuCfs(Aeo)AfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.588	0.135	0.966	0.100	0.460	0.136	0.823	0.026

[0544]

AD-54944.13	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.617	0.025	0.715	0.071	0.667	0.016	0.835	0.083
AD-57206.1	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116870.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcAfsg	0.681	0.097	0.811	0.110	0.707	0.068	0.940	0.149
AD-57208.2	A-116276.12	GfgUfuAfaCfsaCfsCfsAfuUfuAfcUfsuCfsaAfL96	A-113074.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsAfsg	0.736	0.109	0.714	0.101	0.729	0.122	0.817	0.090
AD-57207.1	A-113073.1	GfgUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAfL96	A-116871.1	uUfgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcAfg	0.934	0.043	0.975	0.035	0.984	0.104	1.009	0.066
					1.000	0.029	1.000		1.000	0.077	1.000	

[0545]

[0546] **실시예 8: 혈우병 마우스에서의 Serpinc1 낙-다운**

[0547] 인자 VIII의 표적화된 결실을 가지며(C57BL/6/129 혼성물), A형 혈우병 표현형을 나타내는 수컷 및 암컷 마우스 및 대조군 또는 야생형(C57BL/6 암컷) 마우스에, 30 mg/kg, 10 mg/kg, 3 mg/kg 또는 1 mg/kg의 단일 용량의 GalNAc에 컨쥬게이트된 화합물 AD-57213를 0일에 피하 주사하고, 동물을 3일에 희생시키고, Serpinc1 활성을 상기 기재된 바와 같이 결정하였다. 도 13은 단일 용량의 AD-57213이 Serpinc1 활성을 효율적으로 낙-다운시킬 뿐 아니라, AD-57213에 대한 용량 반응도 또한 존재함을 보여준다.

[0548] 혈우병 환경에서의 트롬빈 생성에 대한 항트롬빈 감소의 영향을 조사하기 위하여, 트롬빈 생성 연구를 인자 IX(FIX) 및 항트롬빈-(AT-) 고갈 인간 혈장에서 수행하였다(FIX 고갈은 B형 혈우병 표현형을 나타냄). 그 다음, AT를 다양한 수준(1 IU/mℓ = 100%)으로 혈장 샘플에 다시 첨가하여, 상이한 수준의 항트롬빈(0-100%)이 있는 FIX-고갈 혈장 샘플을 생성하였다. 1 IU/mℓ 항트롬빈 및 5 ㎍/mℓ FIX(100%)를 다시 이중-고갈 혈장에 첨가함으로써 대조군 혈장을 생성하였다. 도 31a는 FIX- 및 AT-고갈 인간 혈장(조직 인자 = 5 pM)에서의 트롬빈 생성을 도시한 것이다. 도 31b는 FIX- 및 AT-고갈 인간 혈장(조직 인자 = 5 pM)에서의 피크 트롬빈을 도시한 것이다. 이들 도면에 나타낸 바와 같이, 항트롬빈 감소는 시험관내에서 인자 IX-고갈 인간 혈장에서 트롬빈 생성을 증가시켰다.

[0549] **실시예 9: AD-57213의 투여 기간**

[0550] GalNAc에 컨쥬게이트된 AD-57213의 단일의 투여 후에 A형 혈우병 마우스(B6;129S4-F8$^{tm1/Kaz/J}$; Jackson Labs)에서의 항-트롬빈 침묵의 기간을 평가하기 위하여, 마우스에 화합물 AD-57214, AD-57205 또는 AD-57213 또는 PBS를 피하 주사하였다. 전혈을 후안와로 수집하고, Serpinc1 mRNA 수준 및 Serpinc1 활성에 대하여 검정하였다. 3, 7, 10, 14, 17, 21, 28 및 36일에 PBS로부터의 Serpinc1 활성의 낙-다운 백분율로서, 10 mg/kg, 3 mg/kg 또는 1 mg/kg으로 투여된 화합물 AD-57213에 대한 단일 투여 스크린의 결과는 도 14에 도시되어 있다. 도 16은 3, 7, 10, 14, 17, 21 및 25일에 PBS로부터의 Serpinc1 활성의 낙-다운 백분율로서, 도면에 나타낸 용량으로 투여된 화합물 AD-57213, AD-57205 및 AD-57214에 대한 단일 투여 스크린의 결과를 보여준다.

[0551] 간 mRNA, 혈청 중의 AT 항원 및 AT 활성을 0일에 30 mg/kg, 10 mg/kg, 3 mg/kg, 1 mg/kg의 용량의 AD-57213 또는 PBS가 피하 주사된 A형 혈우병 마우스(B6;129S4-F8$^{tm1/Kaz/J}$; Jackson labs)에서 측정하였다. 동물을 상기 기재된 바와 같이 주사 3일 후에 희생시켰다. 도 15는 AD-57213에 대하여 3일에, PBS로부터의 Serpinc1 mRNA 수준의 낙-다운 백분율로서의, PBS로부터의 Serpinc1 항원 수준의 낙-다운 백분율로서의, 그리고 PBS로부터의 Serpinc1 활성의 낙-다운 백분율로서의 단일 투여 스크린의 결과를 보여준다.

[0552] 도 14 내지 16에 의해 입증된 바와 같이, 화합물 AD-57213의 투여는 7일에 1 mg/kg 미만의 단일 용량 ED_{50}으로, HA 마우스에서 Serpinc1의 강력한, 용량-의존적 억제를 야기한다. Serpinc1 억제는 지속적이며, 달성되는 항트롬빈 억제의 최대 수준과 상호관련이 있었다. 1 mg/kg의 단일의 투여에 의해, 약 15일 동안 50% 억제의 유지가 야기되는 한편, 10 mg/kg의 용량은 28일 동안 유지되는 80% 초과의 억제가 야기되었다.

[0553] **실시예 10: AD-57213의 분할-용량의 투여 기간**

[0554] Serpinc1 발현 및 활성의 화합물 AD-57213 낙-다운을 추가로 평가하기 위하여, 분할-투여 실험을 수행하였다. C57BL/6 마우스에, GalNAc-컨쥬게이트된 AD-57213을 피하 투여하고, 주 3회, 1/3 용량의 AD-57213의 효과를 주 1회 완전 농축 용량의 AD-57213의 효과와 비교하였다. 연구 설계의 요약은 표 16에 제시되어 있다. 혈청 Serpinc1 단백질 수준을 결정하였다.

표 16

분할-투여 실험의 연구 설계

그룹	시험 화합물	용량 (mg/kg)	빈도
1	AD-57213	3	q1w (월요일)
2		1.5	
3		0.75	
4		1	t.i.w. (월, 수, 금)
5		0.5	
6		0.25	
7	PBS	-	q1w

(q1w: 주 1회)
(tiw: 3회/주)

[0555]

[0556] PBS로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 주 1회(q1w) 투여의 결과는 도 17에 나타나 있으며, PBS로부터의 Serpinc1 단백질 수준의 낙-다운 백분율로서의 주 3회(t.i.w.) 투여의 결과는 도 18에 나타나 있다.

[0557] 도 17 및 18에 나타낸 바와 같이, 화합물 AD-57213의 반복 투여는 약간의 상가적 효과와 함께, 용량-의존적이고, 지속적인 반응을 야기한다. 3 mg/kg을 투여한 동물은 주 2회 투여 후에 95% 초과의 낙-다운의 최저점 수준을 달성하는 한편, 보다 낮은 2개의 투여 그룹은 주 3회 투여 후에 최저점을 유지하였다(1.5 mg/kg에 대해서는 약 90% 낙-다운 및 0.75 mg/kg에 대해서는 약 80%).

[0558] 상이한 그룹에서 상이한 투여 요법을 추가로 연구하기 위하여, 동일한 주별 용량을 분할하고, 주 3회 투여하였으며, 예를 들어, 1.5 mg/kg q1w를 0.5 mg/kg tiw와 비교하였다. 도 19에 나타낸 바와 같이, 누적 주별 용량은 동일한 수준의 낙-다운을 제공하였다. 예를 들어, 1.5 mg/kg(q1w)으로 달성된 Serpinc1 수준은 주 3회 투여된 0.5 mg/kg으로 달성되는 Serpinc1 수준과 동등하였다.

[0559] **실시예 11: Serpinc1 siRNA의 비-인간 영장류 투여**

[0560] 화합물 AD-57213을 표 17에 약술된 바와 같이 비-인간 영장류에서 효능에 대하여 시험하였다. 혈청 Serpinc1 단백질 수준을 -14일, -8일, -4일, 투여 후 4시간의 1일, 2일, 4일, 8일, 11일, 15일, 22일, 29일, 37일, 44일, 51일 및 58일에 결정하였다.

표 17

비-인간 영장류 투여 실험

시험 용품	그룹 번호	n	용량 수준 (mg/kg)	투여 경로	근거	
AD54944	1	3	10	SC	모 화합물	
AD-57213	2	3	30	SC	선도물질에 대한 용량 반응	3X 10mpk와 유사
	3	3	10	SC		10mpk에서 화합물 비교
	4	3	3	SC		용량 곡선
	5	3	1	SC		
AD-57205	5	3	10	SC	마우스에서 10mpk의 57213과 동일한 효능	PS가 보다 낮음
LNP-55029	7	3	0.3	IV	시험 표적	표적 낙-다운 및 검정을 위한 양성 대조군

[0561]

[0562] 도 20은 사전-투여 Serpinc1 수준에 비한 상대 혈청 Serpinc1 수준의 그룹 평균으로서 시험한 모든 화합물에 대한 단일 용량 스크린의 결과를 보여주며, 시험한 siRNA 모두가 Serpinc1 단백질 수준을 효율적으로 낙-다운시키는 것을 입증한다.

[0563] 도 21은 사전-투여 Serpinc1 수준에 비한 상대 혈청 Serpinc1 수준의 그룹 평균으로서 화합물 AD-57213에 대한 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다.

[0564] 도 22는 8일에 사전-투여 Serpinc1 수준에 비한 상대 혈청 Serpinc1 수준의 그룹 평균으로서 시험한 모든 화합물에 대한 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다.

[0565] 종합적으로, 상기 결과는 비-인간 영장류에서 AD-57213을 사용한 Serpinc1 단백질 수준의 용량-의존적 낙-다운이 존재하며, AD-57213 및 AD-57205 둘 모두가 모 화합물 AD-52444에 비해 향상된 효능을 보이는 것을 입증한다.

[0566] **실시예 12: 치료적 Serpinc1 siRNA의 비-인간 영장류 투여**

[0567] 화합물 AD-57213을 비-인간 영장류에서 효능에 대하여 시험하였다. 사이노몰구스 원숭이에 하기 표 18에 약술된 바와 같이 화합물 AD-57213을 투여하였다. 혈장을 AD-57213의 투여 후 다양한 시점에 수집하고, ELISA에 의해 항트롬빈 단백질(Serpinc1) 수준에 대하여 분석하였다.

표 18

연구 설계: 비-인간 영장류에서의 AD-57213 약리학

그룹 번호	시험 용품	N	투여 수준 (mg/kg)	투여 경로	샘플 수집
1	AD-57213	3	1	SC	AT 단백질 및 트롬빈 생성을 위한 혈장
2		3	3	SC	
3		3	10	SC	
4		3	30	SC	

[0568]

[0569] 도 23은 3회의 사전-투여 측정의 평균에 비한 상대 혈청 Serpinc1 수준의 그룹 평균으로서의 화합물 AD-57213에 대한 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 결과는 각각 1, 3, 10 및 30 mg/kg에서 대략 50, 70, 80 및 90% 초과의 침묵이 있는 용량 의존적 Serpinc1 침묵을 보여준다. 데이터점은 그룹 평균을 나타내고, 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

[0570] 도 24a 내지 도 24d는 화합물 AD-57213의 단일의 a) 1 mg/kg, b) 3 mg/kg, c) 10 mg/kg 및 d) 30 mg/kg 용량에서의 상대 혈청 Serpinc1 수준과, 피크 혈장 트롬빈 수준의 배수 변화 간의 관계를 보여준다. Serpinc1 수준은 3회의 사전-투여 측정의 평균과 비교하여 표현된다. 트롬빈 생성 곡선을 Calibrated Automated Thrombinoscope를 사용하여 다양한 시점에 수집한 혈장 샘플로부터 생성하였다(조직 인자 = 1pM). 피크 트롬빈의 배수 변화를 각 동물에 대한 2회 사전-투여 값에 대한 평균 피크 트롬빈 값과 비교하여 계산하였다. 데이터점은 그룹 평균을 나타내고, 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 도 25는 상대 Serpinc1 침묵의 함수로서의 피크 트롬빈의 배수 변화 증가의 통합 산포도를 보여준다.

[0571] 또한, 동물에 30 mg/kg의 AD-57213 용량을 주 3회 투여하고, Serpinc1 단백질 및 mRNA 수준을 동물로부터 수집된 혈액 샘플에서 결정하였다. 이들 연구의 결과는 도 26a(사전채혈 수준에 비한 Serpinc1 단백질 수준) 및 26b(GAPDH에 비한 Serpinc1 mRNA 수준)에 제시되어 있다.

[0572] 종합하여, 결과는 비-인간 영장류에서 화합물 AD-57213을 사용한 지속적이며, 용량-의존적인 Serpinc1 단백질 수준의 억제가 존재하며, 이는 트롬빈 생성의 최대 4배 증가를 야기하는 것을 보여준다.

[0573] **실시예 13: 비-인간 영장류 투여에서의 Serpinc1 SiRNA의 반복 투여**

[0574] 화합물 AD-57213을 효능에 대하여 시험하고, 반복 투여 프로토콜을 사용하여 비-인간 영장류에서 화합물의 누적 효과를 평가하였다. 사이노몰구스 원숭이에 2개월 동안 0.5 mg/kg q1w; 1 mg/kg q2w(격주), 및 6주 동안 1.5 mg/kg q1w; 3 mg/kg q2w로 화합물 AD-57213을 투여하였다. 혈청을 도 27에 예시된 바와 같이 다양한 시점에 수집하고, ELISA에 의해 항트롬빈 단백질 수준(SerpinC1)에 대하여 분석하였다. 항트롬빈 수준을 3회의 사전-투여 측정의 평균과 비교하여 표현하였다.

[0575] 0.5 mg/kg의 주별 누적 용량을 사용한 처음의 2개의 용량 그룹은 5주 후에 AT 수준의 80% 감소를 야기하였다. 1.5 mg/kg의 주별 누적 용량을 사용한 후자의 2개 그룹은 95% 초과의 최대 낙다운을 야기하였다. 도 27a는 후자의 2개의 그룹으로부터의 데이터를 보여준다. 3 mg/kg 용량을 제공받은 동물을 54일에 안락사시키고, 1.5 mg/kg q1w 용량을 제공받은 동물에는 36일에 추가 6번째 주별 용량을 투여하고, 기준선 수준으로의 회복에 대하여 모니터링하였다. 도 27b는 0.5 mg/kg 누적 주별 투여 후의 AT 수준을 보여준다.

[0576] 데이터는 용량 의존적 항트롬빈 침묵이 모든 투여 요법에서 관찰되고, 25일까지는 항정-상태 수준의 억제가 달성되었음을 보여준다.

[0577] **실시예 14: 혈우병 마우스에서의 화합물 AD-57213의 투여 후의 지혈의 교정**

[0578] 혈우병 동물은 보다 낮은 트롬빈 생성능을 가지며, 안정한 혈전을 형성할 수 없다. 이들 동물에서의 항트롬빈 단백질의 감소는 지혈이 다시 균형을 이루게 하는데 도움을 주고, 내인성 트롬빈 생성능을 증가시키고, 혈전 형성을 가능할 것이다. 이러한 가설을 생존 중 영상화가 동반된 미세혈관 레이저 손상 모델에서 A형 혈우병 및 B형 혈우병 마우스에서 시험하였다. 마우스에는 화합물 AD-57213을 주사하고, 손상을 치료 10일 후에

유도하였다. 손상 부위에서의 혈소판 및 피브린의 축적을 가시화시키고, 기록하고, 정량화하였다. 도 28a는 레이저 수술 후의 시간에 따른 혈소판 축적의 중간 값을 보여주며, 도 28b는 레이저 수술 후의 시간에 따른 모든 가해진 손상으로부터의 중간 피브린 값을 보여준다. 도 28a 및 도 28b에 의해 입증된 바와 같이, 1 mg/kg 또는 30 mg/kg로 주사된 화합물 AD-57213은 손상부의 100%에서 혈전의 형성을 야기하는 혈소판 및 피브린 침적을 야기하였다. 표 19에는 HA 및 HB 동물을 사용한 2개의 개별 실험으로부터의 결과가 요약되어 있다.

표 19

[0579]

그룹	동물(N)	손상(N)	안정한 혈전 (N)	간에서의 AT mRNA 백분율
WT	2	10	10	100%
HA + PBS	2	13	0	100%
HA + 1 mg/kg ALN-AT3	4	20	20	50%
HA + 30mg/kg ALN-AT3	4	20	20	5%
HB +PBS	2	6	0	100%
HB + 30mg/kg ALNAT3	2	6	6	5%

[0580] **실시예 15: AD-57213 LNP 제형의 생체내 효능**

[0581] 화합물 AD-55029(컨쥬게이트되지 않음) 및 AD-57213(GalNAc에 컨쥬게이트됨)을 지질 핵산 입자(AF-11)에서 제형화하고, 야생형 동물에 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg 및 0.3 mg/kg 용량의 이들 LNP 제형화 화합물을 투여하였다. 루시퍼라제(AF11-1955)를 대조군으로 사용하였다.

[0582] 둘 모두의 화합물은 0.3 mg/kg에서 95% 초과의 낙-다운을 야기하였으나, 수준은 AF11-55029에 의해 8일 동안 유지되는 반면, AF11-57213에 의해 15일 동안 유지되었다(도 29 참조). 2개의 화합물 간의 작용 기간의 유사한 차이가 보다 낮은 용량에서 관찰되었다.

[0583] **실시예 16: 추가의 siRNA의 설계, 합성 및 시험관내 스크리닝**

[0584] *siRNA 설계*

[0585] 센스 및 안티센스 가닥 둘 모두에 대하여 19개 뉴클레오티드 길이의 siRNA 듀플렉스를 GenBank Accession No. NM_000488.3에 기재된 인간 SERPINC1 mRNA 서열을 사용하여 설계하였다. 전체 1599개 뉴클레오티드 전사물에 걸쳐 있는 7개 초과의 뉴클레오티드 반복체를 함유하지 않는 1581개의 듀플렉스를 초기에 확인하였다. 그 다음, 모든 1581개 듀플렉스를 각 듀플렉스 위치에서 뉴클레오티드 쌍, 및 스크리닝을 위해 사용될 용량 및 세포주를 평가하는 선형 모델에 따라 예측된 효능에 대하여 점수를 매겼다. 또한, 듀플렉스를 맞춤형 무작위 대입(custom brute force) 알고리즘을 사용하여 인간 RefSeq 수집물에서 모든 전사물에 대하여 매치시키고, SERPINC1 이외의 전사물에 대하여 가장 낮은 미스매치 개수(가닥 당)에 대하여 점수를 매겼다. 그 다음, 합성하고 스크리닝할 듀플렉스를 하기의 계획에 따라 1581개로부터 선택하였다: 전사물의 5'-말단에서 시작하여,

[0586] 1) 예측된 효능이 가장 높고,

[0587] 2) SERPINC1 이외의 모든 전사물에 대하여 둘 모두의 가닥에서 적어도 하나의 미스매치를 가지며,

[0588] 3) 다른 듀플렉스 세트의 부분으로서 이미 합성되고 스크리닝된 적이 없는 듀플렉스를 매 10 ± 2개 뉴클레오티드의 "윈도우(window)" 내에서 선택하였다.

[0589] 모든 기준을 만족시키는 듀플렉스가 주어진 윈도우 내에서 확인될 수 없다면, 윈도우를 건너뛰었다. 이들 기준을 만족시키는 164개의 듀플렉스를 확인하였다.

[0590] Sepinc1 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 20 및 21에 나타나 있다.

표 20

AT3(SERPINC1) 비변형 서열("센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 979 내지 1141로 각각 출현 순서로 게시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 SEQ ID NO 1142 내지 1304로 각각 출현 순서로 게시되어 있음)

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열	NM_000488.3 에서의 위치
AD-59267.1	A-120250.1	GGAGAAGAAGGCAACUGAG	A-120251.1	CUCAGUUGCCUUCUUCUCC	293-311
AD-59268.1	A-120266.1	UGACCAAGCUGGGUGCCUG	A-120267.1	CAGGCACCCAGCUUGGUCA	481-499
AD-59269.1	A-120282.1	GGUUAACACCAUUUACUUC	A-120283.1	GAAGUAAAUGGUGUUAACC	860-878
AD-59270.1	A-120298.1	GCUGGUUAACACCAUUUAC	A-120299.1	GUAAAUGGUGUUAACCAGC	857-875
AD-59271.1	A-120314.1	UAAUGACACCCUCCAGCAA	A-120315.1	UUGCUGGAGGGUGUCAUUA	500-518
AD-59272.1	A-120330.1	CGUGUUCAGCAUCUAUGAU	A-120331.1	AUCAUAGAUGCUGAACACG	952-970
AD-59273.1	A-120252.1	UUGAGGACGGCUUCAGUUU	A-120253.1	AAACUGAAGCCGUCCUCAA	1189-1207
AD-59274.1	A-120268.1	CGGCGUGUCUGGGAACUGU	A-120269.1	ACAGUUCCCAGACACGCCG	351-369
AD-59275.1	A-120284.1	UUAACACCAUUUACUUCAA	A-120285.1	UUGAAGUAAAUGGUGUUAA	862-880
AD-59276.1	A-120300.1	CCCUGAAAAGUCCAAACUC	A-120301.1	GAGUUUGGACUUUUCAGGG	1250-1268
AD-59277.1	A-120316.1	CGAGAUGACCUCUAUGUCU	A-120317.1	AGACAUAGAGGUCAUCUCG	1290-1308
AD-59278.1	A-120332.1	UCUACAAGGCUGAUGGAGA	A-120333.1	UCUCCAUCAGCCUUGUAGA	931-949
AD-59279.1	A-120254.1	AGCUCACUGUUCUGGUGCU	A-120255.1	AGCACCAGAACAGUGAGCU	841-859
AD-59280.1	A-120270.1	AGGAGCAGCUGCAAGACAU	A-120271.1	AUGUCUUGCAGCUGCUCCU	1210-1228
AD-59281.1	A-120286.1	GCCACCAACCGGCGUGUCU	A-120287.1	AGACACGCCGGUUGGUGGC	342-360

[0591]

[0592]

AD-59282.1	A-120302.1	CAGAACAGAAGAUCCCGGA	A-120303.1	UCCGGGAUCUUCUGUUCUG	322-340
AD-59283.1	A-120318.1	CCUUGUCGAUCUGUUCAGC	A-120319.1	GCUGAACAGAUCGACAAGG	1232-1250
AD-59284.1	A-120334.1	AGGCAAGUUCCGUUAUCGG	A-120335.1	CCGAUAACGGAACUUGCCU	980-998
AD-59285.1	A-120256.1	UUUUGUCCUUGCUGCUCAU	A-120257.1	AUGAGCAGCAAGGACAAAA	172-190
AD-59286.1	A-120272.1	AGACCUACCAGGACAUCAG	A-120273.1	CUGAUGUCCUGGUAGGUCU	682-700
AD-59287.1	A-120288.1	AACUGAACUGCCGACUCUA	A-120289.1	UAGAGUCGGCAGUUCAGUU	589-607
AD-59288.1	A-120304.1	CAUUUACUUCAAGGGCCUG	A-120305.1	CAGGCCCUUGAAGUAAAUG	869-887
AD-59289.1	A-120320.1	CCCUGGACUUCAAGGAAAA	A-120321.1	UUUUCCUUGAAGUCCAGGG	730-748
AD-59290.1	A-120336.1	AGCUGCAAGUACCGCUGUU	A-120337.1	AACAGCGGUACUUGCAGCU	1361-1379
AD-59291.1	A-120258.1	ACACAAGGAAGGAACUGUU	A-120259.1	AACAGUUCCUUCCUUGUGU	913-931
AD-59292.1	A-120274.1	GCAACUGAGGAUGAGGGCU	A-120275.1	AGCCCUCAUCCUCAGUUGC	303-321
AD-59293.1	A-120290.1	GUAGCCAACCCUUGUGUUA	A-120291.1	UAACACAAGGGUUGGCUAC	1491-1509
AD-59294.1	A-120306.1	GUUUGUGAACAGAAGUAAA	A-120307.1	UUUACUUCUGUUCACAAAC	1550-1568
AD-59295.1	A-120322.1	GGGUGACUUUCAAGGCCAA	A-120323.1	UUGGCCUUGAAAGUCACCC	1411-1429
AD-59296.1	A-120338.1	UUAUCGGCGCGUGGCUGAA	A-120339.1	UUCAGCCACGCGCCGAUAA	992-1010
AD-59297.1	A-120260.1	CCACUUCUUCUUUGCCAAA	A-120261.1	UUUGGCAAAGAAGAAGUGG	572-590
AD-59298.1	A-120276.1	AACACCAUUUACUUCAAGG	A-120277.1	CCUUGAAGUAAAUGGUGUU	864-882
AD-59299.1	A-120292.1	GAUGGAGAGUCGUGUUCAG	A-120293.1	CUGAACACGACUCUCCAUC	942-960
AD-59300.1	A-120308.1	CACCAUUUACUUCAAGGGC	A-120309.1	GCCCUUGAAGUAAAUGGUG	866-884
AD-59301.1	A-120324.1	UUUACUUCAAGGGCCUGUG	A-120325.1	CACAGGCCCUUGAAGUAAA	871-889
AD-59302.1	A-120340.1	UAAGAGAAGUUCCUCUGAA	A-120341.1	UUCAGAGGAACUUCUCUUA	1450-1468
AD-59303.1	A-120262.1	GCGGGACAUUCCCAUGAAU	A-120263.1	AUUCAUGGGAAUGUCCCGC	251-269
AD-59304.1	A-120278.1	UGCCCCACCCUGUCCUCUG	A-120279.1	CAGAGGACAGGGUGGGGCA	21-Mar
AD-59305.1	A-120294.1	UGGUUAACACCAUUUACUU	A-120295.1	AAGUAAAUGGUGUUAACCA	859-877
AD-59306.1	A-120310.1	CGGAUUGCCUCAGAUCACA	A-120311.1	UGUGAUCUGAGGCAAUCCG	62-80
AD-59307.1	A-120326.1	CCAGGACAUCAGUGAGUUG	A-120327.1	CAACUCACUGAUGUCCUGG	689-707
AD-59308.1	A-120342.1	CCAGUUUUCAGGCGGAUUG	A-120343.1	CAAUCCGCCUGAAAACUGG	50-68
AD-59309.1	A-120264.1	CACCAUAUCUGAGAAAACA	A-120265.1	UGUUUUCUCAGAUAUGGUG	542-560
AD-59310.1	A-120280.1	AAGUAAAAAUAAAUACAAA	A-120281.1	UUUGUAUUUAUUUUUACUU	1562-1580
AD-59311.1	A-120296.1	GCACCCAGGUGCUUGAGUU	A-120297.1	AACUCAAGCACCUGGGUGC	1012-1030
AD-59312.1	A-120312.1	UAACACCAUUUACUUCAAG	A-120313.1	CUUGAAGUAAAUGGUGUUA	863-881
AD-59313.1	A-120328.1	CCUUCAAAGGUGAUGACAU	A-120329.1	AUGUCAUCACCUUUGAAGG	1033-1051
AD-59314.1	A-120344.1	CAAGGCCAAUUCCCGCUUU	A-120345.1	AAAGCGGGAAUUGGCCUUG	371-389
AD-59315.1	A-120360.1	UCAGUUUGAAGGAGCAGCU	A-120361.1	AGCUGCUCCUUCAAACUGA	1201-1219
AD-59316.1	A-120376.1	GGGACUGCGUGACCUGUCA	A-120377.1	UGACAGGUCACGCAGUCCC	199-217
AD-59317.1	A-120392.1	UCAGCCAAUCGCCUUUUUG	A-120393.1	CAAAAAGGCGAUUGGCUGA	639-657
AD-59318.1	A-120408.1	CCUCGGAAGCCAUCAAUGA	A-120409.1	UCAUUGAUGGCUUCCGAGG	823-841
AD-59319.1	A-120424.1	GACAAUGAUAACAUUUUCC	A-120425.1	GGAAAAUGUUAUCAUUGUC	429-447
AD-59320.1	A-120346.1	CUUAUUCUUUGCACCUCUU	A-120347.1	AAGAGGUGCAAAGAAUAAG	1521-1539
AD-59321.1	A-120362.1	AUUGCUGGCCGUUCGCUAA	A-120363.1	UUAGCGAACGGCCAGCAAU	1383-1401
AD-59322.1	A-120378.1	AAAUGAAGAAGGCAGUGAA	A-120379.1	UUCACUGCCUUCUUCAUUU	1340-1358
AD-59323.1	A-120394.1	UGAGUUGGUAUAUGGAGCC	A-120395.1	GGCUCCAUAUACCAACUCA	701-719
AD-59324.1	A-120410.1	UCCAGCAACUGAUGGAGGU	A-120411.1	ACCUCCAUCAGUUGCUGGA	511-529

AD-59325.1	A-120426.1	AACUGUAACCUCUGGAAAA	A-120427.1	UUUUCCAGAGGUUACAGUU	140-158
AD-59326.1	A-120348.1	UCAACAAAUGGGUGUCCAA	A-120349.1	UUGGACACCCAUUUGUUGA	772-790
AD-59327.1	A-120364.1	GAUUAGCGGCCAUGUAUUC	A-120365.1	GAAUACAUGGCCGCUAAUC	109-127
AD-59328.1	A-120380.1	GUGCUUGAGUUGCCCUUCA	A-120381.1	UGAAGGGCAACUCAAGCAC	1020-1038
AD-59329.1	A-120396.1	UGCAGAAGGCCGAGAUGAC	A-120397.1	GUCAUCUCGGCCUUCUGCA	1280-1298
AD-59330.1	A-120412.1	CUAUUUUUGGUUUGUGAAC	A-120413.1	GUUCACAAACCAAAAAUAG	1541-1559
AD-59331.1	A-120428.1	CAGUGAAGCAGCUGCAAGU	A-120429.1	ACUUGCAGCUGCUUCACUG	1352-1370
AD-59332.1	A-120350.1	GUGUCCAAUAAGACCGAAG	A-120351.1	CUUCGGUCUUAUUGGACAC	783-801
AD-59333.1	A-120366.1	AUGAAUUGGAGGAGAUGAU	A-120367.1	AUCAUCUCCUCCAAUUCAU	1141-1159
AD-59334.1	A-120382.1	AUCUAUGAUGUACCAGGAA	A-120383.1	UUCCUGGUACAUCAUAGAU	962-980
AD-59335.1	A-120398.1	CCAUAAGGCAUUUCUUGAG	A-120399.1	CUCAAGAAAUGCCUUAUGG	1319-1337
AD-59336.1	A-120414.1	AUGCAUUCCAUAAGGCAUU	A-120415.1	AAUGCCUUAUGGAAUGCAU	1312-1330
AD-59337.1	A-120430.1	UGGUGCUGGUUAACACCAU	A-120431.1	AUGGUGUUAACCAGCACCA	853-871
AD-59338.1	A-120352.1	AUCUGUUCAGCCCUGAAAA	A-120353.1	UUUUCAGGGCUGAACAGAU	1240-1258
AD-59339.1	A-120368.1	AGAUGAUGCUGGUGGUCCA	A-120369.1	UGGACCACCAGCAUCAUCU	1153-1171
AD-59340.1	A-120384.1	AUAUGGAGCCAAGCUCCAG	A-120385.1	CUGGAGCUUGGCUCCAUAU	710-728
AD-59341.1	A-120400.1	CCGAAUCACCGAUGUCAUU	A-120401.1	AAUGACAUCGGUGAUUCGG	803-821
AD-59342.1	A-120416.1	GCAGAGCAAUCCAGAGCGG	A-120417.1	CCGCUCUGGAUUGCUCUGC	750-768
AD-59343.1	A-120432.1	ACACCAUUUACUUCAAGGG	A-120433.1	CCCUUGAAGUAAAUGGUGU	865-883
AD-59344.1	A-120354.1	GUACCAGGAAGGCAAGUUC	A-120355.1	GAACUUGCCUUCCUGGUAC	971-989
AD-59345.1	A-120370.1	UGCCCAAGCCUGAGAAGAG	A-120371.1	CUCUUCUCAGGCUUGGGCA	1069-1087
AD-59346.1	A-120386.1	UUCUUUGCCAAACUGAACU	A-120387.1	AGUUCAGUUUGGCAAAGAA	579-597
AD-59347.1	A-120402.1	UGGCCAAGGUAGAGAAGGA	A-120403.1	UCCUUCUCUACCUUGGCCA	1090-1108
AD-59348.1	A-120418.1	UGCUGCAAGAGUGGCUGGA	A-120419.1	UCCAGCCACUCUUGCAGCA	1123-1141
AD-59349.1	A-120434.1	CCAUGUGCAUUUACCGCUC	A-120435.1	GAGCGGUAAAUGCACAUGG	271-289
AD-59350.1	A-120356.1	AGACAUGGGCCUUGUCGAU	A-120357.1	AUCGACAAGGCCCAUGUCU	1223-1241
AD-59351.1	A-120372.1	UUUUGGAGACAAAUCCCUU	A-120373.1	AAGGGAUUUGUCUCCAAAA	653-671
AD-59352.1	A-120388.1	GGAUGAGGGCUCAGAACAG	A-120389.1	CUGUUCUGAGCCCUCAUCC	311-329
AD-59353.1	A-120404.1	CGGCUUUUGCUAUGACCAA	A-120405.1	UUGGUCAUAGCAAAAGCCG	469-487
AD-59354.1	A-120420.1	AGCUCCAGCCCCUGGACUU	A-120421.1	AAGUCCAGGGGCUGGAGCU	721-739
AD-59355.1	A-120436.1	CUGAUCAGAUCCACUUCUU	A-120437.1	AAGAAGUGGAUCUGAUCAG	562-580
AD-59356.1	A-120358.1	UGCUGGUGGUCCACAUGCC	A-120359.1	GGCAUGUGGACCACCAGCA	1159-1177
AD-59357.1	A-120374.1	GCGAGAUUUAGAGGAAAGA	A-120375.1	UCUUUCCUCUAAAUCUCGC	30-48
AD-59358.1	A-120390.1	CUGCUCAUUGGCUUCUGGG	A-120391.1	CCCAGAAGCCAAUGAGCAG	183-201
AD-59359.1	A-120406.1	CCUUCAAUGAGACCUACCA	A-120407.1	UGGUAGGUCUCAUUGAAGG	673-691
AD-59360.1	A-120422.1	ACCAUUUACUUCAAGGGCC	A-120423.1	GGCCCUUGAAGUAAAUGGU	867-885
AD-59587.1	A-120438.1	GCACCUCUUCCUAUUUUUG	A-120439.1	CAAAAAUAGGAAGAGGUGC	1531-1549
AD-59588.1	A-120454.1	GUGGCUGAAGGCACCCAGG	A-120455.1	CCUGGGUGCCUUCAGCCAC	1002-1020
AD-59589.1	A-120470.1	UCCGCAUUGAGGACGGCUU	A-120471.1	AAGCCGUCCUCAAUGCGGA	1183-1201
AD-59590.1	A-120486.1	UGGACAUCUGCACAGCCAA	A-120487.1	UUGGCUGUGCAGAUGUCCA	229-247
AD-59591.1	A-120502.1	GUCCAAACUCCCAGGUAUU	A-120503.1	AAUACCUGGGAGUUUGGAC	1259-1277
AD-59592.1	A-120518.1	AGAAGGAACUCACCCCAGA	A-120519.1	UCUGGGGUGAGUUCCUUCU	1102-1120
AD-59593.1	A-120440.1	UCUUGAGGUAAAUGAAGAA	A-120441.1	UUCUUCAUUUACCUCAAGA	1331-1349

[0593]

AD-59594.1	A-120456.1	AGCCCUGUGGACAUCUGCA	A-120457.1	UGCAGAUGUCCACAGGGCU	222-240
AD-59595.1	A-120472.1	CAGAGCGGCCAUCAACAAA	A-120473.1	UUUGUUGAUGGCCGCUCUG	761-779
AD-59596.1	A-120488.1	AUUUAAGUUUGACACCAUA	A-120489.1	UAUGGUGUCAAACUUAAAU	530-548
AD-59597.1	A-120504.1	UGAGAAGAGCCUGGCCAAG	A-120505.1	CUUGGCCAGGCUCUUCUCA	1079-1097
AD-59598.1	A-120520.1	UCACCAUGGUCCUCAUCUU	A-120521.1	AAGAUGAGGACCAUGGUGA	1051-1069
AD-59599.1	A-120442.1	GGAAGGAACUGUUCUACAA	A-120443.1	UUGUAGAACAGUUCCUUCC	919-937
AD-59600.1	A-120458.1	CUGGUUUUUAUAAGAGAAG	A-120459.1	CUUCUCUUAUAAAAACCAG	1440-1458
AD-59601.1	A-120474.1	CUGGGUGCCUGUAAUGACA	A-120475.1	UGUCAUUACAGGCACCCAG	489-507
AD-59602.1	A-120490.1	GUACCGCUGUUGUGAUUGC	A-120491.1	GCAAUCACAACAGCGGUAC	1369-1387
AD-59603.1	A-120506.1	UCUAUCAGCACCUGGCAGA	A-120507.1	UCUGCCAGGUGCUGAUAGA	400-418
AD-59604.1	A-120522.1	CUGGCAGAUUCCAAGAAUG	A-120523.1	CAUUCUUGGAAUCUGCCAG	411-429
AD-59605.1	A-120444.1	CGAUGUCAUUCCCUCGGAA	A-120445.1	UUCCGAGGGAAUGACAUCG	812-830
AD-59606.1	A-120460.1	GCUUCUGGGACUGCGUGAC	A-120461.1	GUCACGCAGUCCCAGAAGC	193-211
AD-59607.1	A-120476.1	CCUGUCACGGGAGCCCUGU	A-120477.1	ACAGGGCUCCCGUGACAGG	211-229
AD-59608.1	A-120492.1	AUUUACUUCAAGGGCCUGU	A-120493.1	ACAGGCCCUUGAAGUAAAU	870-888
AD-59609.1	A-120508.1	UGCUACCACUUUCUAUCAG	A-120509.1	CUGAUAGAAAGUGGUAGCA	389-407
AD-59610.1	A-120524.1	GGAACUGUCCAAGGCCAAU	A-120525.1	AUUGGCCUUGGACAGUUCC	362-380
AD-59611.1	A-120446.1	ACAAAUCCUCCAAGUUAGU	A-120447.1	ACUAACUUGGAGGAUUUGU	619-637
AD-59612.1	A-120462.1	AUUUACCGCUCCCCGGAGA	A-120463.1	UCUCCGGGGAGCGGUAAAU	279-297
AD-59613.1	A-120478.1	ACCCCUGAGUAUCUCCACG	A-120479.1	CGUGGAGAUACUCAGGGGU	452-470
AD-59614.1	A-120494.1	CACUAUCUCCACUUGCCCA	A-120495.1	UGGGCAAGUGGAGAUAGUG	79-97
AD-59615.1	A-120510.1	AAAUACAAACUACUUCCAU	A-120511.1	AUGGAAGUAGUUUGUAUUU	1572-1590
AD-59616.1	A-120526.1	CUGGUUAACACCAUUUACU	A-120527.1	AGUAAAUGGUGUUAACCAG	858-876
AD-59617.1	A-120448.1	UCAUCUUGCCCAAGCCUGA	A-120449.1	UCAGGCUUGGGCAAGAUGA	1063-1081
AD-59618.1	A-120464.1	CCUCAGAUCACACUAUCUC	A-120465.1	GAGAUAGUGUGAUCUGAGG	69-87
AD-59619.1	A-120480.1	CUGUCCUCUGGAACCUCUG	A-120481.1	CAGAGGUUCCAGAGGACAG	30-Dec
AD-59620.1	A-120496.1	CCCUGUGGAAGAUUAGCGG	A-120497.1	CCGCUAAUCUUCCACAGGG	99-117
AD-59621.1	A-120512.1	AUCUCCACGGCUUUUGCUA	A-120513.1	UAGCAAAAGCCGUGGAGAU	462-480
AD-59622.1	A-120528.1	GUGGCUGGAUGAAUUGGAG	A-120529.1	CUCCAAUUCAUCCAGCCAC	1133-1151
AD-59623.1	A-120450.1	CAAGUUAGUAUCAGCCAAU	A-120451.1	AUUGGCUGAUACUAACUUG	629-647
AD-59624.1	A-120466.1	GUGAUGACAUCACCAUGGU	A-120467.1	ACCAUGGUGAUGUCAUCAC	1042-1060
AD-59625.1	A-120482.1	UUCCAAGAAUGACAAUGAU	A-120483.1	AUCAUUGUCAUUCUUGGAA	419-437
AD-59626.1	A-120498.1	UGAUGGAGGUAUUUAAGUU	A-120499.1	AACUUAAAUACCUCCAUCA	520-538
AD-59627.1	A-120514.1	GUAUUCCAAUGUGAUAGGA	A-120515.1	UCCUAUCACAUUGGAAUAC	122-140
AD-59628.1	A-120530.1	CAGCCAAGCCGCGGGACAU	A-120531.1	AUGUCCCGCGGCUUGGCUG	241-259
AD-59629.1	A-120452.1	CAUGCCCCGCUUCCGCAUU	A-120453.1	AAUGCGGAAGCGGGGCAUG	1172-1190
AD-59630.1	A-120468.1	AUGUGAUAGGAACUGUAAC	A-120469.1	GUUACAGUUCCUAUCACAU	130-148
AD-59631.1	A-120484.1	ACAAAUCCCUUACCUUCAA	A-120485.1	UUGAAGGUAAGGGAUUUGU	661-679
AD-59632.1	A-120500.1	AGGUUUAUCUUUUGUCCUU	A-120501.1	AAGGACAAAAGAUAAACCU	163-181
AD-59633.1	A-120516.1	AGAUCCCGGAGGCCACCAA	A-120517.1	UUGGUGGCCUCCGGGAUCU	331-349
AD-59634.1	A-120532.1	ACAUUUUCCUGUCACCCCU	A-120533.1	AGGGGUGACAGGAAAAUGU	439-457
AD-59635.1	A-120548.1	GGCCUUUCCUGGUUUUUAU	A-120549.1	AUAAAAACCAGGAAAGGCC	1432-1450
AD-59636.1	A-120564.1	UUGUGUUAAGUAAAAUGUU	A-120565.1	AACAUUUUACUUAACACAA	1502-1520

[0594]

AD-59637.1	A-120534.1	CAAGGAAAAUGCAGAGCAA	A-120535.1	UUGCUCUGCAUUUUCCUUG	740-758
AD-59638.1	A-120550.1	CUGAGAAAACAUCUGAUCA	A-120551.1	UGAUCAGAUGUUUUCUCAG	550-568
AD-59639.1	A-120566.1	UUACUUCAAGGGCCUGUGG	A-120567.1	CCACAGGCCCUUGAAGUAA	872-890
AD-59640.1	A-120536.1	ACCCCAACAGGGUGACUUU	A-120537.1	AAAGUCACCCUGUUGGGGU	1402-1420
AD-59641.1	A-120552.1	CCAGGUAUUGUUGCAGAAG	A-120553.1	CUUCUGCAACAAUACCUGG	1269-1287
AD-59642.1	A-120568.1	GCCUGUGGAAGUCAAAGUU	A-120569.1	AACUUUGACUUCCACAGGC	883-901
AD-59643.1	A-120538.1	UGGAACCUCUGCGAGAUUU	A-120539.1	AAAUCUCGCAGAGGUUCCA	20-38
AD-59644.1	A-120554.1	AGCCCUGAGAACACAAGGA	A-120555.1	UCCUUGUGUUCUCAGGGCU	903-921
AD-59645.1	A-120570.1	CUCUAUGUCUCAGAUGCAU	A-120571.1	AUGCAUCUGAGACAUAGAG	1299-1317
AD-59646.1	A-120540.1	AAGACCGAAGGCCGAAUCA	A-120541.1	UGAUUCGGCCUUCGGUCUU	792-810
AD-59647.1	A-120556.1	UAAAAUGUUCUUAUUCUUU	A-120557.1	AAAGAAUAAGAACAUUUUA	1512-1530
AD-59648.1	A-120572.1	UCUGGAAAAAGGAAGGUUU	A-120573.1	AAACCUUCCUUUUUCCAGA	150-168
AD-59649.1	A-120542.1	UUCAAGGCCAACAGGCCUU	A-120543.1	AAGGCCUGUUGGCCUUGAA	1419-1437
AD-59650.1	A-120558.1	GAAGUCAAAGUUCAGCCCU	A-120559.1	AGGGCUGAACUUUGACUUC	890-908
AD-59651.1	A-120574.1	CCAUCAAUGAGCUCACUGU	A-120575.1	ACAGUGAGCUCAUUGAUGG	832-850
AD-59652.1	A-120544.1	CUCUGAACACUAUUAUCUU	A-120545.1	AAGAUAAUAGUGUUCAGAG	1462-1480
AD-59653.1	A-120560.1	UGCUGGUUAACACCAUUUA	A-120561.1	UAAAUGGUGUUAACCAGCA	856-874
AD-59654.1	A-120546.1	AGAGGAAAGAACCAGUUUU	A-120547.1	AAAACUGGUUCUUUCCUCU	39-57
AD-59655.1	A-120562.1	UGCCCAGCCCUGUGGAAGA	A-120563.1	UCUUCCACAGGGCUGGGCA	92-110

[0595]

표 21

AT3(SERPINC1) 변형된 서열("센스 서열" 열의 서열은 **SEQ ID NO 1305** 내지 **1467**로 각각 출현 순서로 개시되어 있으며, "안티센스 서열" 열의 서열은 **SEQ ID NO 1468** 내지 **1630**으로 각각 출현 순서로 개시되어 있음)

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	oligoSeq	안티센스 올리고 명칭	oligoSeq
AD-59267.1	A-120250.1	GGAGAAGAAGGCAACUGAGdTdT	A-120251.1	CUCAGUUGCCUUCUUCUCCdTdT
AD-59268.1	A-120266.1	UGACCAAGCUGGGUGCCUGdTdT	A-120267.1	CAGGCACCCAGCUUGGUCAdTdT
AD-59269.1	A-120282.1	GGUUAACACCAUUUACUUCdTdT	A-120283.1	GAAGUAAAUGGUGUUAACCdTdT
AD-59270.1	A-120298.1	GCUGGUUAACACCAUUUACdTdT	A-120299.1	GUAAAUGGUGUUAACCAGCdTdT
AD-59271.1	A-120314.1	UAAUGACACCCUCCAGCAAdTdT	A-120315.1	UUGCUGGAGGGUGUCAUUAdTdT
AD-59272.1	A-120330.1	CGUGUUCAGCAUCUAUGAUdTdT	A-120331.1	AUCAUAGAUGCUGAACACGdTdT
AD-59273.1	A-120252.1	UUGAGGACGGCUUCAGUUUdTdT	A-120253.1	AAACUGAAGCCGUCCUCAAdTdT
AD-59274.1	A-120268.1	CGGCGUGUCUGGGAACUGUdTdT	A-120269.1	ACAGUUCCCAGACACGCCGdTdT
AD-59275.1	A-120284.1	UUAACACCAUUUACUUCAAdTdT	A-120285.1	UUGAAGUAAAUGGUGUUAAdTdT
AD-59276.1	A-120300.1	CCCUGAAAAGUCCAAACUCdTdT	A-120301.1	GAGUUUGGACUUUUCAGGGdTdT
AD-59277.1	A-120316.1	CGAGAUGACCUCUAUGUCUdTdT	A-120317.1	AGACAUAGAGGUCAUCUCGdTdT
AD-59278.1	A-120332.1	UCUACAAGGCUGAUGGAGAdTdT	A-120333.1	UCUCCAUCAGCCUUGUAGAdTdT
AD-59279.1	A-120254.1	AGCUCACUGUUCUGGUGCUdTdT	A-120255.1	AGCACCAGAACAGUGAGCUdTdT
AD-59280.1	A-120270.1	AGGAGCAGCUGCAAGACAUdTdT	A-120271.1	AUGUCUUGCAGCUGCUCCUdTdT

[0596]

AD-59281.1	A-120286.1	GCCACCAACCGGCGUGUCUdTdT	A-120287.1	AGACACGCCGGUUGGUGGCdTdT
AD-59282.1	A-120302.1	CAGAACAGAAGAUCCCGGAdTdT	A-120303.1	UCCGGGAUCUUCUGUUCUGdTdT
AD-59283.1	A-120318.1	CCUUGUCGAUCUGUUCAGCdTdT	A-120319.1	GCUGAACAGAUCGACAAGGdTdT
AD-59284.1	A-120334.1	AGGCAAGUUCCGUUAUCGGdTdT	A-120335.1	CCGAUAACGGAACUUGCCUdTdT
AD-59285.1	A-120256.1	UUUUGUCCUUGCUGCUCAUdTdT	A-120257.1	AUGAGCAGCAAGGACAAAAdTdT
AD-59286.1	A-120272.1	AGACCUACCAGGACAUCAGdTdT	A-120273.1	CUGAUGUCCUGGUAGGUCUdTdT
AD-59287.1	A-120288.1	AACUGAACUGCCGACUCUAdTdT	A-120289.1	UAGAGUCGGCAGUUCAGUUdTdT
AD-59288.1	A-120304.1	CAUUUACUUCAAGGGCCUGdTdT	A-120305.1	CAGGCCCUUGAAGUAAAUGdTdT
AD-59289.1	A-120320.1	CCCUGGACUUCAAGGAAAAdTdT	A-120321.1	UUUUCCUUGAAGUCCAGGGdTdT
AD-59290.1	A-120336.1	AGCUGCAAGUACCGCUGUUdTdT	A-120337.1	AACAGCGGUACUUGCAGCUdTdT
AD-59291.1	A-120258.1	ACACAAGGAAGGAACUGUUdTdT	A-120259.1	AACAGUUCCUUCCUUGUGUdTdT
AD-59292.1	A-120274.1	GCAACUGAGGAUGAGGGCUdTdT	A-120275.1	AGCCCUCAUCCUCAGUUGCdTdT
AD-59293.1	A-120290.1	GUAGCCAACCCUUGUGUUAdTdT	A-120291.1	UAACACAAGGGUUGGCUACdTdT
AD-59294.1	A-120306.1	GUUUGUGAACAGAAGUAAAdTdT	A-120307.1	UUUACUUCUGUUCACAAACdTdT
AD-59295.1	A-120322.1	GGGUGACUUUCAAGGCCAAdTdT	A-120323.1	UUGGCCUUGAAAGUCACCCdTdT
AD-59296.1	A-120338.1	UUAUCGGCGCGUGGCUGAAdTdT	A-120339.1	UUCAGCCACGCGCCGAUAAdTdT
AD-59297.1	A-120260.1	CCACUUCUUCUUUGCCAAAdTdT	A-120261.1	UUUGGCAAAGAAGAAGUGGdTdT
AD-59298.1	A-120276.1	AACACCAUUUACUUCAAGGdTdT	A-120277.1	CCUUGAAGUAAAUGGUGUUdTdT
AD-59299.1	A-120292.1	GAUGGAGAGUCGUGUUCAGdTdT	A-120293.1	CUGAACACGACUCUCCAUCdTdT
AD-59300.1	A-120308.1	CACCAUUUACUUCAAGGGCdTdT	A-120309.1	GCCCUUGAAGUAAAUGGUGdTdT
AD-59301.1	A-120324.1	UUUACUUCAAGGGCCUGUGdTdT	A-120325.1	CACAGGCCCUUGAAGUAAAdTdT
AD-59302.1	A-120340.1	UAAGAGAAGUUCCUCUGAAdTdT	A-120341.1	UUCAGAGGAACUUCUCUUAdTdT
AD-59303.1	A-120262.1	GCGGGACAUUCCCAUGAAUdTdT	A-120263.1	AUUCAUGGGAAUGUCCCGCdTdT
AD-59304.1	A-120278.1	UGCCCCACCCUGUCCUCUGdTdT	A-120279.1	CAGAGGACAGGGUGGGGCAdTdT
AD-59305.1	A-120294.1	UGGUUAACACCAUUUACUUdTdT	A-120295.1	AAGUAAAUGGUGUUAACCAdTdT
AD-59306.1	A-120310.1	CGGAUUGCCUCAGAUCACAdTdT	A-120311.1	UGUGAUCUGAGGCAAUCCGdTdT
AD-59307.1	A-120326.1	CCAGGACAUCAGUGAGUUGdTdT	A-120327.1	CAACUCACUGAUGUCCUGGdTdT
AD-59308.1	A-120342.1	CCAGUUUUCAGGCGGAUUGdTdT	A-120343.1	CAAUCCGCCUGAAAACUGGdTdT
AD-59309.1	A-120264.1	CACCAUAUCUGAGAAAACAdTdT	A-120265.1	UGUUUUCUCAGAUAUGGUGdTdT
AD-59310.1	A-120280.1	AAGUAAAAAUAAAUACAAAdTdT	A-120281.1	UUUGUAUUUAUUUUUACUUdTdT
AD-59311.1	A-120296.1	GCACCCAGGUGCUUGAGUUdTdT	A-120297.1	AACUCAAGCACCUGGGUGCdTdT
AD-59312.1	A-120312.1	UAACACCAUUUACUUCAAGdTdT	A-120313.1	CUUGAAGUAAAUGGUGUUAdTdT
AD-59313.1	A-120328.1	CCUUCAAAGGUGAUGACAUdTdT	A-120329.1	AUGUCAUCACCUUUGAAGGdTdT
AD-59314.1	A-120344.1	CAAGGCCAAUUCCCGCUUUdTdT	A-120345.1	AAAGCGGGAAUUGGCCUUGdTdT
AD-59315.1	A-120360.1	UCAGUUUGAAGGAGCAGCUdTdT	A-120361.1	AGCUGCUCCUUCAAACUGAdTdT
AD-59316.1	A-120376.1	GGGACUGCGUGACCUGUCAdTdT	A-120377.1	UGACAGGUCACGCAGUCCCdTdT
AD-59317.1	A-120392.1	UCAGCCAAUCGCCUUUUUGdTdT	A-120393.1	CAAAAAGGCGAUUGGCUGAdTdT
AD-59318.1	A-120408.1	CCUCGGAAGCCAUCAAUGAdTdT	A-120409.1	UCAUUGAUGGCUUCCGAGGdTdT
AD-59319.1	A-120424.1	GACAAUGAUAACAUUUUCCdTdT	A-120425.1	GGAAAAUGUUAUCAUUGUCdTdT
AD-59320.1	A-120346.1	CUUAUUCUUUGCACCUCUUdTdT	A-120347.1	AAGAGGUGCAAAGAAUAAGdTdT
AD-59321.1	A-120362.1	AUUGCUGGCCGUUCGCUAAdTdT	A-120363.1	UUAGCGAACGGCCAGCAAUdTdT
AD-59322.1	A-120378.1	AAAUGAAGAAGGCAGUGAAdTdT	A-120379.1	UUCACUGCCUUCUUCAUUUdTdT
AD-59323.1	A-120394.1	UGAGUUGGUAUAUGGAGCCdTdT	A-120395.1	GGCUCCAUAUACCAACUCAdTdT
AD-59324.1	A-120410.1	UCCAGCAACUGAUGGAGGUdTdT	A-120411.1	ACCUCCAUCAGUUGCUGGAdTdT

[0597]

AD-59325.1	A-120426.1	AACUGUAACCUCUGGAAAAdTdT	A-120427.1	UUUUCCAGAGGUUACAGUUdTdT
AD-59326.1	A-120348.1	UCAACAAAUGGGUGUCCAAdTdT	A-120349.1	UUGGACACCCAUUUGUUGAdTdT
AD-59327.1	A-120364.1	GAUUAGCGGCCAUGUAUUCdTdT	A-120365.1	GAAUACAUGGCCGCUAAUCdTdT
AD-59328.1	A-120380.1	GUGCUUGAGUUGCCCUUCAdTdT	A-120381.1	UGAAGGGCAACUCAAGCACdTdT
AD-59329.1	A-120396.1	UGCAGAAGGCCGAGAUGACdTdT	A-120397.1	GUCAUCUCGGCCUUCUGCAdTdT
AD-59330.1	A-120412.1	CUAUUUUUGGUUUGUGAACdTdT	A-120413.1	GUUCACAAACCAAAAAUAGdTdT
AD-59331.1	A-120428.1	CAGUGAAGCAGCUGCAAGUdTdT	A-120429.1	ACUUGCAGCUGCUUCACUGdTdT
AD-59332.1	A-120350.1	GUGUCCAAUAAGACCGAAGdTdT	A-120351.1	CUUCGGUCUUAUUGGACACdTdT
AD-59333.1	A-120366.1	AUGAAUUGGAGGAGAUGAUdTdT	A-120367.1	AUCAUCUCCUCCAAUUCAUdTdT
AD-59334.1	A-120382.1	AUCUAUGAUGUACCAGGAAdTdT	A-120383.1	UUCCUGGUACAUCAUAGAUdTdT
AD-59335.1	A-120398.1	CCAUAAGGCAUUUCUUGAGdTdT	A-120399.1	CUCAAGAAAUGCCUUAUGGdTdT
AD-59336.1	A-120414.1	AUGCAUUCCAUAAGGCAUUdTdT	A-120415.1	AAUGCCUUAUGGAAUGCAUdTdT
AD-59337.1	A-120430.1	UGGUGCUGGUUAACACCAUdTdT	A-120431.1	AUGGUGUUAACCAGCACCAdTdT
AD-59338.1	A-120352.1	AUCUGUUCAGCCCUGAAAAdTdT	A-120353.1	UUUUCAGGGCUGAACAGAUdTdT
AD-59339.1	A-120368.1	AGAUGAUGCUGGUGGUCCAdTdT	A-120369.1	UGGACCACCAGCAUCAUCUdTdT
AD-59340.1	A-120384.1	AUAUGGAGCCAAGCUCCAGdTdT	A-120385.1	CUGGAGCUUGGCUCCAUAUdTdT
AD-59341.1	A-120400.1	CCGAAUCACCGAUGUCAUUdTdT	A-120401.1	AAUGACAUCGGUGAUUCGGdTdT
AD-59342.1	A-120416.1	GCAGAGCAAUCCAGAGCGGdTdT	A-120417.1	CCGCUCUGGAUUGCUCUGCdTdT
AD-59343.1	A-120432.1	ACACCAUUUACUUCAAGGGdTdT	A-120433.1	CCCUUGAAGUAAAUGGUGUdTdT
AD-59344.1	A-120354.1	GUACCAGGAAGGCAAGUUCdTdT	A-120355.1	GAACUUGCCUUCCUGGUACdTdT
AD-59345.1	A-120370.1	UGCCCAAGCCUGAGAAGAGdTdT	A-120371.1	CUCUUCUCAGGCUUGGGCAdTdT
AD-59346.1	A-120386.1	UUCUUUGCCAAACUGAACUdTdT	A-120387.1	AGUUCAGUUUGGCAAAGAAdTdT
AD-59347.1	A-120402.1	UGGCCAAGGUAGAGAAGGAdTdT	A-120403.1	UCCUUCUCUACCUUGGCCAdTdT
AD-59348.1	A-120418.1	UGCUGCAAGAGUGGCUGGAdTdT	A-120419.1	UCCAGCCACUCUUGCAGCAdTdT
AD-59349.1	A-120434.1	CCAUGUGCAUUUACCGCUCdTdT	A-120435.1	GAGCGGUAAAUGCACAUGGdTdT
AD-59350.1	A-120356.1	AGACAUGGGCCUUGUCGAUdTdT	A-120357.1	AUCGACAAGGCCCAUGUCUdTdT
AD-59351.1	A-120372.1	UUUUGGAGACAAAUCCCUUdTdT	A-120373.1	AAGGGAUUUGUCUCCAAAAdTdT
AD-59352.1	A-120388.1	GGAUGAGGGCUCAGAACAGdTdT	A-120389.1	CUGUUCUGAGCCCUCAUCCdTdT
AD-59353.1	A-120404.1	CGGCUUUUGCUAUGACCAAdTdT	A-120405.1	UUGGUCAUAGCAAAAGCCGdTdT
AD-59354.1	A-120420.1	AGCUCCAGCCCCUGGACUUdTdT	A-120421.1	AAGUCCAGGGGCUGGAGCUdTdT
AD-59355.1	A-120436.1	CUGAUCAGAUCCACUUCUUdTdT	A-120437.1	AAGAAGUGGAUCUGAUCAGdTdT
AD-59356.1	A-120358.1	UGCUGGUGGUCCACAUGCCdTdT	A-120359.1	GGCAUGUGGACCACCAGCAdTdT
AD-59357.1	A-120374.1	GCGAGAUUUAGAGGAAAGAdTdT	A-120375.1	UCUUUCCUCUAAAUCUCGCdTdT
AD-59358.1	A-120390.1	CUGCUCAUUGGCUUCUGGGdTdT	A-120391.1	CCCAGAAGCCAAUGAGCAGdTdT
AD-59359.1	A-120406.1	CCUUCAAUGAGACCUACCAdTdT	A-120407.1	UGGUAGGUCUCAUUGAAGGdTdT
AD-59360.1	A-120422.1	ACCAUUUACUUCAAGGGCCdTdT	A-120423.1	GGCCCUUGAAGUAAAUGGUdTdT
AD-59587.1	A-120438.1	GCACCUCUUCCUAUUUUUGdTdT	A-120439.1	CAAAAAUAGGAAGAGGUGCdTdT
AD-59588.1	A-120454.1	GUGGCUGAAGGCACCCAGGdTdT	A-120455.1	CCUGGGUGCCUUCAGCCACdTdT
AD-59589.1	A-120470.1	UCCGCAUUGAGGACGGCUUdTdT	A-120471.1	AAGCCGUCCUCAAUGCGGAdTdT
AD-59590.1	A-120486.1	UGGACAUCUGCACAGCCAAdTdT	A-120487.1	UUGGCUGUGCAGAUGUCCAdTdT
AD-59591.1	A-120502.1	GUCCAAACUCCCAGGUAUUdTdT	A-120503.1	AAUACCUGGGAGUUUGGACdTdT
AD-59592.1	A-120518.1	AGAAGGAACUCACCCCAGAdTdT	A-120519.1	UCUGGGGUGAGUUCCUUCUdTdT
AD-59593.1	A-120440.1	UCUUGAGGUAAAUGAAGAAdTdT	A-120441.1	UUCUUCAUUUACCUCAAGAdTdT
AD-59594.1	A-120456.1	AGCCCUGUGGACAUCUGCAdTdT	A-120457.1	UGCAGAUGUCCACAGGGCUdTdT

[0598]

AD-59595.1	A-120472.1	CAGAGCGGCCAUCAACAAAdTdT	A-120473.1	UUUGUUGAUGGCCGCUCUGdTdT
AD-59596.1	A-120488.1	AUUUAAGUUUGACACCAUAdTdT	A-120489.1	UAUGGUGUCAAACUUAAAUdTdT
AD-59597.1	A-120504.1	UGAGAAGAGCCUGGCCAAGdTdT	A-120505.1	CUUGGCCAGGCUCUUCUCAdTdT
AD-59598.1	A-120520.1	UCACCAUGGUCCUCAUCUUdTdT	A-120521.1	AAGAUGAGGACCAUGGUGAdTdT
AD-59599.1	A-120442.1	GGAAGGAACUGUUCUACAAdTdT	A-120443.1	UUGUAGAACAGUUCCUUCCdTdT
AD-59600.1	A-120458.1	CUGGUUUUUAUAAGAGAAGdTdT	A-120459.1	CUUCUCUUAUAAAAACCAGdTdT
AD-59601.1	A-120474.1	CUGGGUGCCUGUAAUGACAdTdT	A-120475.1	UGUCAUUACAGGCACCCAGdTdT
AD-59602.1	A-120490.1	GUACCGCUGUUGUGAUUGCdTdT	A-120491.1	GCAAUCACAACAGCGGUACdTdT
AD-59603.1	A-120506.1	UCUAUCAGCACCUGGCAGAdTdT	A-120507.1	UCUGCCAGGUGCUGAUAGAdTdT
AD-59604.1	A-120522.1	CUGGCAGAUUCCAAGAAUGdTdT	A-120523.1	CAUUCUUGGAAUCUGCCAGdTdT
AD-59605.1	A-120444.1	CGAUGUCAUUCCCUCGGAAdTdT	A-120445.1	UUCCGAGGGAAUGACAUCGdTdT
AD-59606.1	A-120460.1	GCUUCUGGGACUGCGUGACdTdT	A-120461.1	GUCACGCAGUCCCAGAAGCdTdT
AD-59607.1	A-120476.1	CCUGUCACGGGAGCCCUGUdTdT	A-120477.1	ACAGGGCUCCCGUGACAGGdTdT
AD-59608.1	A-120492.1	AUUUACUUCAAGGGCCUGUdTdT	A-120493.1	ACAGGCCCUUGAAGUAAAUdTdT
AD-59609.1	A-120508.1	UGCUACCACUUUCUAUCAGdTdT	A-120509.1	CUGAUAGAAAGUGGUAGCAdTdT
AD-59610.1	A-120524.1	GGAACUGUCCAAGGCCAAUdTdT	A-120525.1	AUUGGCCUUGGACAGUUCCdTdT
AD-59611.1	A-120446.1	ACAAAUCCUCCAAGUUAGUdTdT	A-120447.1	ACUAACUUGGAGGAUUUGUdTdT
AD-59612.1	A-120462.1	AUUUACCGCUCCCCGGAGAdTdT	A-120463.1	UCUCCGGGGAGCGGUAAAUdTdT
AD-59613.1	A-120478.1	ACCCCUGAGUAUCUCCACGdTdT	A-120479.1	CGUGGAGAUACUCAGGGGUdTdT
AD-59614.1	A-120494.1	CACUAUCUCCACUUGCCCAdTdT	A-120495.1	UGGGCAAGUGGAGAUAGUGdTdT
AD-59615.1	A-120510.1	AAAUACAAACUACUUCCAUdTdT	A-120511.1	AUGGAAGUAGUUUGUAUUUdTdT
AD-59616.1	A-120526.1	CUGGUUAACACCAUUUACUdTdT	A-120527.1	AGUAAAUGGUGUUAACCAGdTdT
AD-59617.1	A-120448.1	UCAUCUUGCCCAAGCCUGAdTdT	A-120449.1	UCAGGCUUGGGCAAGAUGAdTdT
AD-59618.1	A-120464.1	CCUCAGAUCACACUAUCUCdTdT	A-120465.1	GAGAUAGUGUGAUCUGAGGdTdT
AD-59619.1	A-120480.1	CUGUCCUCUGGAACCUCUGdTdT	A-120481.1	CAGAGGUUCCAGAGGACAGdTdT
AD-59620.1	A-120496.1	CCCUGUGGAAGAUUAGCGGdTdT	A-120497.1	CCGCUAAUCUUCCACAGGGdTdT
AD-59621.1	A-120512.1	AUCUCCACGGCUUUUGCUAdTdT	A-120513.1	UAGCAAAAGCCGUGGAGAUdTdT
AD-59622.1	A-120528.1	GUGGCUGGAUGAAUUGGAGdTdT	A-120529.1	CUCCAAUUCAUCCAGCCACdTdT
AD-59623.1	A-120450.1	CAAGUUAGUAUCAGCCAAUdTdT	A-120451.1	AUUGGCUGAUACUAACUUGdTdT
AD-59624.1	A-120466.1	GUGAUGACAUCACCAUGGUdTdT	A-120467.1	ACCAUGGUGAUGUCAUCACdTdT
AD-59625.1	A-120482.1	UUCCAAGAAUGACAAUGAUdTdT	A-120483.1	AUCAUUGUCAUUCUUGGAAdTdT
AD-59626.1	A-120498.1	UGAUGGAGGUAUUUAAGUUdTdT	A-120499.1	AACUUAAAUACCUCCAUCAdTdT
AD-59627.1	A-120514.1	GUAUUCCAAUGUGAUAGGAdTdT	A-120515.1	UCCUAUCACAUUGGAAUACdTdT
AD-59628.1	A-120530.1	CAGCCAAGCCGCGGGACAUdTdT	A-120531.1	AUGUCCCGCGGCUUGGCUGdTdT
AD-59629.1	A-120452.1	CAUGCCCCGCUUCCGCAUUdTdT	A-120453.1	AAUGCGGAAGCGGGGCAUGdTdT
AD-59630.1	A-120468.1	AUGUGAUAGGAACUGUAACdTdT	A-120469.1	GUUACAGUUCCUAUCACAUdTdT
AD-59631.1	A-120484.1	ACAAAUCCCUUACCUUCAAdTdT	A-120485.1	UUGAAGGUAAGGGAUUUGUdTdT
AD-59632.1	A-120500.1	AGGUUUAUCUUUUGUCCUUdTdT	A-120501.1	AAGGACAAAAGAUAAACCUdTdT
AD-59633.1	A-120516.1	AGAUCCCGGAGGCCACCAAdTdT	A-120517.1	UUGGUGGCCUCCGGGAUCUdTdT
AD-59634.1	A-120532.1	ACAUUUUCCUGUCACCCCUdTdT	A-120533.1	AGGGGUGACAGGAAAAUGUdTdT
AD-59635.1	A-120548.1	GGCCUUUCCUGGUUUUUAUdTdT	A-120549.1	AUAAAAACCAGGAAAGGCCdTdT
AD-59636.1	A-120564.1	UUGUGUUAAGUAAAAUGUUdTdT	A-120565.1	AACAUUUUACUUAACACAAdTdT
AD-59637.1	A-120534.1	CAAGGAAAAUGCAGAGCAAdTdT	A-120535.1	UUGCUCUGCAUUUUCCUUGdTdT
AD-59638.1	A-120550.1	CUGAGAAAACAUCUGAUCAdTdT	A-120551.1	UGAUCAGAUGUUUUCUCAGdTdT

[0599]

AD-59639.1	A-120566.1	UUACUUCAAGGGCCUGUGGdTdT	A-120567.1	CCACAGGCCCUUGAAGUAAdTdT
AD-59640.1	A-120536.1	ACCCCAACAGGGUGACUUUdTdT	A-120537.1	AAAGUCACCCUGUUGGGGUdTdT
AD-59641.1	A-120552.1	CCAGGUAUUGUUGCAGAAGdTdT	A-120553.1	CUUCUGCAACAAUACCUGGdTdT
AD-59642.1	A-120568.1	GCCUGUGGAAGUCAAAGUUdTdT	A-120569.1	AACUUUGACUUCCACAGGCdTdT
AD-59643.1	A-120538.1	UGGAACCUCUGCGAGAUUUdTdT	A-120539.1	AAAUCUCGCAGAGGUUCCAdTdT
AD-59644.1	A-120554.1	AGCCCUGAGAACACAAGGAdTdT	A-120555.1	UCCUUGUGUUCUCAGGGCUdTdT
AD-59645.1	A-120570.1	CUCUAUGUCUCAGAUGCAUdTdT	A-120571.1	AUGCAUCUGAGACAUAGAGdTdT
AD-59646.1	A-120540.1	AAGACCGAAGGCCGAAUCAdTdT	A-120541.1	UGAUUCGGCCUUCGGUCUUdTdT
AD-59647.1	A-120556.1	UAAAAUGUUCUUAUUCUUUdTdT	A-120557.1	AAAGAAUAAGAACAUUUUAdTdT
AD-59648.1	A-120572.1	UCUGGAAAAAGGAAGGUUUdTdT	A-120573.1	AAACCUUCCUUUUUCCAGAdTdT
AD-59649.1	A-120542.1	UUCAAGGCCAACAGGCCUUdTdT	A-120543.1	AAGGCCUGUUGGCCUUGAAdTdT
AD-59650.1	A-120558.1	GAAGUCAAAGUUCAGCCCUdTdT	A-120559.1	AGGGCUGAACUUUGACUUCdTdT
AD-59651.1	A-120574.1	CCAUCAAUGAGCUCACUGUdTdT	A-120575.1	ACAGUGAGCUCAUUGAUGGdTdT
AD-59652.1	A-120544.1	CUCUGAACACUAUUAUCUUdTdT	A-120545.1	AAGAUAAUAGUGUUCAGAGdTdT
AD-59653.1	A-120560.1	UGCUGGUUAACACCAUUUAdTdT	A-120561.1	UAAAUGGUGUUAACCAGCAdTdT
AD-59654.1	A-120546.1	AGAGGAAAGAACCAGUUUUdTdT	A-120547.1	AAAACUGGUUCUUUCCUCUdTdT
AD-59655.1	A-120562.1	UGCCCAGCCCUGUGGAAGAdTdT	A-120563.1	UCUUCCACAGGGCUGGGCAdTdT

[0600]

[0601] *세포 배양 및 트랜스펙션*

[0602] HepG2 세포(ATCC, Manassas, VA)는, 10% FBS, 스트렙토마이신 및 글루타민(ATCC)이 보충된 Eagle's Minimum Essential Medium(ATCC)에서 5% CO_2의 분위기 하에 37℃에서 거의 컨플루언스(confluence)까지 성장시킨 후, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 96 웰 플레이트에서 개별 웰에, 웰당 14.8 ㎕의 Opti-MEM + 0.2 ㎕의 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 5 ㎕의 각 164개 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 트랜스펙션을 수행하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 약 2.5×10^4개 HepG2 세포를 함유하는 80 ㎕의 완전 성장 배지(항생제 비함유)를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포를 RNA 정제 전 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 실험을 20 nM에서 수행하고, 나이브 세포 및 AD-1955, 음성 대조군으로서의 루시퍼라제 표적화 siRNA를 트랜스펙션시킨 세포를 포함시켰다.

[0603] *DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 전체 RNA 분리*

[0604] 세포를 수집하고 150㎕의 용해/결합 완충제에서 용해시킨 후, 플랫폼 진탕기(platform shaker) 상에서 700 rpm에서 5분 동안 혼합하였다(혼합 속도는 상기 과정 전체에서 동일하였다). 10 ㎕의 자성 비드 및 80 ㎕의 용해/결합 완충제 혼합물을 둥근 바닥 플레이트에 첨가하고, 1분 동안 혼합하였다. 자성 스탠드를 사용하여 자성 비드를 포획하고, 비드를 건드리지 않으면서 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 후, 용해된 세포를 남아있는 비드에 첨가하고 5분 동안 혼합하였다. 상청액을 제거한 후에, 자성 비드를, 150 ㎕의 세척 완충제 A를 사용하여 2회 세척하고, 1분 동안 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고, 상청액을 제거하였다. 이후, 150 ㎕의 세척 완충제 B를 사용하여 비드를 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 다음에, 150 ㎕ 용리 완충제를 사용하여 비드를 세척하고, 포획하고, 상청액을 제거하였다. 비드가 2분 동안 건조되도록 하였다. 건조 후, 50㎕의 용리 완충제를 첨가하고, 70 ℃에서 5분 동안 혼합하였다. 비드를 5분 동안 자석상에서 포획하였다. 분리된 RNA를 함유하는 40 ㎕의 상청액을 회수하여, 또 다른 96 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0605] *ABI High capacity cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성*

[0606] 반응마다 2 ㎕ 10× 완충제, 0.8 ㎕ 25× dNTP, 2 ㎕ 랜덤 프라이머, 1 ㎕ Reverse Transcriptase, 1 ㎕ RNase 억제제 및 3.2 ㎕의 H_2O의 마스터 믹스를 10 ㎕의 전체 RNA에 첨가하였다. cDNA를 하기의 단계를 통하여 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 써멀 사이클러(Hercules, CA)를 사용하여 생성하였다: 25℃에서 10분, 37℃에서 120분, 85℃에서 5초 및 4℃에서 유지.

[0607] *리얼 타임 PCR*

[0608] 2 ㎕의 cDNA를, 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)에 웰 당 0.5 ㎕ 인간 GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystems Cat #4326317E), 0.5 ㎕ 인간 SERPINC1 TaqMan 프로브(Applied Biosystems cat # Hs00892758_m1) 및 5㎕ Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 함유하는 마스터 믹스에 첨가하였다. 리얼 타임 PCR을 LC480 Real Time PCR 장치(Roche)에서 행하였다.

[0609] 상대 배수 변화를 계산하기 위하여, 리얼 타임 데이터를 ΔΔCt 방법을 사용하여 분석하고, 20nM AD-1955로 트랜스펙션된 세포로 수행된 검정으로 정규화시켰다.

[0610] 표 22는 표시된 iRNA의 HepG2에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다.

표 22

표시된 iRNA의 20 nM 단일 용량 스크린[2]

듀플렉스 ID	20nM 평균	표준 편차
AD1955	100.4	9.1
AD-59267.1	9.3	2.7
AD-59268.1	72.2	20.3
AD-59269.1	6.9	0.4
AD-59270.1	18.3	5.2
AD-59271.1	27.9	7.6
AD-59272.1	13.0	1.1
AD-59273.1	79.4	10.9
AD-59274.1	5.9	1.1
AD-59275.1	16.1	5.5
AD-59276.1	6.1	2.2
AD-59277.1	4.4	0.9
AD-59278.1	9.3	0.4
AD-59279.1	12.7	4.7
AD-59280.1	4.5	1.7
AD-59281.1	15.7	5.6
AD-59282.1	25.9	6.9
AD-59283.1	27.0	18.9
AD-59284.1	8.6	3.7
AD-59285.1	11.2	3.7
AD-59286.1	15.2	5.0
AD-59287.1	6.9	1.9
AD-59288.1	74.5	16.5
AD-59289.1	3.3	1.3
AD-59290.1	13.8	2.5
AD-59291.1	9.4	2.8
AD-59292.1	9.5	3.5
AD-59293.1	2.5	1.1
AD-59294.1	4.8	1.8
AD-59295.1	11.8	7.2
AD-59296.1	32.4	4.9
AD-59297.1	78.5	105.0
AD-59298.1	76.3	10.7
AD-59299.1	4.4	0.8
AD-59300.1	32.2	10.8
AD-59301.1	48.5	15.2
AD-59302.1	7.2	3.0

[2] 변형됨

[0611]

AD-59303.1	17.0	2.3
AD-59304.1	87.1	16.4
AD-59305.1	4.4	0.9
AD-59306.1	35.7	10.6
AD-59307.1	6.3	0.4
AD-59308.1	65.1	9.1
AD-59309.1	7.5	2.0
AD-59310.1	27.1	9.5
AD-59311.1	8.1	1.4
AD-59312.1	84.5	8.5
AD-59313.1	17.8	0.2
AD-59314.1	21.1	0.4
AD-59315.1	85.5	29.8
AD-59316.1	13.0	1.6
AD-59317.1	64.0	10.7
AD-59318.1	7.9	2.2
AD-59319.1	31.8	4.7
AD-59320.1	5.7	2.1
AD-59321.1	3.4	0.0
AD-59322.1	9.6	1.3
AD-59323.1	100.1	4.8
AD-59324.1	40.2	2.9
AD-59325.1	5.8	0.7
AD-59326.1	20.4	10.9
AD-59327.1	5.0	2.0
AD-59328.1	8.0	2.8
AD-59329.1	54.1	5.9
AD-59330.1	21.6	12.3
AD-59331.1	4.3	2.4
AD-59332.1	12.9	3.8
AD-59333.1	26.1	1.0
AD-59334.1	41.9	4.7
AD-59335.1	12.5	1.7
AD-59336.1	13.5	1.7
AD-59337.1	78.6	3.6
AD-59338.1	17.9	12.3
AD-59339.1	5.8	4.1
AD-59340.1	92.3	10.0
AD-59341.1	8.0	1.8
AD-59342.1	11.1	1.9
AD-59343.1	43.6	4.2
AD-59344.1	6.0	2.3
AD-59345.1	23.6	3.6
AD-59346.1	41.0	3.2

[0612]

AD-59347.1	12.2	1.0
AD-59348.1	30.0	5.1
AD-59349.1	14.4	0.9
AD-59350.1	9.1	1.0
AD-59351.1	10.7	1.6
AD-59352.1	1.9	0.4
AD-59353.1	4.6	0.8
AD-59354.1	30.1	0.1
AD-59355.1	12.2	2.2
AD-59356.1	63.6	11.5
AD-59357.1	112.1	20.6
AD-59358.1	23.2	3.0
AD-59359.1	7.5	0.8
AD-59360.1	19.2	0.5
AD-59587.1	8.4	2.7
AD-59588.1	24.8	5.7
AD-59589.1	4.4	1.7
AD-59590.1	13.6	1.3
AD-59591.1	3.1	0.5
AD-59592.1	12.1	2.7
AD-59593.1	7.6	3.5
AD-59594.1	7.5	1.6
AD-59595.1	20.1	2.9
AD-59596.1	7.3	1.3
AD-59597.1	61.3	6.8
AD-59598.1	24.4	1.6
AD-59599.1	4.3	0.4
AD-59600.1	30.1	2.8
AD-59601.1	11.4	0.8
AD-59602.1	6.0	0.0
AD-59603.1	19.4	2.2
AD-59604.1	5.8	0.6
AD-59605.1	6.5	0.3
AD-59606.1	9.9	0.6
AD-59607.1	28.0	2.8
AD-59608.1	66.1	8.0
AD-59609.1	84.2	9.0
AD-59610.1	8.0	1.7
AD-59611.1	6.6	1.5
AD-59612.1	31.5	2.7
AD-59613.1	27.6	1.7
AD-59614.1	20.3	0.5
AD-59615.1	12.8	1.4
AD-59616.1	6.8	0.3

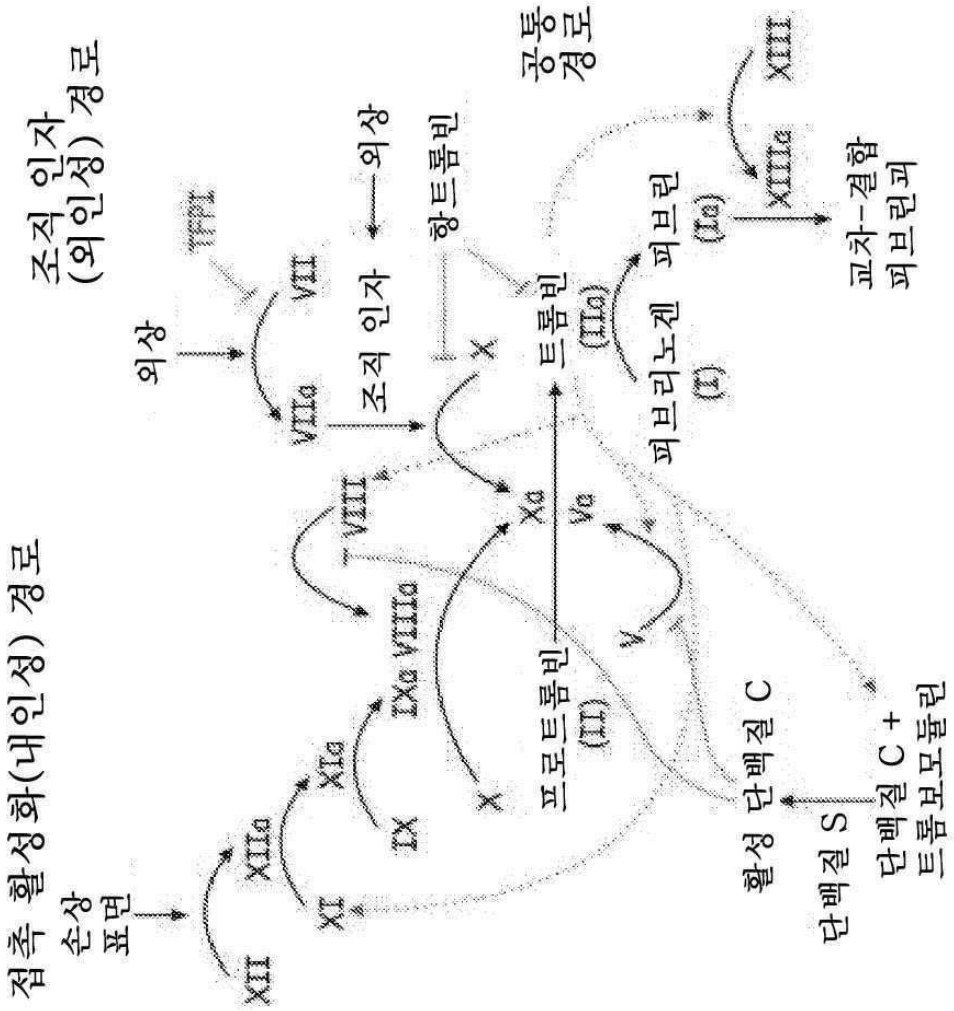
[0613]

AD-59617.1	13.1	0.9
AD-59618.1	5.4	0.2
AD-59619.1	59.1	5.4
AD-59620.1	6.3	1.7
AD-59621.1	18.4	1.8
AD-59622.1	9.6	1.2
AD-59623.1	8.7	2.1
AD-59624.1	13.6	0.7
AD-59625.1	12.0	1.5
AD-59626.1	14.6	1.8
AD-59627.1	7.7	6.7
AD-59628.1	7.6	0.3
AD-59629.1	55.7	8.2
AD-59630.1	20.2	5.9
AD-59631.1	12.3	0.1
AD-59632.1	3.1	0.3
AD-59633.1	20.4	2.1
AD-59634.1	3.7	0.0
AD-59635.1	16.1	1.3
AD-59636.1	13.0	1.0
AD-59637.1	14.4	4.8
AD-59638.1	7.7	1.0
AD-59639.1	70.4	5.3
AD-59640.1	2.5	0.1
AD-59641.1	18.1	2.1
AD-59642.1	5.9	1.0
AD-59643.1	70.7	17.8
AD-59644.1	17.9	4.7
AD-59645.1	2.5	0.1
AD-59646.1	19.9	0.1
AD-59647.1	74.8	12.0
AD-59648.1	6.8	0.0
AD-59649.1	95.2	6.2
AD-59650.1	71.1	1.0
AD-59651.1	5.0	0.8
AD-59652.1	5.5	1.2
AD-59653.1	15.3	1.0
AD-59654.1	67.4	0.9
AD-59655.1	10.8	1.0
나이브	94.9	14.2

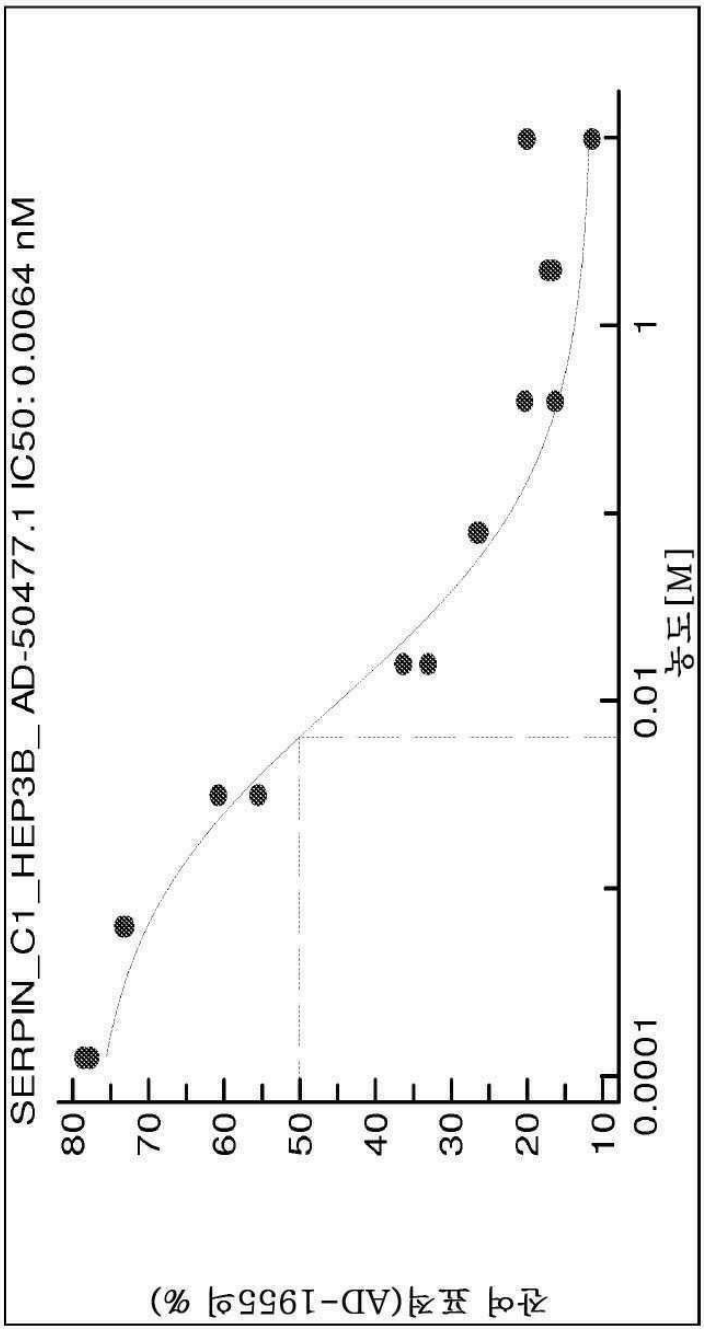
[0614]

도면

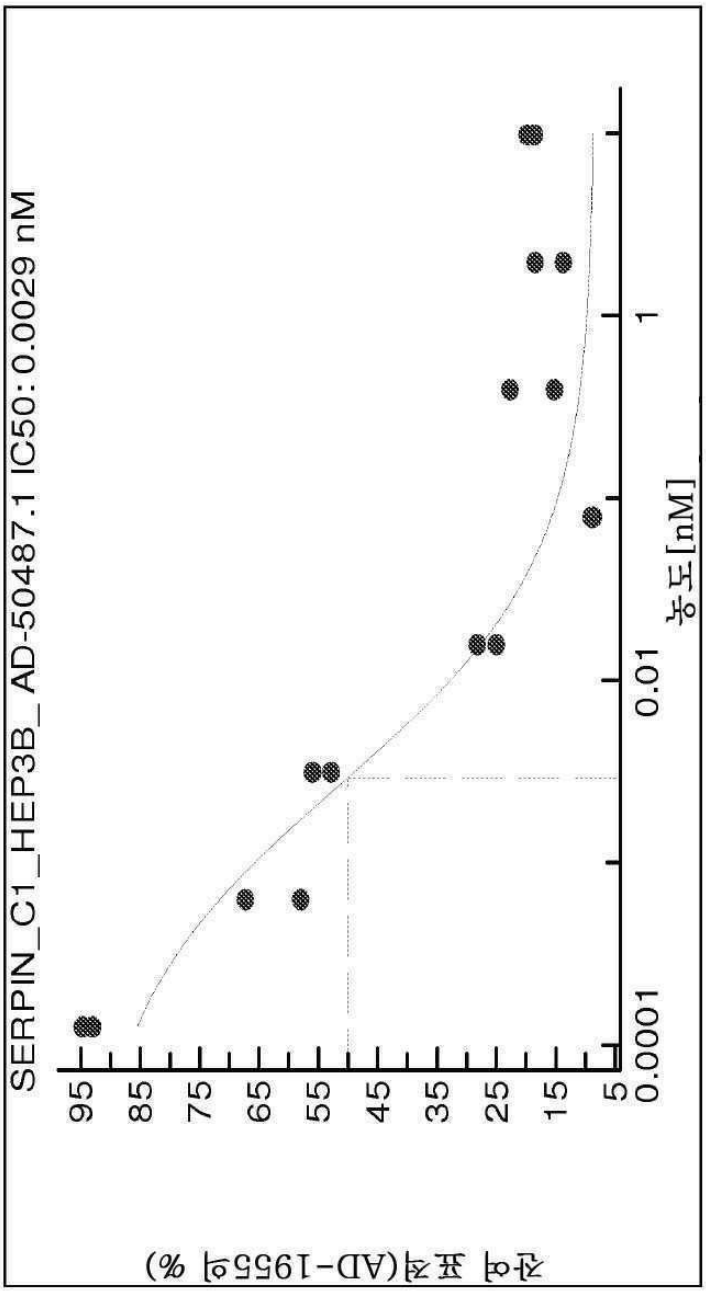
도면1


접촉 활성화(내인성) 경로
손상 표면
XII
XIIa
XI
XIa
IX
IXa VIIIa
VIII
조직 인자 (외인성) 경로
외상
TFPI
VII
VIIa
조직 인자
외상
항트롬빈
X
Xa
Va
프로트롬빈 (II)
트롬빈 (IIa)
피브리노겐 (I)
피브린 (Ia)
XIII
XIIIa
교차-결합 피브린괴
공통 경로
활성 단백질 C
단백질 S
단백질 C + 트롬보모듈린

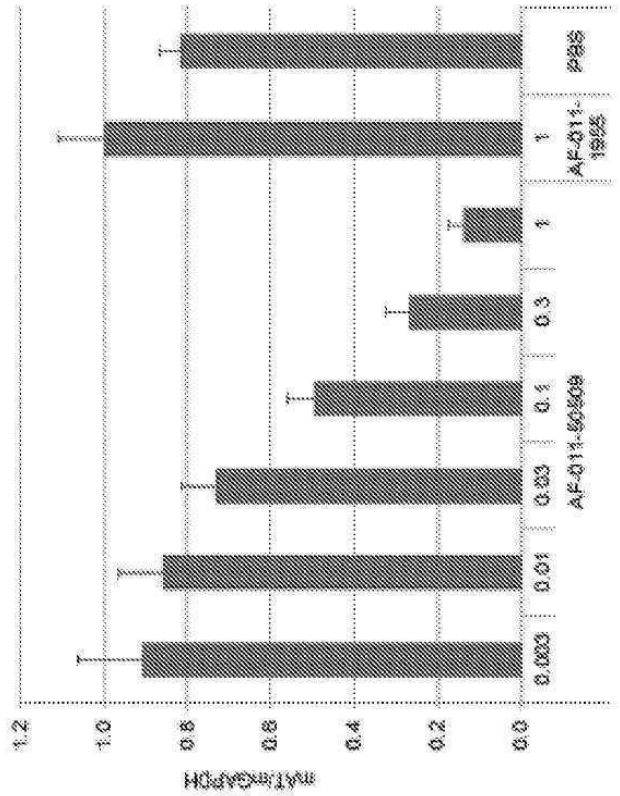
도면2a


SERPIN_C1_HEP3B_ AD-50477.1 IC50: 0.0064 nM
잔여 표적(AD-19559 %)
80
70
60
50
40
30
20
10
0.0001
0.01
1
농도[M]

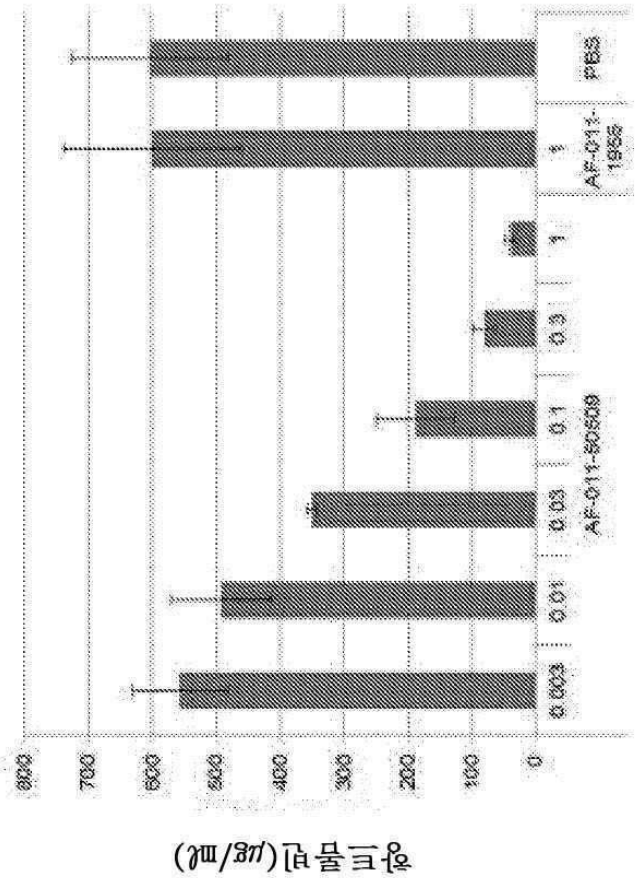
도면2b


SERPIN_C1_HEP3B_ AD-50487.1 IC50: 0.0029 nM
잔여 표적(AD-19555) %)
95
85
75
65
55
45
35
25
15
5
0.0001
0.01
1
농도 [nM]

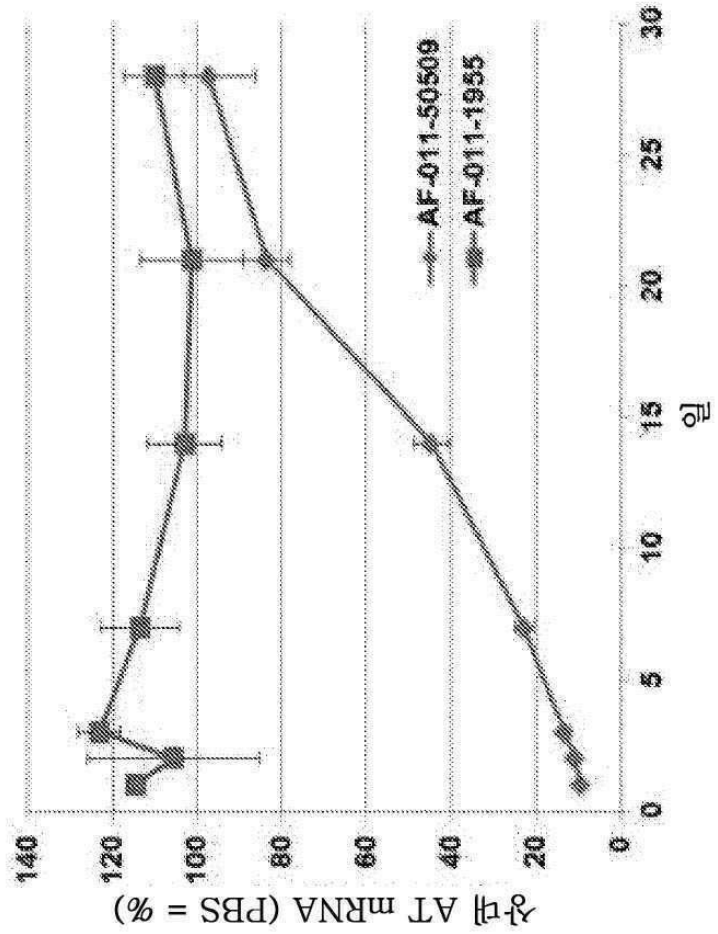
도면3a


PBS
AF-011-1955
AF-011-50509
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0

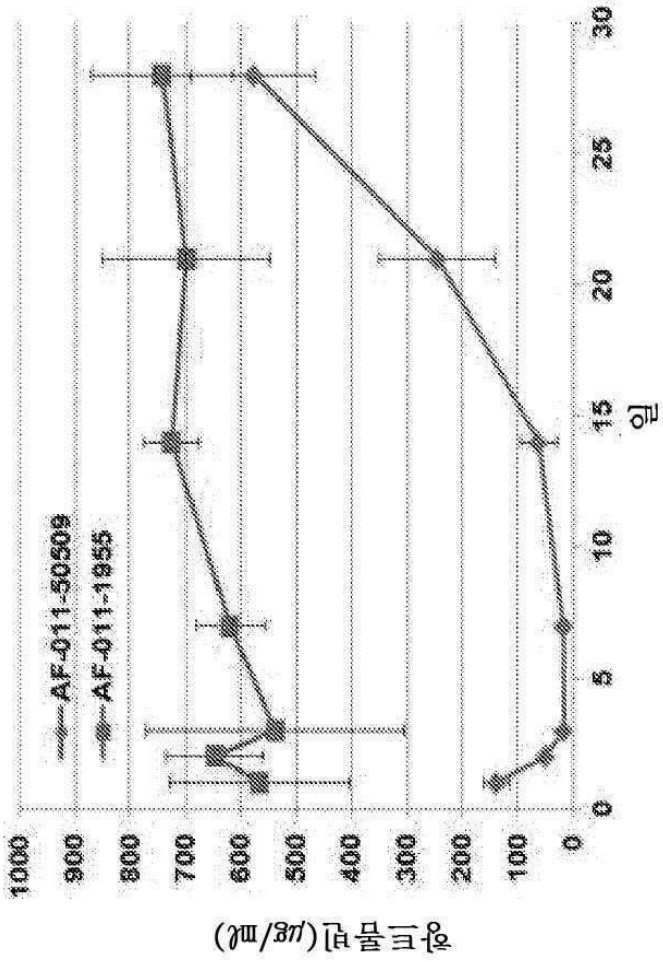
도면3b


PBS
AF-011-1955
AF-011-50509
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3
1
800
700
600
500
400
300
200
100
0

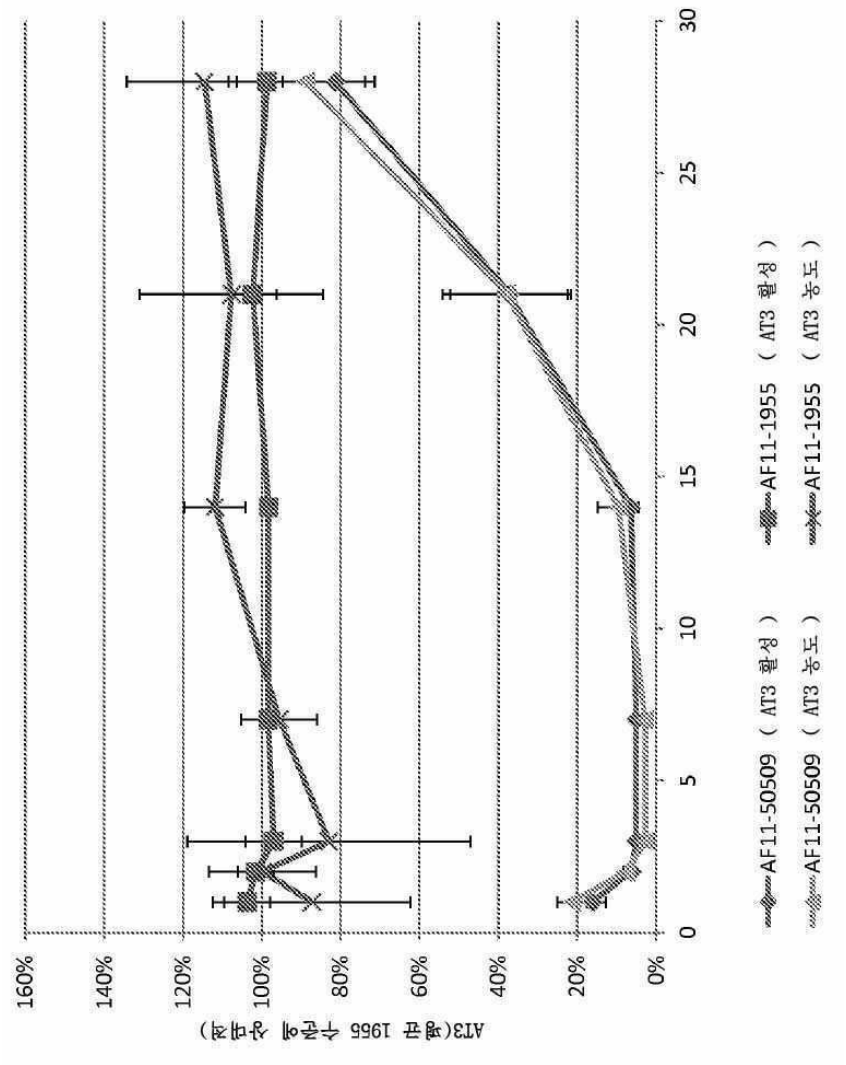
도면4a


상대 AT mRNA (PBS = %)
140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
일
AF-011-50509
AF-011-1955

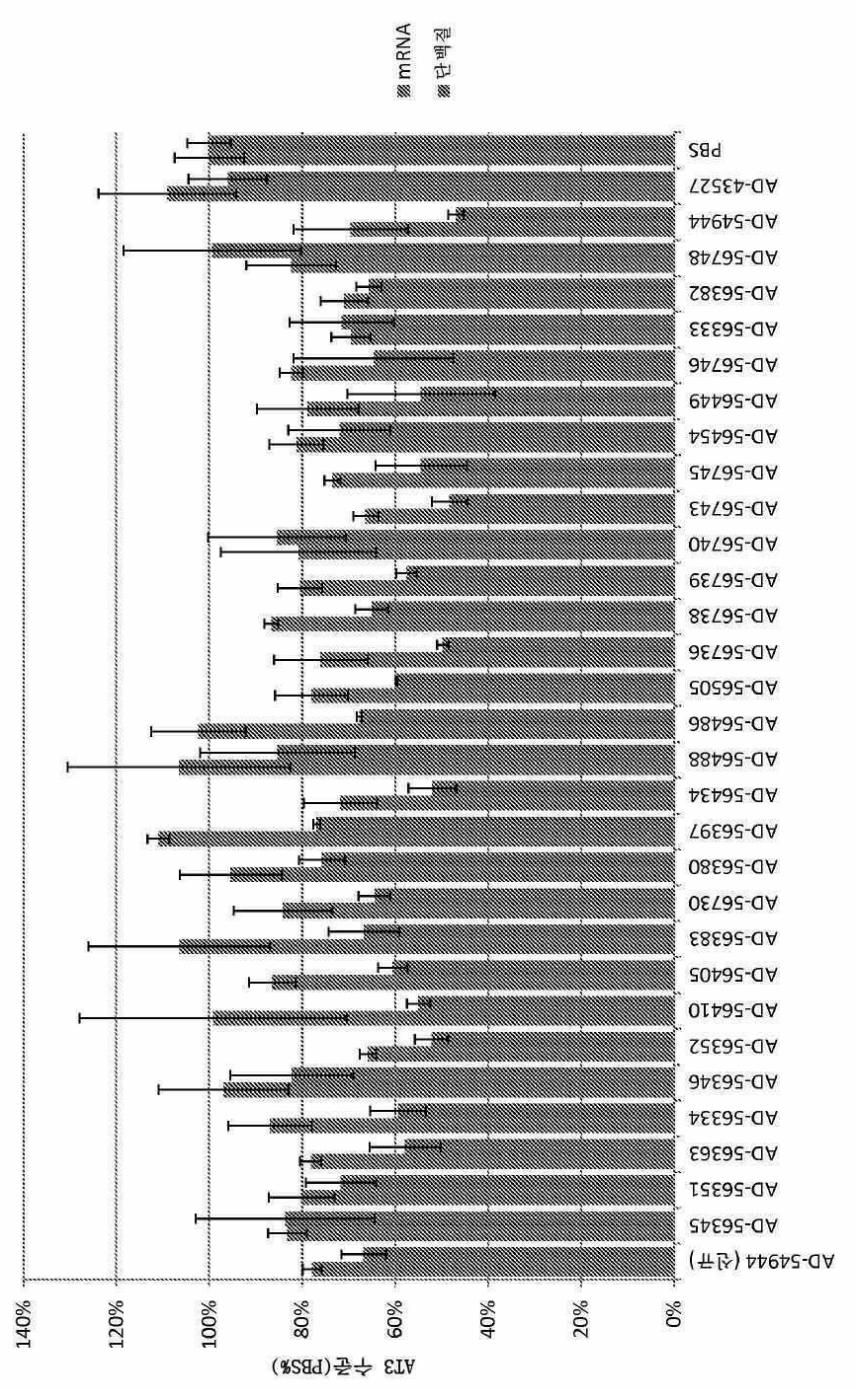
도면4b


AF-011-50509
AF-011-1955
0
5
10
15
20
25
30
일
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
항트롬빈(μg/㎖)

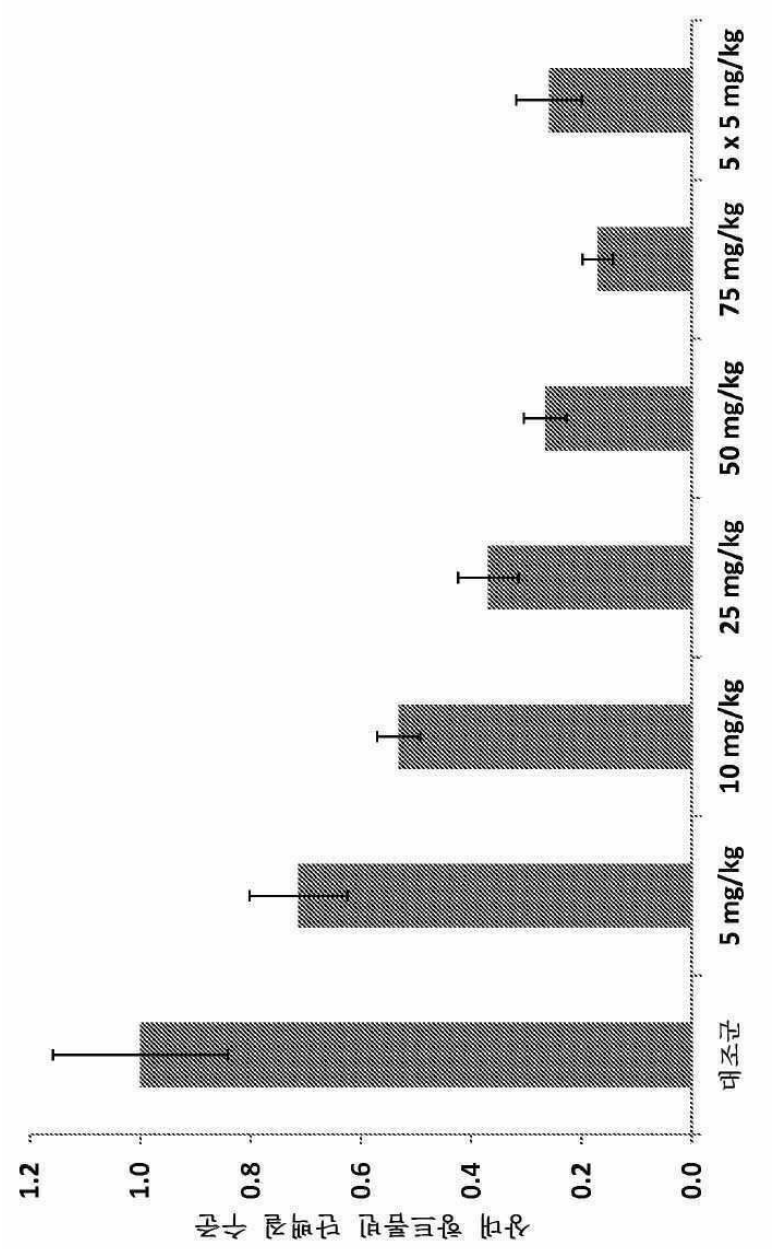
도면4c


AT3(평균 1955 수준에 상대적)
160%
140%
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
5
10
15
20
25
30
AF11-50509 (AT3 활성)
AF11-50509 (AT3 농도)
AF11-1955 (AT3 활성)
AF11-1955 (AT3 농도)

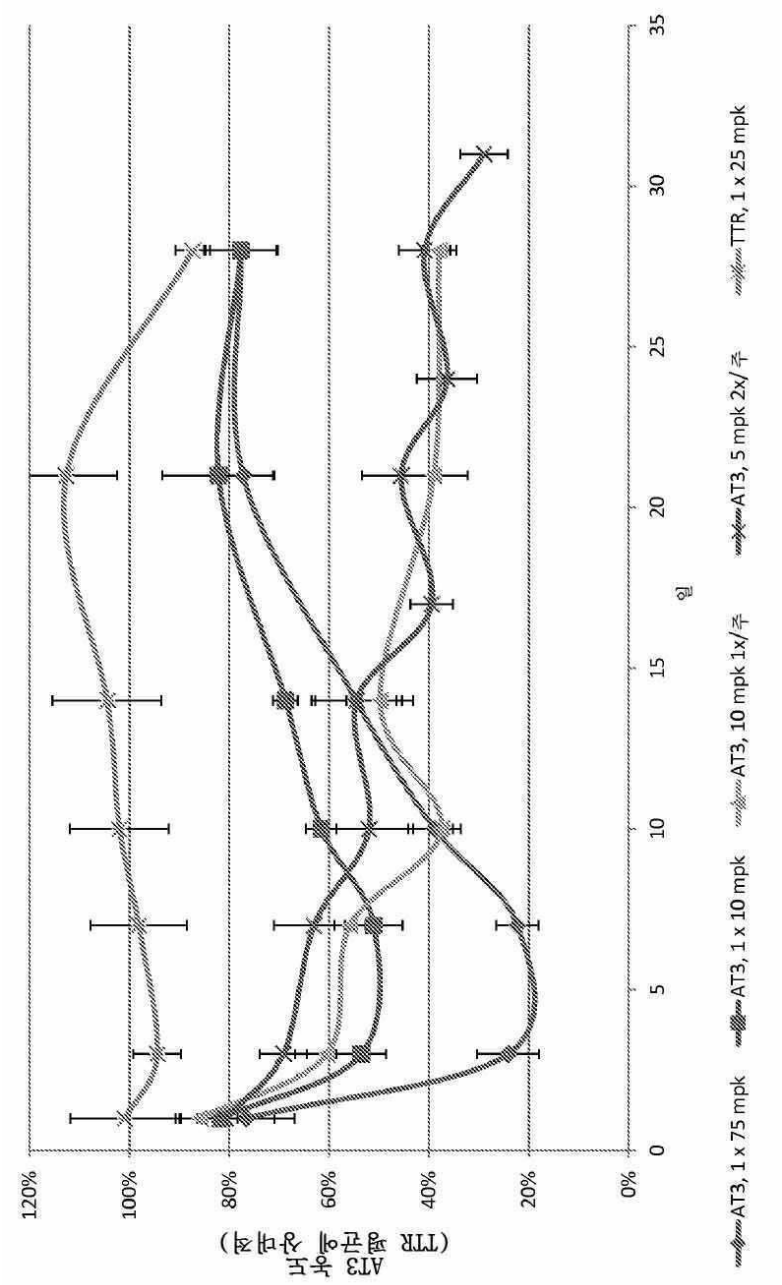
도면5


mRNA
단백질
AD-54944 (신규)
AD-56345
AD-56351
AD-56363
AD-56334
AD-56346
AD-56352
AD-56410
AD-56405
AD-56383
AD-56730
AD-56380
AD-56397
AD-56434
AD-56488
AD-56486
AD-56505
AD-56736
AD-56738
AD-56739
AD-56740
AD-56743
AD-56745
AD-56454
AD-56449
AD-56746
AD-56333
AD-56382
AD-56748
AD-54944
AD-43527
PBS
140%
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
AT3 수준(PBS%)

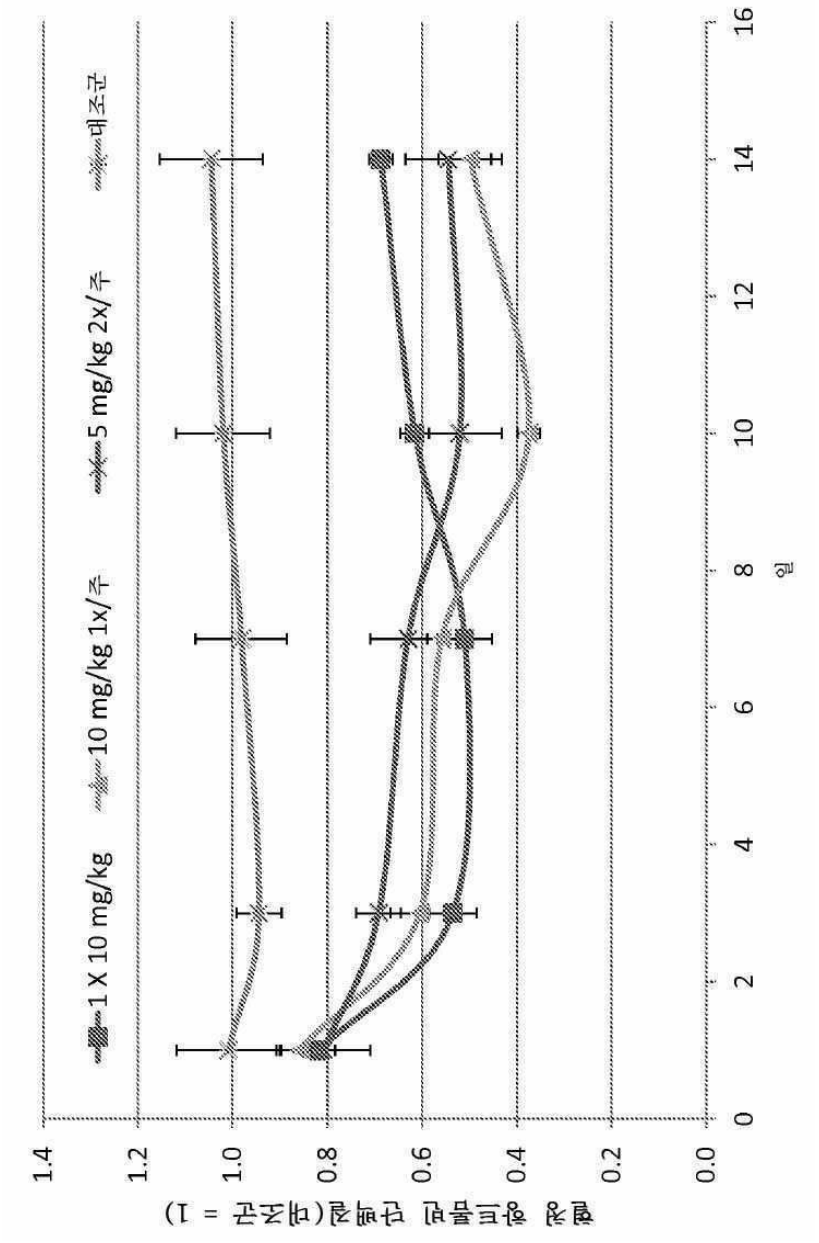
도면6


상대 항트롬빈 단백질 수준
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
대조군
5 mg/kg
10 mg/kg
25 mg/kg
50 mg/kg
75 mg/kg
5 x 5 mg/kg

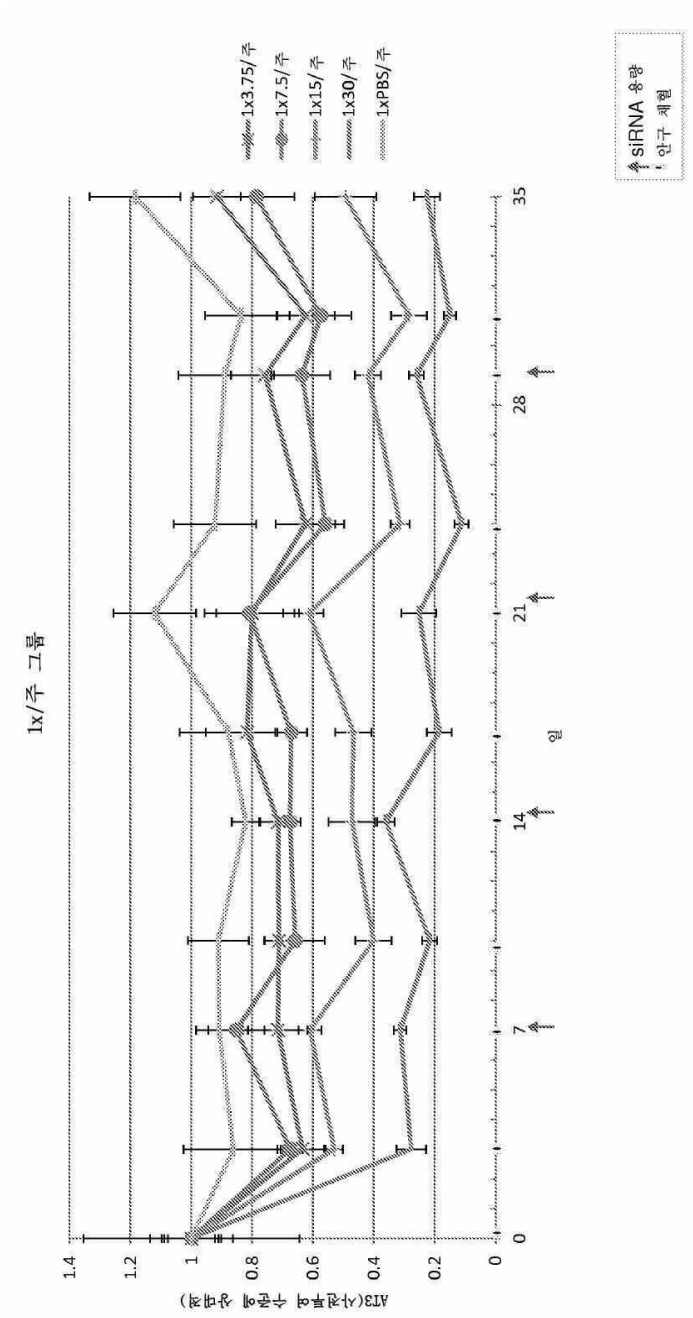
도면7a


AT3 농도
(TTR 평균에 상대적)
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
5
10
15
20
25
30
35
일
AT3, 1 x 75 mpk
AT3, 1 x 10 mpk
AT3, 10 mpk 1x/주
AT3, 5 mpk 2x/주
TTR, 1 x 25 mpk

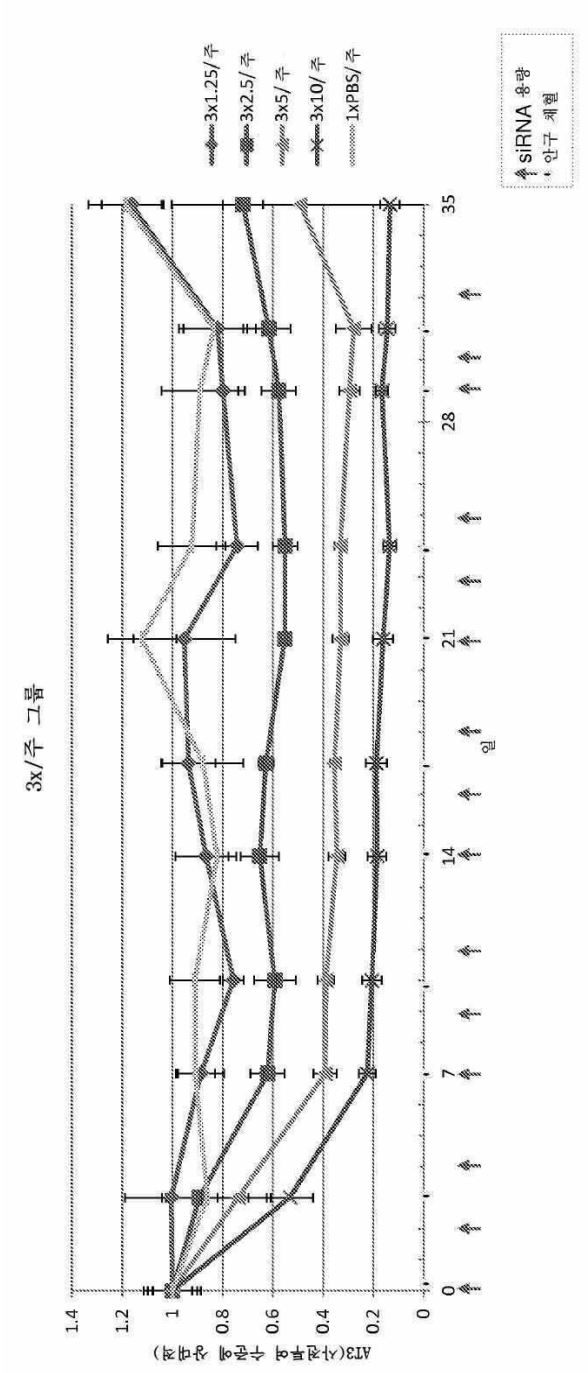
도면7b


혈청 항트롬빈 단백질(대조군 = 1)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
일
1 X 10 mg/kg
10 mg/kg 1x/주
5 mg/kg 2x/주
대조군

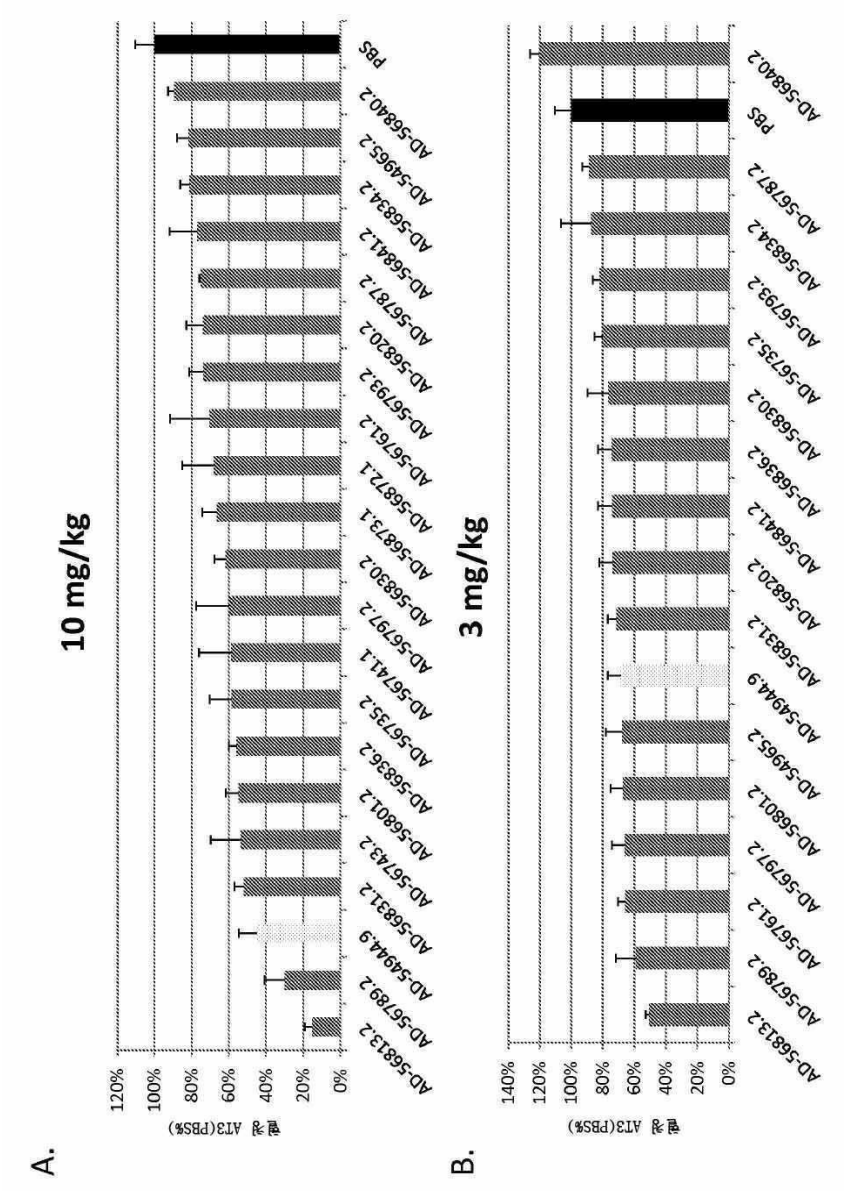
도면8


siRNA 용량
안구 체원
1x3.75/주
1x7.5/주
1x15/주
1x30/주
1xPBS/주
1x/주 그룹
ATG(사전투여 수준에 상대적)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
7
14
21
28
35
일

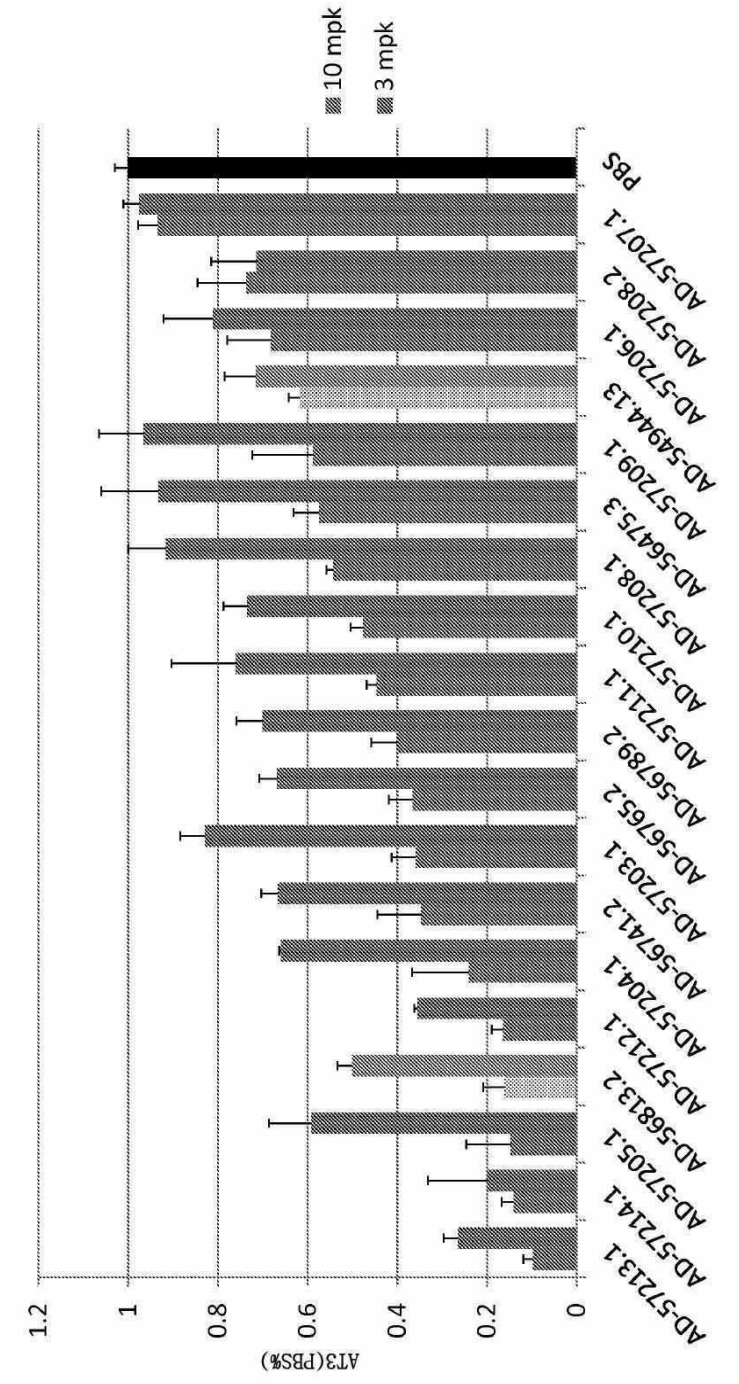
도면9


3x/주 그룹
3x1.25/주
3x2.5/주
3x5/주
3x10/주
1xPBS/주
siRNA 용량
안구 체혈
AT3(사전투여 수준에 상대적)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
7
14
21
28
35
일

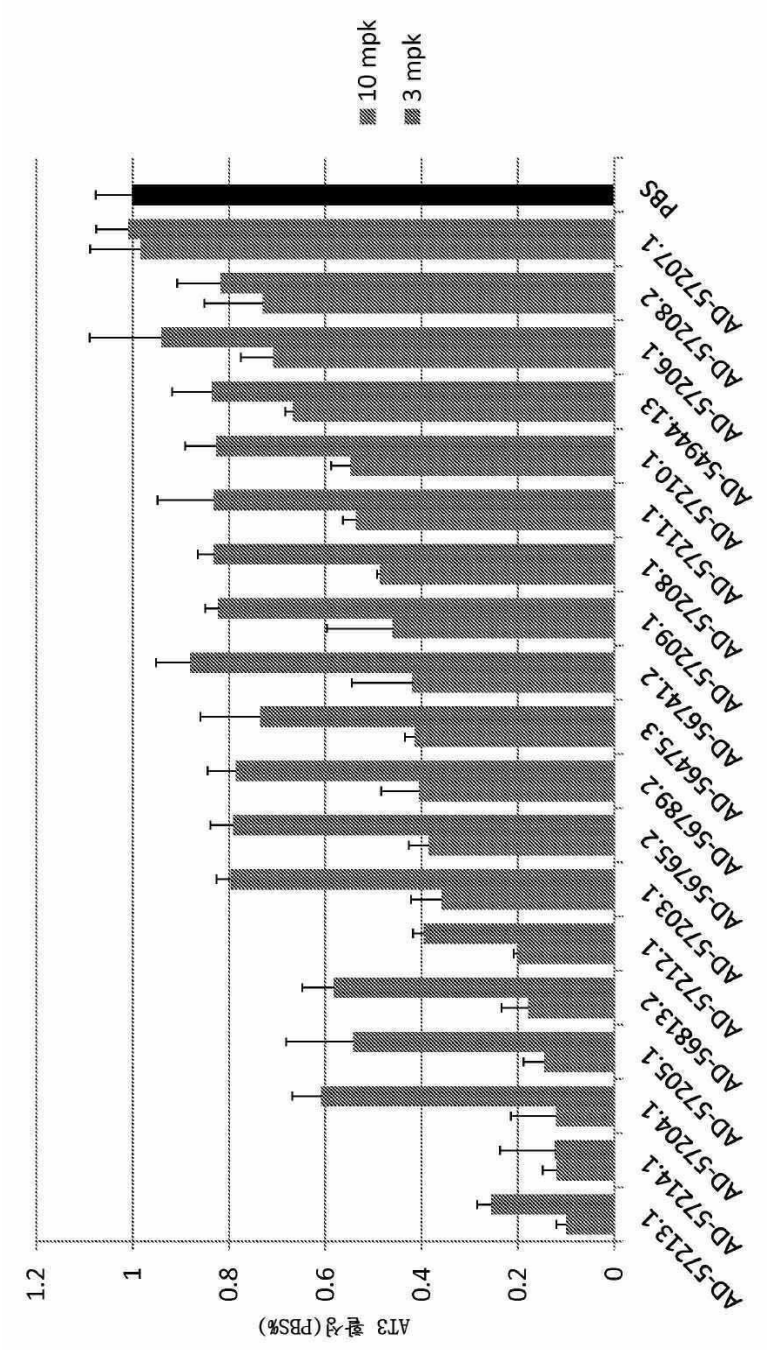
도면10


A.
10 mg/kg
B.
3 mg/kg
PBS
AD-568402
AD-549652
AD-568341
AD-568412
AD-567872
AD-568202
AD-567932
AD-567612
AD-568721
AD-568731
AD-568302
AD-567972
AD-567411
AD-567352
AD-568362
AD-568012
AD-567432
AD-568312
AD-549442
AD-567892
AD-568132
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
140%

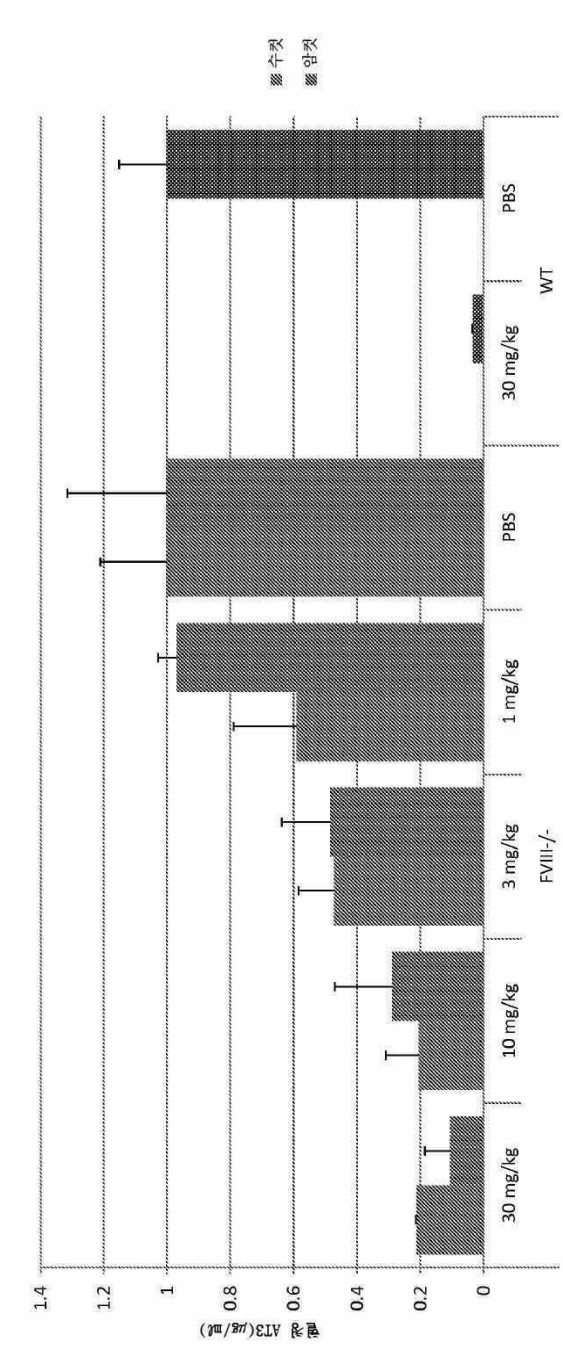
도면11


10 mpk
3 mpk
AT3(PBS%)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
PBS
AD-572207.1
AD-572208.2
AD-572206.1
AD-549444.13
AD-572209.1
AD-564475.3
AD-572208.1
AD-572210.1
AD-572211.1
AD-567892.2
AD-567665.2
AD-572203.1
AD-567441.2
AD-572204.1
AD-572212.1
AD-568132.2
AD-572205.1
AD-572214.1
AD-572213.1

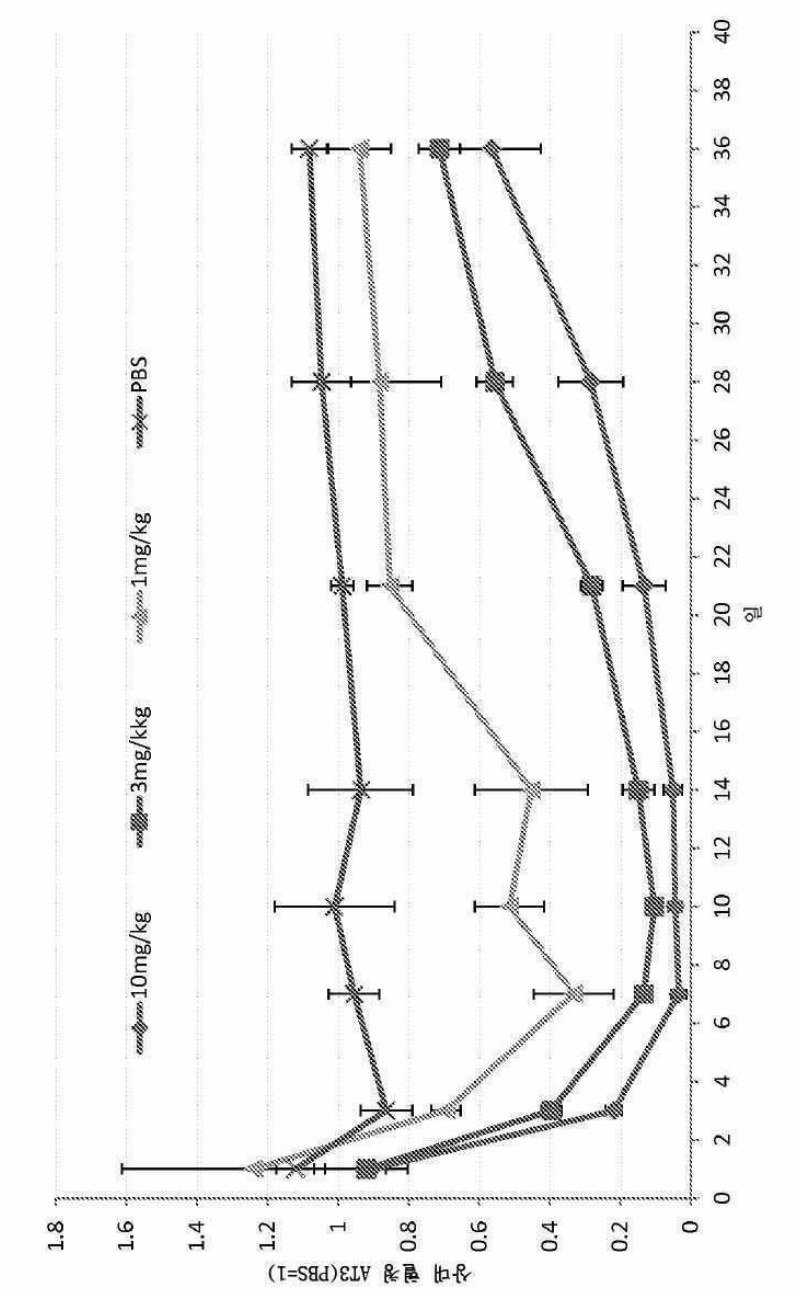
도면12


10 mpk
3 mpk
AT3 활성(PBS%)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
PBS
AD-572071
AD-572082
AD-572061
AD-549442
AD-572101
AD-572111
AD-572081
AD-572091
AD-567412
AD-564753
AD-567892
AD-567652
AD-572031
AD-572122
AD-568132
AD-572051
AD-572042
AD-572144
AD-572133

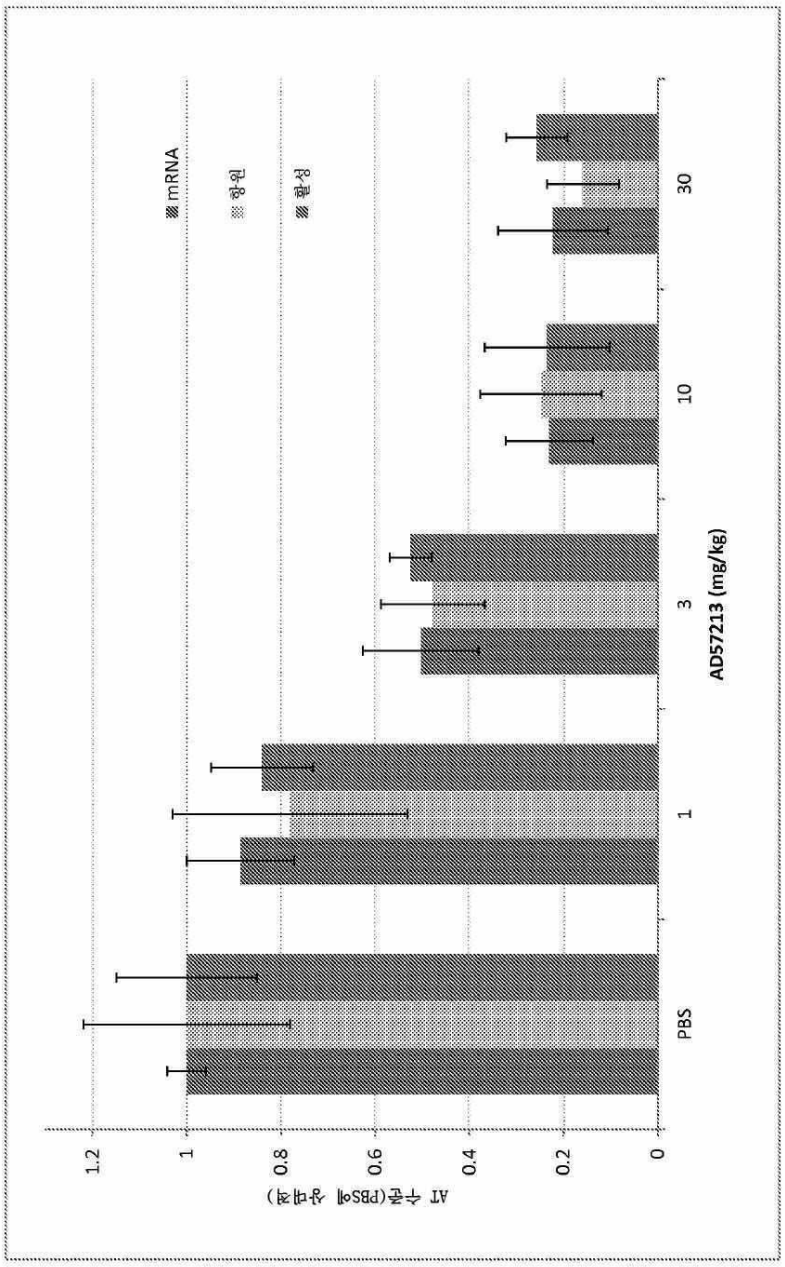
도면13


수컷
암컷
혈장 A13(㎍/㎖)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
PBS
30 mg/kg
WT
PBS
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
FVIII-/-

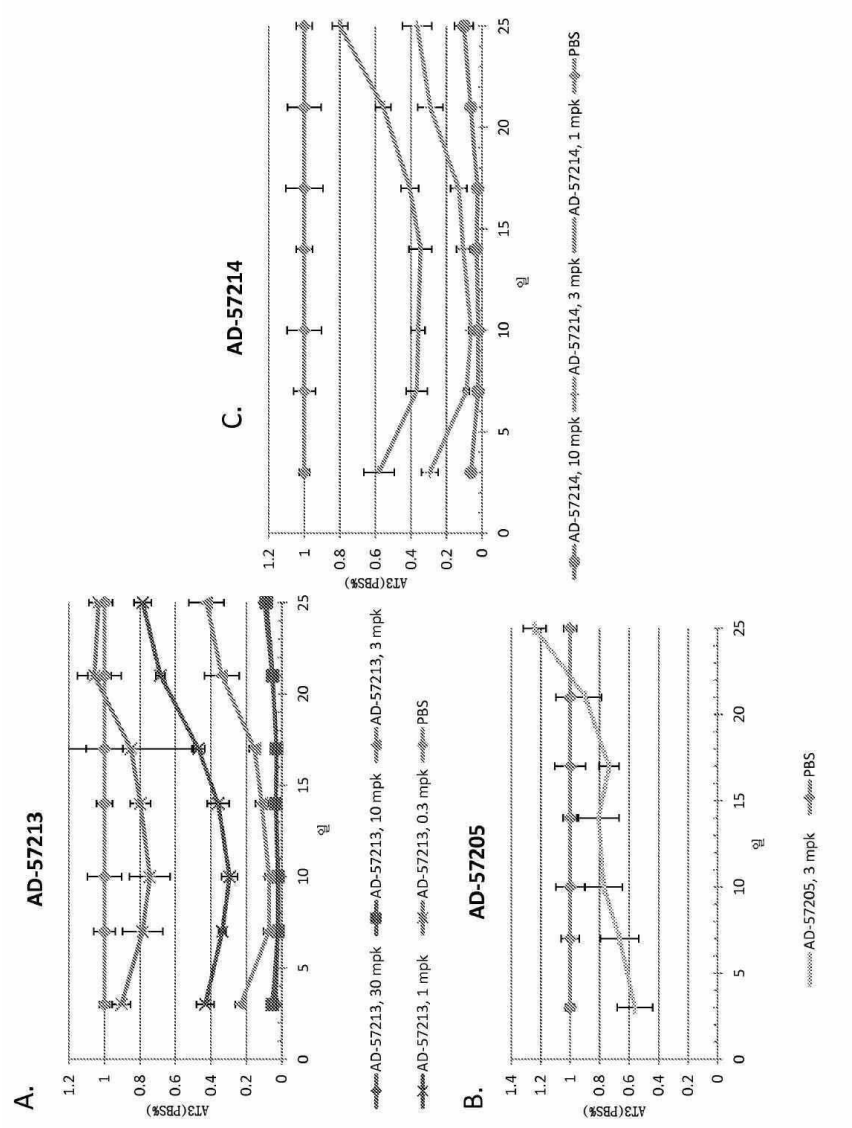
도면14


10mg/kg
3mg/kkg
1mg/kg
PBS
일
종양 부피 AT3(PBS=1)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
1.8
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40

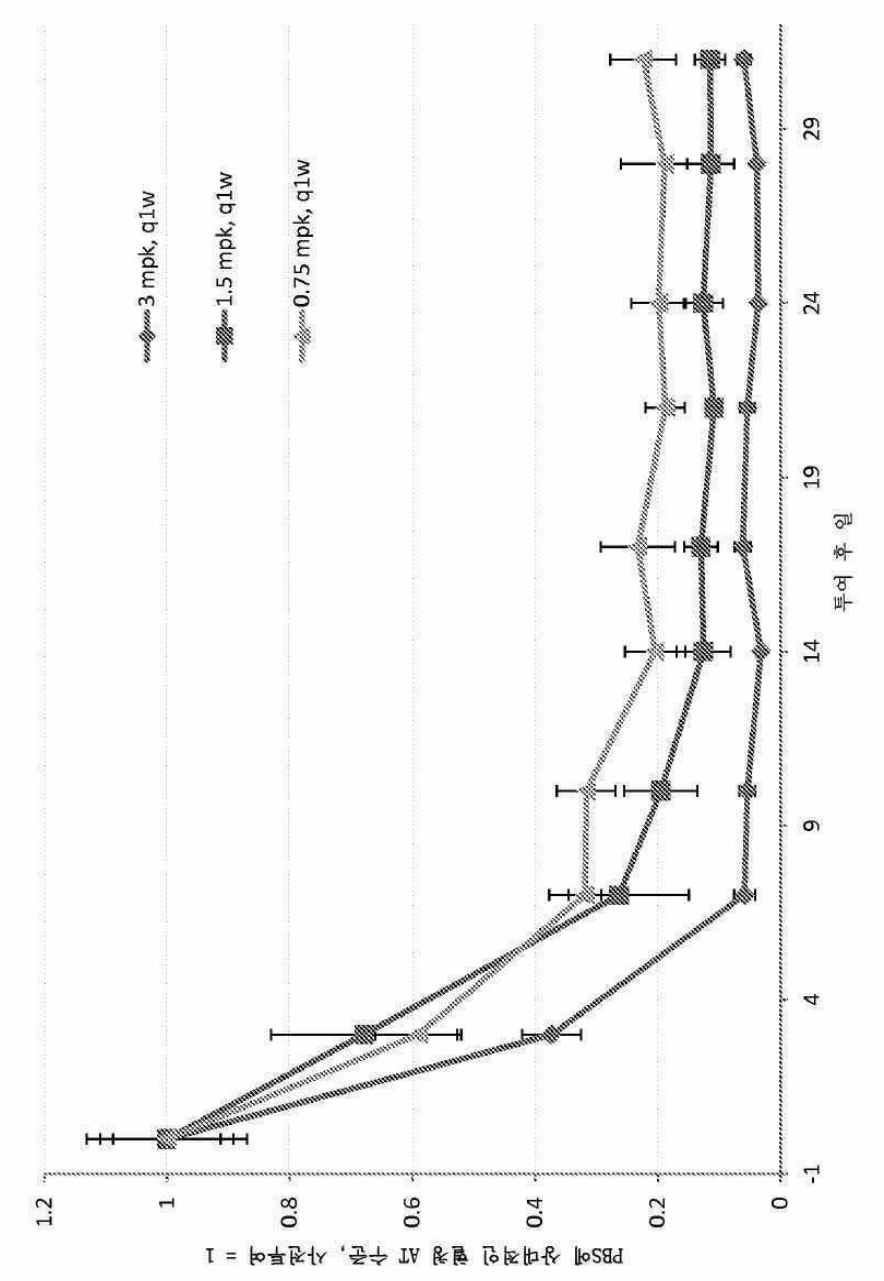
도면15


mRNA
항원
활성
AT 수준(PBS에 상대적)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
PBS
1
3
10
30
AD57213 (mg/kg)

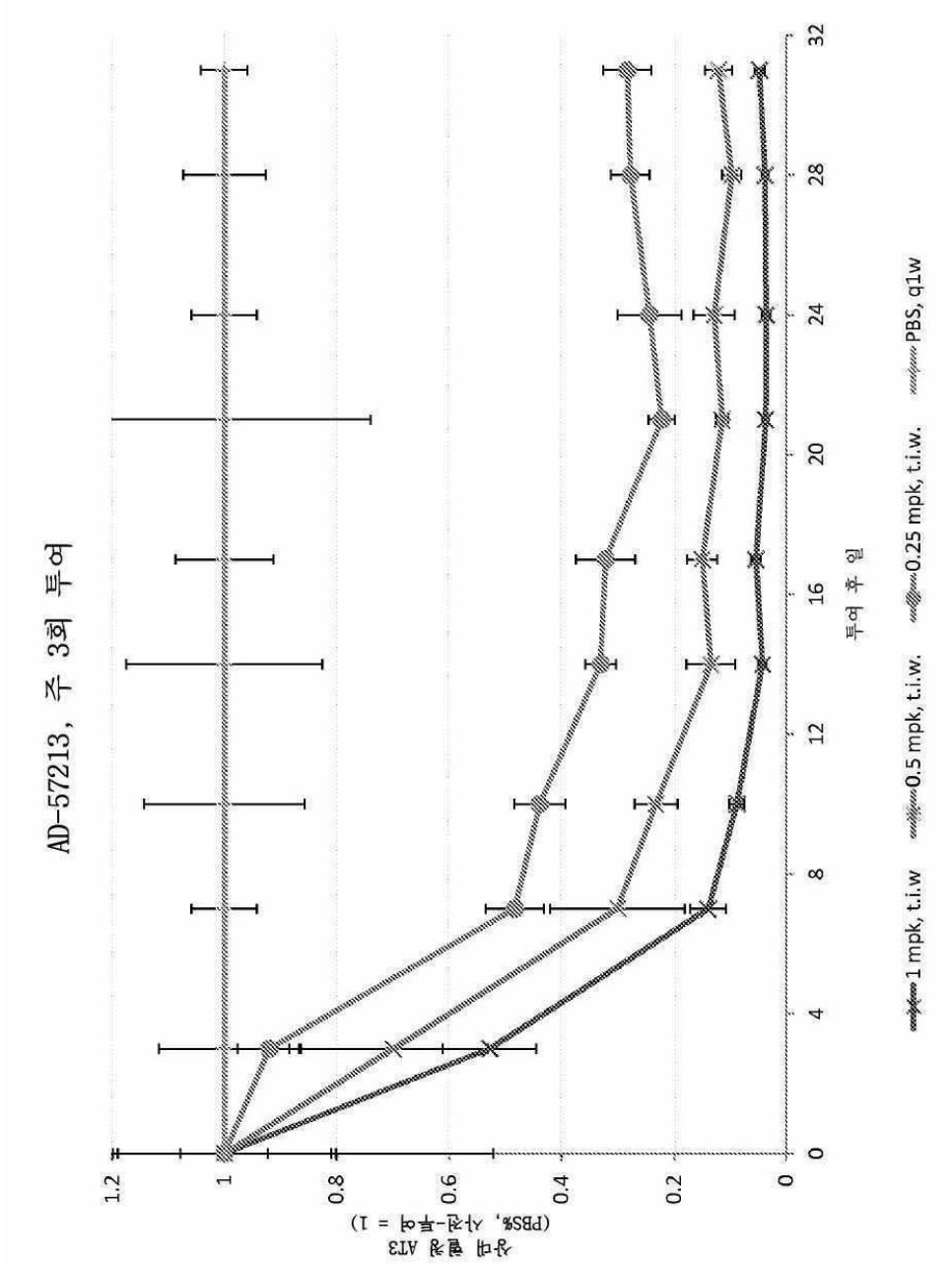
도면16


A.
AD-57213
AT3(PBS%)
일
AD-57213, 30 mpk
AD-57213, 10 mpk
AD-57213, 3 mpk
AD-57213, 1 mpk
AD-57213, 0.3 mpk
PBS
B.
AD-57205
AT3(PBS%)
일
AD-57205, 3 mpk
PBS
C.
AD-57214
AT3(PBS%)
일
AD-57214, 10 mpk
AD-57214, 3 mpk
AD-57214, 1 mpk
PBS

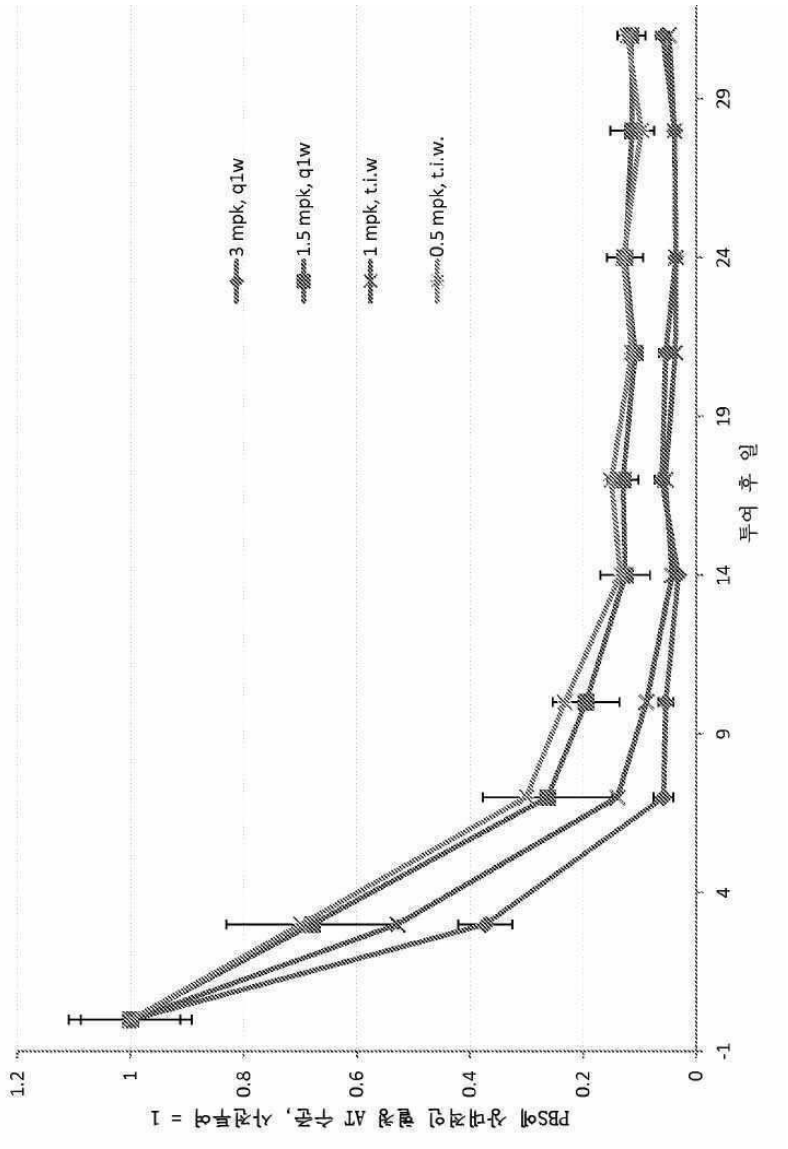
도면17


3 mpk, q1w
1.5 mpk, q1w
0.75 mpk, q1w
PBS에 상대적인 혈청 AT 수준, 사전투여 = 1
투여 후 일
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-1
4
9
14
19
24
29

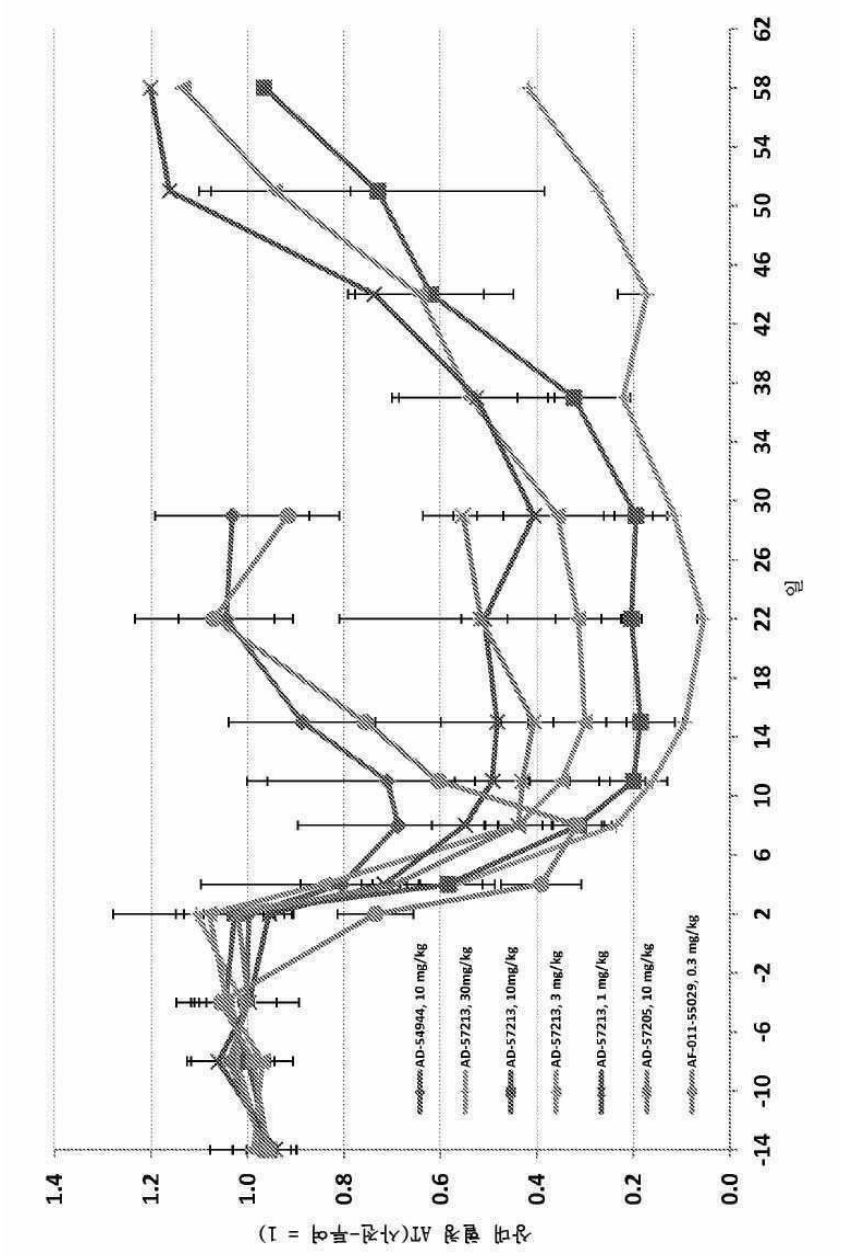
도면18


AD-57213, 주 3회 투여
상대 혈청 AT3
(PBS%, 사전-투여 = 1)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
투여 후 일
1 mpk, t.i.w
0.5 mpk, t.i.w.
0.25 mpk, t.i.w.
PBS, q1w

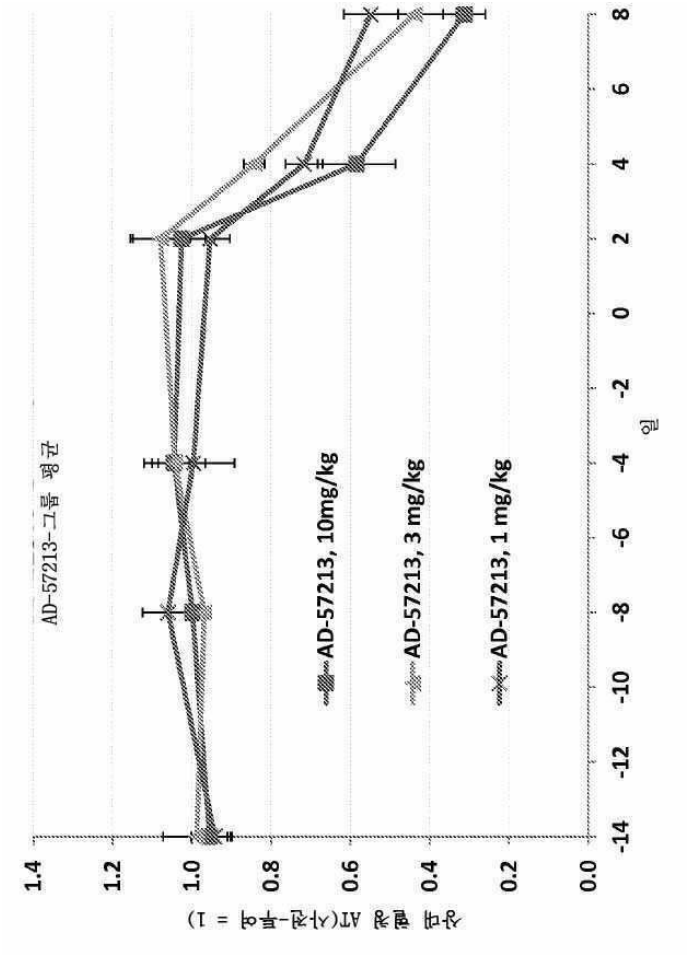
도면19


3 mpk, q1w
1.5 mpk, q1w
1 mpk, t.i.w
0.5 mpk, t.i.w.
투여 후 일
PBS에 상대적인 혈청 AT 수준, 사전투여 = 1
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-1
4
9
14
19
24
29

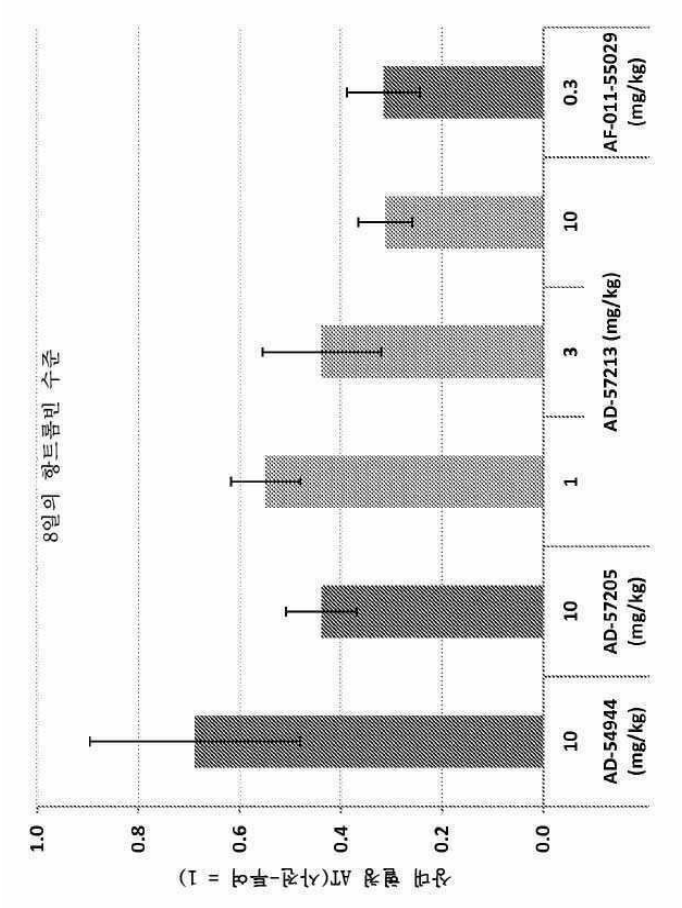
도면20


1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-14
-10
-6
-2
2
6
10
14
18
22
26
30
34
38
42
46
50
54
58
62
일
AD-54944, 10 mg/kg
AD-57213, 30mg/kg
AD-57213, 10mg/kg
AD-57213, 3 mg/kg
AD-57213, 1 mg/kg
AD-57205, 10 mg/kg
AF-011-55029, 0.3 mg/kg

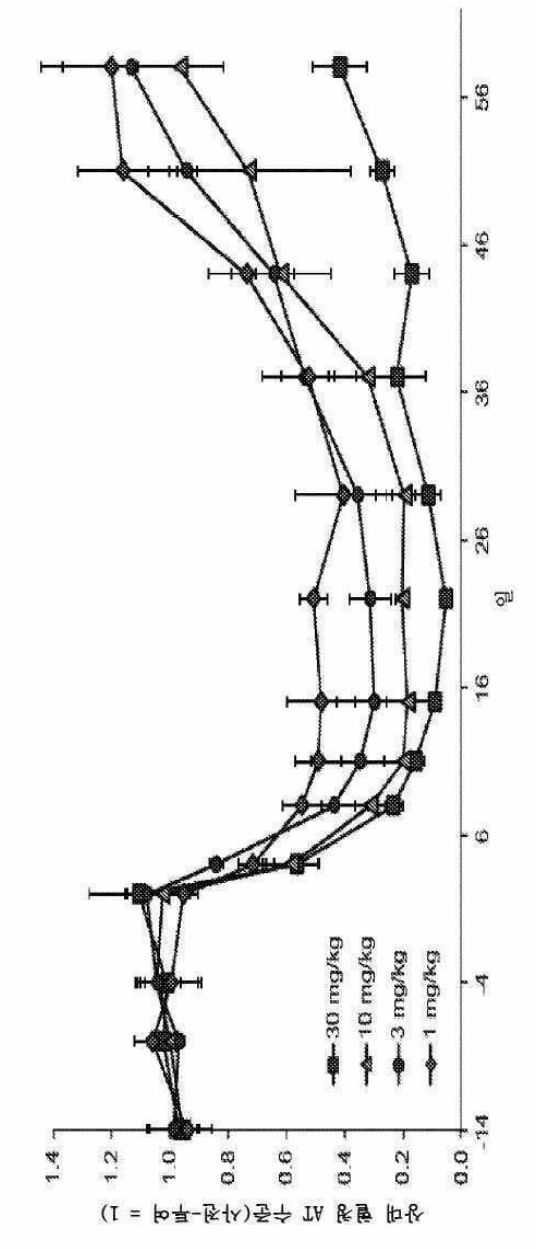
도면21


AD-57213-그룹 평균
AD-57213, 10mg/kg
AD-57213, 3 mg/kg
AD-57213, 1 mg/kg
상대 혈청 AT(사전-투여 = 1)
일
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-14
-12
-10
-8
-6
-4
-2
0
2
4
6
8

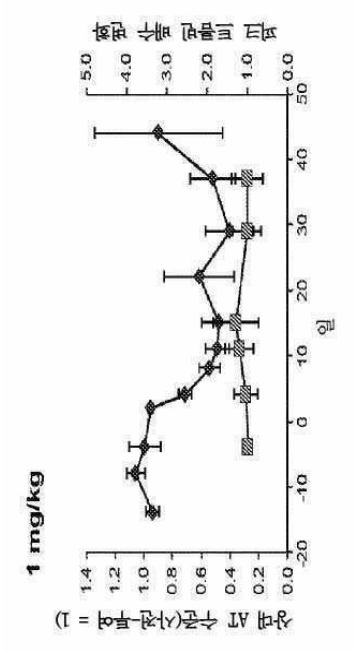
도면22


상대 혈청 AT(사전-투여 = 1)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
8일의 항트롬빈 수준
10
AD-54944 (mg/kg)
10
AD-57205 (mg/kg)
1
3
AD-57213 (mg/kg)
10
0.3
AF-011-55029 (mg/kg)

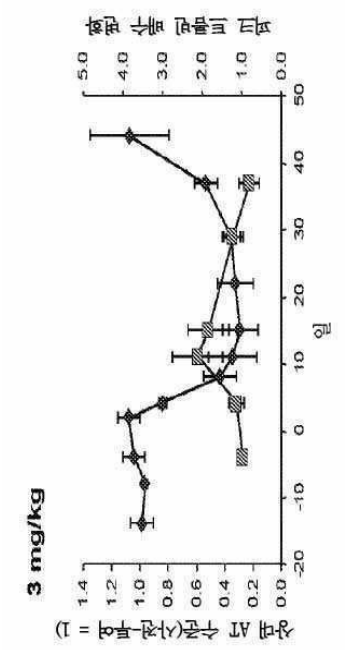
도면23


상대 혈청 AT 수준(사전-투여 = 1)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-14
-4
6
16
26
36
46
56
일
30 mg/kg
10 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg

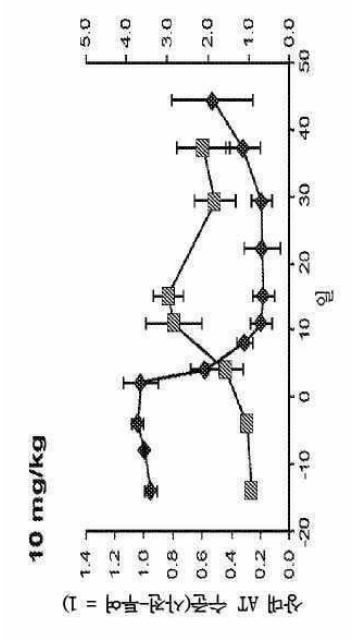
도면24a


1 mg/kg
상대 AT 수준(사전-투여 = 1)
일
피크 트롬빈 배수 변화

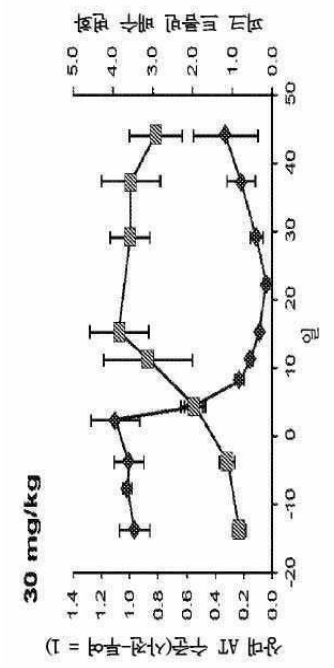
도면24b


3 mg/kg
상대 AT 수준(사전-투여 = 1)
일
피크 트롬빈 배수 변화

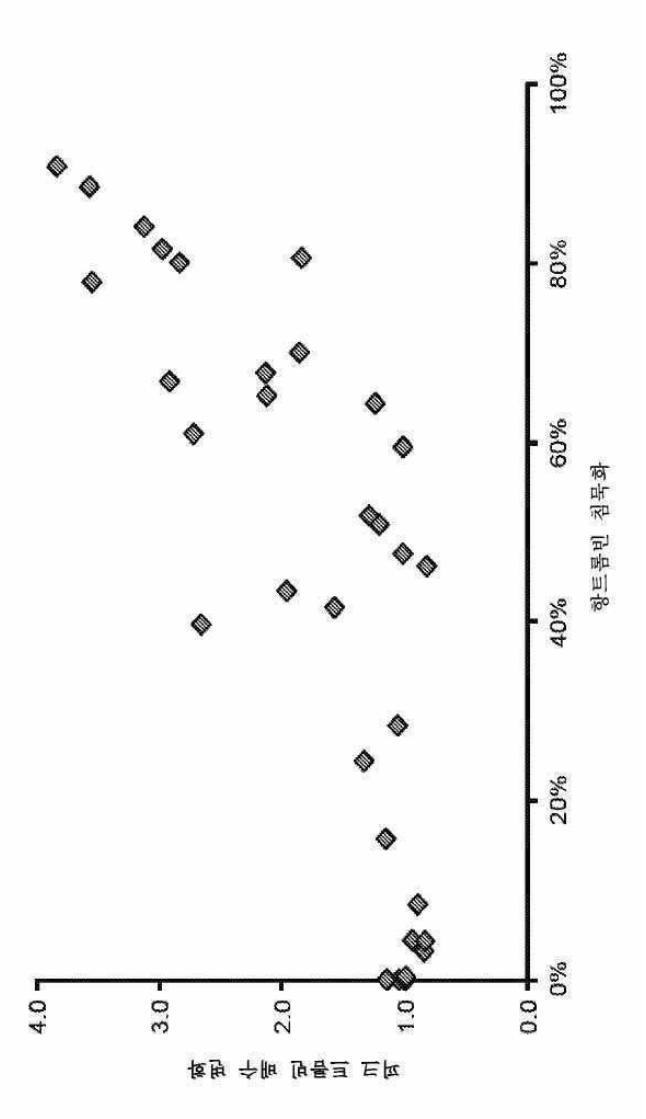
도면24c


10 mg/kg
상대 AT 수준(사전-투여 = 1)
일
피크 트롬빈 배수 변화

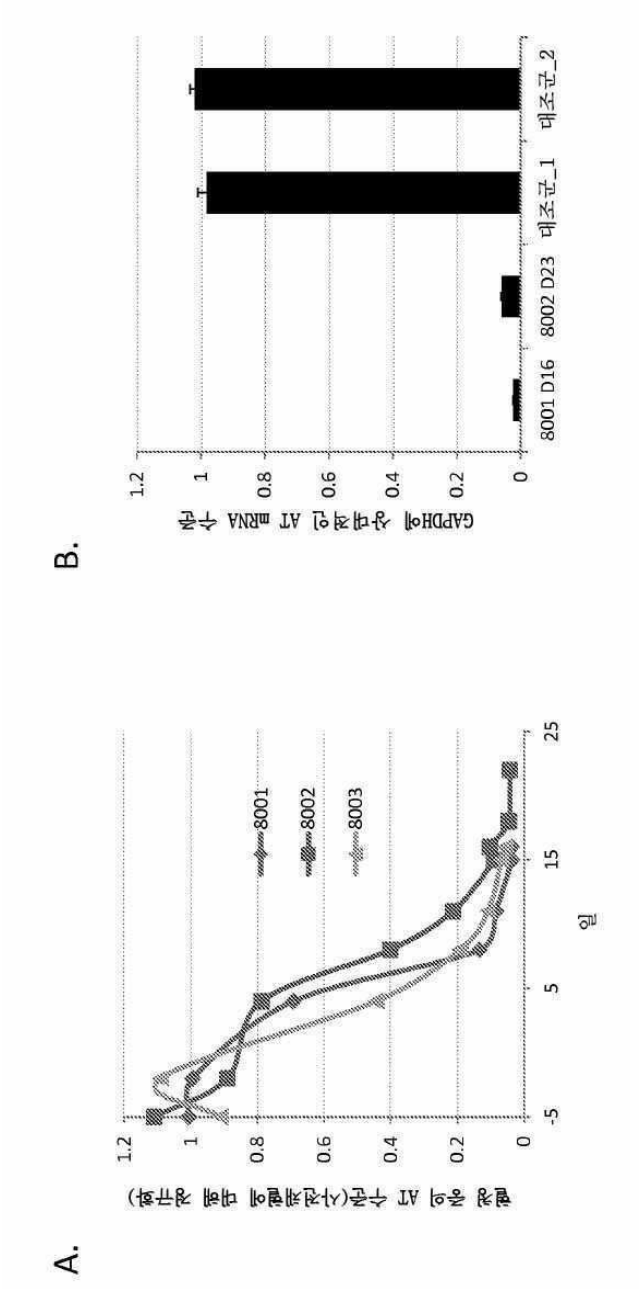
도면24d


30 mg/kg
상대 AT 수준(사전-투여 = 1)
일
피크 트롬빈 배수 변화

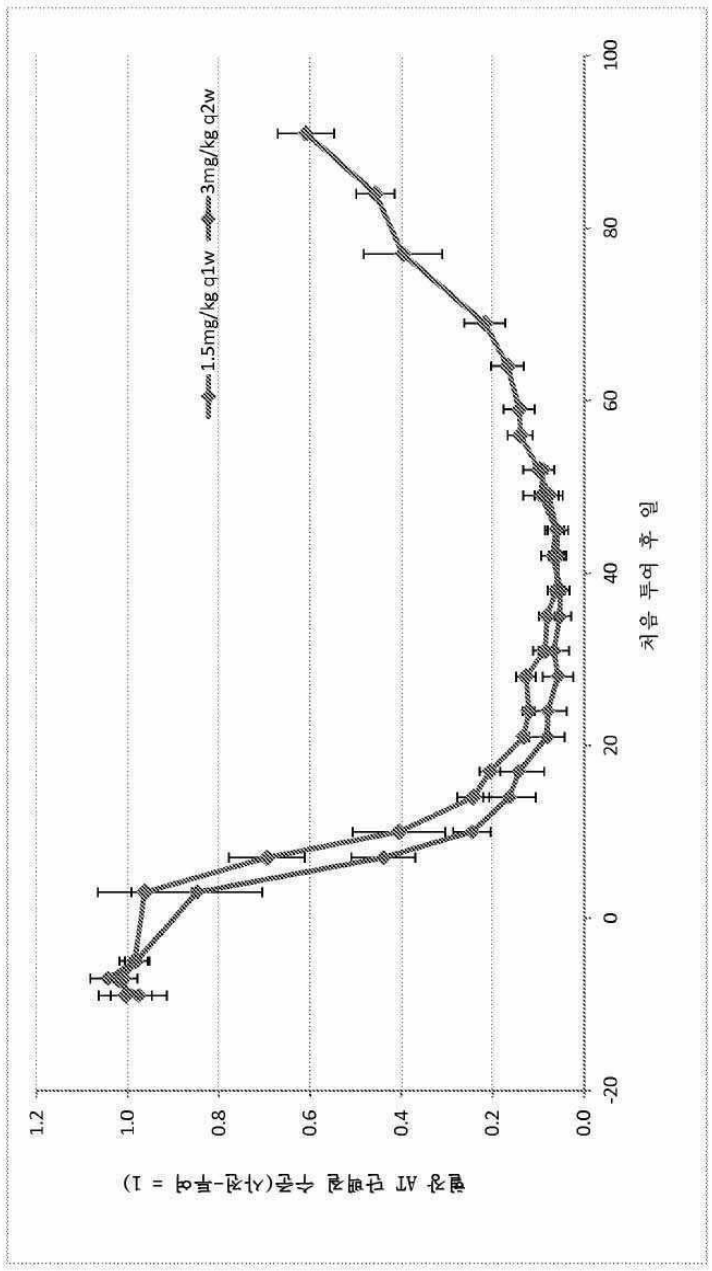
도면25



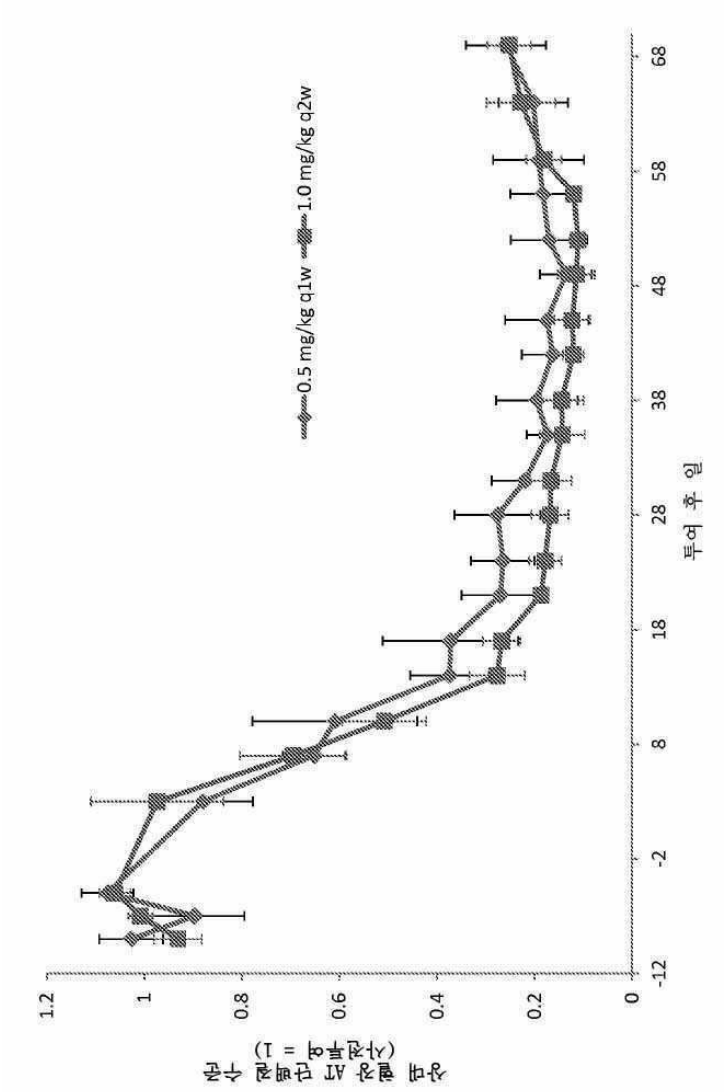
도면26


A.
혈청 중의 AT 수준(사전채혈에 대해 정규화)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-5
5
15
25
일
8001
8002
8003
B.
GAPDH에 상대적인 AT mRNA 수준
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
8001 D16
8002 D23
대조군_1
대조군_2

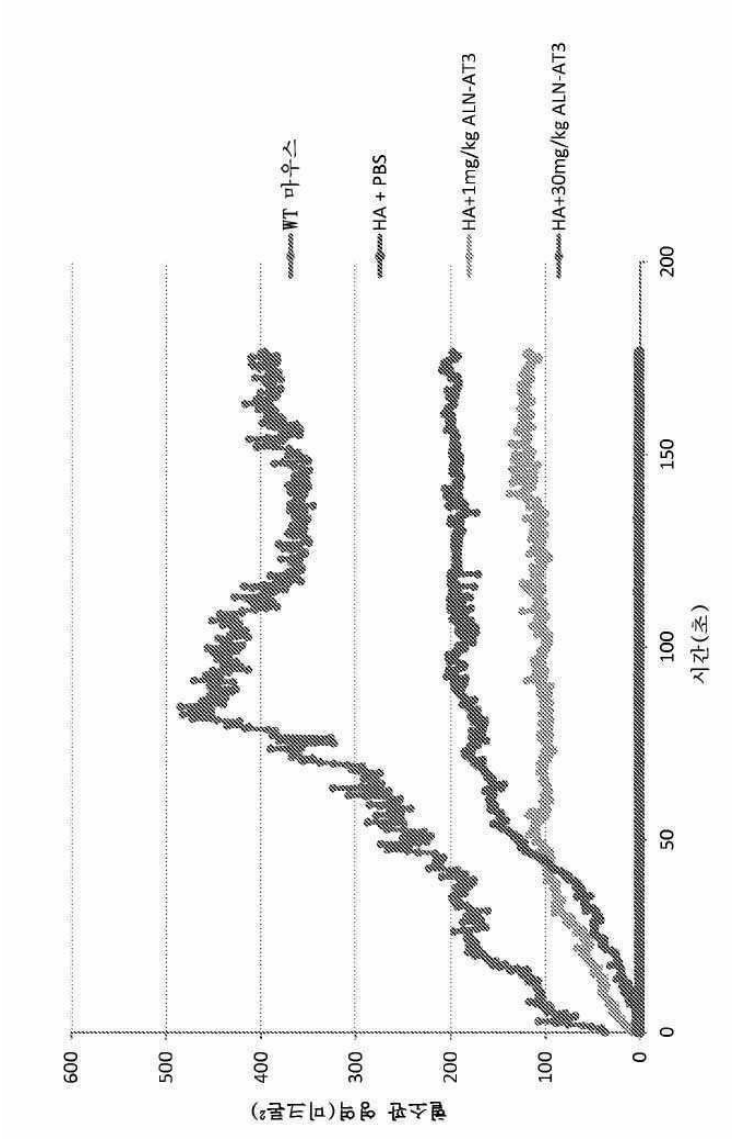
도면27a


혈장 AT 단백질 수준(사전-투여 = 1)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-20
0
20
40
60
80
100
처음 투여 후 일
1.5mg/kg q1w
3mg/kg q2w

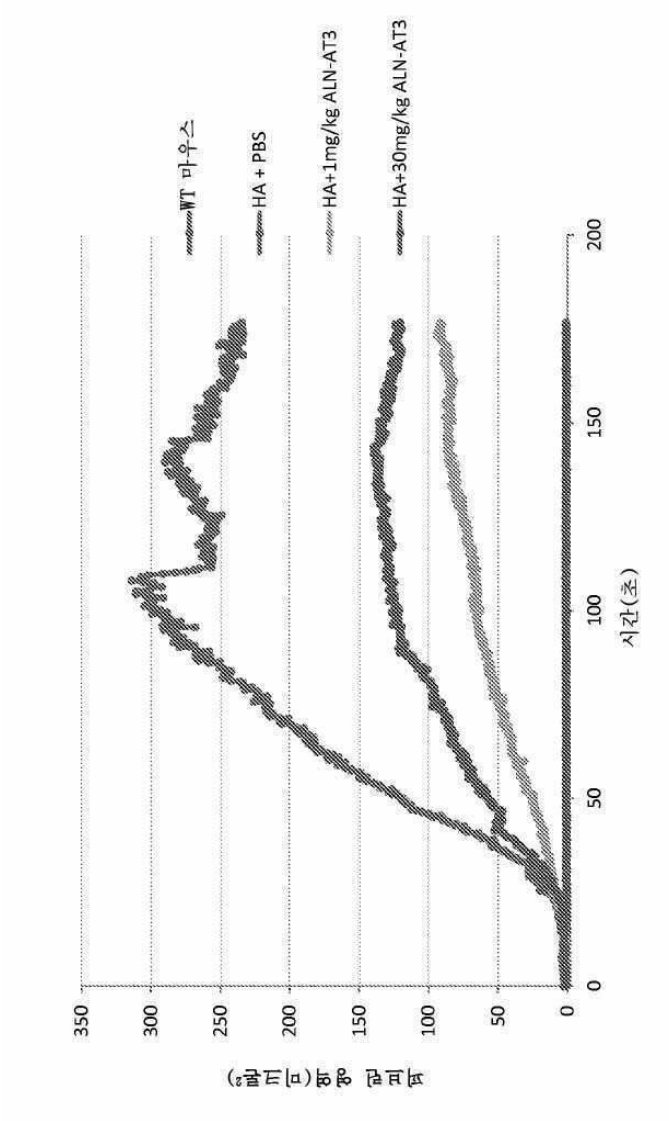
도면27b


0.5 mg/kg q1w
1.0 mg/kg q2w
투여 후 일
-12
-2
8
18
28
38
48
58
68
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2

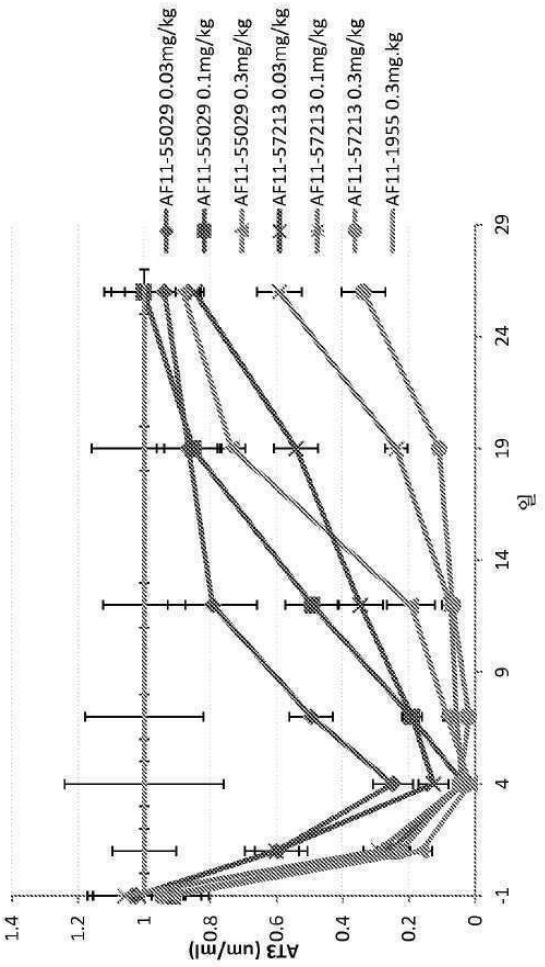
도면28a


WT 마우스
HA + PBS
HA+1mg/kg ALN-AT3
HA+30mg/kg ALN-AT3
혈소판 영역(마크로)
시간(초)
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200

도면28b


WT 마우스
HA + PBS
HA+1mg/kg ALN-AT3
HA+30mg/kg ALN-AT3
시간(초)
0
50
100
150
200
0
50
100
150
200
250
300
350

도면29


AF11-55029 0.03mg/kg
AF11-55029 0.1mg/kg
AF11-55029 0.3mg/kg
AF11-57213 0.03mg/kg
AF11-57213 0.1mg/kg
AF11-57213 0.3mg/kg
AF11-1955 0.3mg.kg
AT3 (um/ml)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-1
4
9
14
19
24
29
일

도면30a

SEQ ID NO:1
>gi|254588059|ref|NM_000488.3| 호모 사피엔스 세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 C(항트롬빈), 구성원 1(SERPINC1), mRNA

TCTGCCCCACCCTGTCCTCTGGAACCTCTGCGAGATTTAGAGGAAAGAACCAGTTTTCAGGCGGATTGCC
TCAGATCACACTATCTCCACTTGCCCAGCCCTGTGGAAGATTAGCGGCCATGTATTCCAATGTGATAGGA
ACTGTAACCTCTGGAAAAAGGAAGGTTTATCTTTTGTCCTTGCTGCTCATTGGCTTCTGGGACTGCGTGA
CCTGTCACGGGAGCCCTGTGGACATCTGCACAGCCAAGCCGCGGGACATTCCCATGAATCCCATGTGCAT
TTACCGCTCCCCGGAGAAGAAGGCAACTGAGGATGAGGGCTCAGAACAGAAGATCCCGGAGGCCACCAAC
CGGCGTGTCTGGGAACTGTCCAAGGCCAATTCCCGCTTTGCTACCACTTTCTATCAGCACCTGGCAGATT
CCAAGAATGACAATGATAACATTTCCTGTCACCCCTGAGTATCTCCACGGCTTTTGCTATGACCAAGCT
GGGTGCCTGTAATGACACCCTCCAGCAACTGATGGAGGTATTTAAGTTTGACACCATATCTGAGAAAACA
TCTGATCAGATCCACTTCTTCTTTGCCAAACTGAACTGCCGACTCTATCGAAAAGCCAACAAATCCTCCA
AGTTAGTATCAGCCAATCGCCTTTTTGGAGACAAATCCCTTACCTTCAATGAGACCTACCAGGACATCAG
TGAGTTGGTATATGGAGCCAAGCTCCAGCCCCTGGACTTCAAGGAAAATGCAGAGCAATCCAGAGCGGCC
ATCAACAAATGGGTGTCCAATAAGACCGAAGGCCGAATCACCGATGTCATTCCCTCGGAAGCCATCAATG
AGCTCACTGTTCTGGTGCTGGTTAACACCATTTACTTCAAGGGCCTGTGGAAGTCAAAGTTCAGCCCTGA
GAACACAAGGAAGGAACTGTTCTACAAGGCTGATGGAGAGTCGTGTTCAGCATCTATGATGTACCAGGAA
GGCAAGTTCCGTTATCGGCGCGTGGCTGAAGGCACCCAGGTGCTTGAGTTGCCCTTCAAAGGTGATGACA
TCACCATGGTCCTCATCTTGCCCAAGCCTGAGAAGAGCCTGGCCAAGGTAGAGGAAGGAACTCACCCCAGA
GGTGCTGCAAGAGTGGCTGGATGAATTGGAGGAGATGATGCTGGTGGTCCACATGCCCCGCTTCCGCATT
GAGGACGGCTTCAGTTTGAAGGAGCAGCTGCAAGACATGGGCCTTGTCGATCTGTTCAGCCCTGAAAAGT
CCAAACTCCCAGGTATTGTTGCAGAAGGCCGAGATGACCTCTATGTCTCAGATGCATTCCATAAGGCATT
TCTTGAGGTAAATGAAGAAGGCAGTGAAGCAGCTGCAAGTACCGCTGTTGTGATTGCTGGCCGTTCGCTA
AACCCCAACAGGGTGACTTTCAAGGCCAACAGGCCTTTCCTGGTTTTTATAAGAGAAGTTCCTCTGAACA
CTATTATCTTCATGGGCAGAGTAGCCAACCCTTGTGTTAAGTAAAATGTTCTTATTCTTTGCACCTCTTC
CTATTTTGGTTTGTGAACAGAAGTAAAAATAAATACAAACTACTTCCATCTCACATTA

도면30b

SEQ ID NO:2
>gi|157167169|ref|NM_001104583.1| 마카카 물라타 세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 C(헹트룸빈), 구성원 1(Serpinc), mRNA
GGCACGAGGACCATCTCCACTTGCCCAGCCCTGTGGAAGATTAGCGACCATGTATTCCAATGTGATAGGA
ACCGTAGCCTCTGGAAAAAGGAAGGTTTATCTTCTGTCCTTGCTGCTCATTGGCCTCTGGGACTGTATGA
CCTGTCACGGGAGCCCTGTGGACATCTGCACAGCCAAGCCGCGGGACATTCCCATGAATCCCATGTGCAT
TTACCGCTCCCCGGAGAAGAAGGCAACTGAGGATGAGGGCTCAGAACAGAAGATCCCCGAGGCCACCAAC
CGGCGCGTCTGGGAACTGTCCAAGGCCAATTCCCGCTTTGCTACCACTTTCTATCAGCACCTGGCAGATT
CCAAGAACGACAAGGATAACATTTTCCTGTCACCCCTGAGTGTCTCCACGGCTTTTGCTATGACCAAGCT
GGGTGCCTGTAATGACACCCTCAAGCAACTGATGGAGGTATTTAAGTTTGACACCATATCTGAGAAAACA
TCTGATCAGATCCACTTCTTCTTTGCCAAACTGAACTGCCGACTCTATCGAAAAGCCAACAAATCCTCCA
AGTTAGTATCAGCCAATCGCCTTTTTGGAGACAAATCCCTTACCTTCAATGAGACCTACCAGGACATCAG
TGAGTTGGTATACGGAGCCAAGCTCCAGCCCCCTGGACTTCAAGGAAAATGCAGAGCAATCCAGAGCGGCC
ATCAACAAATGGGTGTCCAATAAGACCGAAGGCCGAATCACCGATGTCATTCCCCCGGAAGCCATCAACG
AGCTCACTGTTCTCGGTGCTGGTTAACACCATTTACTTCAAGGGCCTGTGGAAGTCAAAGTTTAGCCCTGA
GAACACAAGGATGGAACCGTTCTACAAGGCTGATGGAGAGTCGTGTTCAGCGTCTATGATGTACCAGGAA
GGCAAGTTCTGTTATCGGCGCGTGGCTGAAGGCACCCAGGTGCTTGAGTTGCCCTTCAAGGGTGATGACA
TCACCATGGTGCTCATCCTGCCCAAGCCTGAGAAGAGCCTGACCAAGGTGGAGCAGGAACTCACCCCAGA
GGTGCTGCAGGAGTGGCTGGATGAGTTGGAGGAGATGATGCTGGTGGTTCACATGCCCCGCTTCCGCATT
GAGGACGGCTTCAGTTTGAAGGAGCAGCTGCAAGACATGGGCCTTGTCGATCTGTTCAGCCCTGAAAAGT
CCAAACTCCCAGGTATTGTTGCAGAAGGCCGGGATGACCTCTATGTCTCCGATGCATTCCATAAGGCATT
TCTTGAGGTAAATGAAGAAGGCAGTGAAGCAGCTGCAAGTACCGCCATTGGGATTGCTGGCCGTTCGCTA
AACCCCAACAGGGTGACCTTCAAGGCCAACAGGCCTTTCCTGGTTTTTATAAGAGAAGTTCCTCTGAACA
CTATTATCTTCATGGGCAGAGTAGCCAACCCTTGTGTGAGCTAAACTGTTCTTATTCTTTGTACCTCTTC
CTATTTTGGTTTGTGAATAGAAGTAAAAATAAATACAACTACTCCCATCTTACATTAAAAAAAAAAAAAA
AAAAA

도면30c

SEQ ID NO:3
>gi|237874216|ref|NM_080844.4| 무스 무스쿨루스 세린(또는 시스테인) 펩티다제 억제제, 계통군 C(항트롬빈), 구성원 1(Serpinc1), mRNA
ATAGGTAATTTTAGAAATAGATCTGATTTGTATCTGAGACATTTTAGTGAAGTGGTGAGATATAAGACAT
AATCAGAAGACATATCTACCTGAAGACTTTAAGGGGAGAGCTCCCTCCCCCACCTGGCCTCTGGACCTCT
CAGATTTAGGGGAAAGAACCAGTTTCGGAGTGATCGTCTCAGTCAGCACCATCTCTGTAGGAGCATCGG
CCATGTATTCCCCTGGGGCAGGAAGTGGGGCTGCTGGTGAGAGGAAGCTTTGTCTCCTCTCTCTGCTCCT
CATCGGTGCCTTGGGCTGTGCTATCTGTCACGGAAACCCTGTGGACGACATCTGCATAGCGAAGCCCCGA
GACATCCCCGTGAATCCCTTGTGCATTTACCGCTCCCCTGGGAAGAAGGCCACCGAGGAGGATGGCTCAG
AGCAGAAGGTTCCAGAAGCCACCAACCGGCGGGTCTGGGAACTGTCCAAGGCCAATTCGCGATTTGCCAC
TAACTTCTACCAGCACCTGGCAGACTCCAAGAATGACAACGACAACATTTCCTGTCACCCTTGAGCATC
TCCACTGCTTTTGCTATGACCAAGCTGGGTGCCTGTAACGACACTCTCAAGCAGCTGATGGAGGTTTTA
AATTTGATACCATCTCCGAGAAGACATCCGACCAGATCCACTCTTCTTTGCCAAACTGAACTGCCGACT
CTATCGAAAAGCCAACAAGTCCTCTGACTTGGTATCAGCCAACCGCCTTTTTGGAGACAAATCCCTCACC
TTCAACGAGAGCTATCAAGATGTTAGTGAGGTTGTCTATGGAGCCAAGCTCCAGCCCCTGGACTTCAAGG
AGAATCCGGAGCAATCCAGAGTGACCATCAACAACTGGGTAGCTAATAAGACTGAAGGCCGCATCAAAGA
TGTCATCCCACAGGGCGCCATTAACGAGCTCACTGCCCTGGTTCTGGTTAACACCATTACTTCAAGGGC
CTGTGGAAGTCAAGTTCAGCCCTGAGAACACAAGGAAGGAACCGTTCTATAAGGTCGATGGGCAGTCAT
GCCCAGTGCCTATGATGTACCAGGAAGGCAAATTCAAATACCGGCGCGTGGCAGAGGGCACCCAGGTGCT
AGAGCTGCCCTTCAAGGGGGATGACATCACCATGGTGCTCATCCTGCCCAAGCCTGAGAAGAGCCTGGCC
AAGGTGGAGCAGGAGCTCACCCCAGAGCTGCTGCAGGAGTGGCTGGATGAGCTGTCAGAGACTATGCTTG
TGGTCCACATGCCCCGCTTCCGCACCGAGGATGGCTTCAGTCTGAAGGAGCAGCTGCAAGACATGGGCCT
CATTGATCTCTTCAGCCCTGAAAAGTCCCAACTCCCAGGGATCGTTGCTGGAGGCAGGGACGACCTCTAT
GTCTCCGACGCATTCCACAAAGCATTTCTTGAGGTAAATGAGGAAGGCAGTGAAGCAGCGAGTACTT
CTGTCGTGATTACTGGCCGGTCACTGAACCCCAATAGGGTGACCTTCAAGGCCAACAGGCCCTTCCTGGT
TCTTATAAGGGAAGTTGCACTGAACACTATTATATTCATGGGAGAGTGGCTAATCCTTGTGTGAACTAA
AATATCTTAATCTTTGCACCTTTCCTACTTTGGTGTTTGTGAATAGAAGTAAAAATAAATACGACTGC
CACCTCACGAGAATGGACTTTTCCACTTGAAGACGAGAGACTGGAGTACAGATGCTACACCACTTTGGG
CAAGTGAAGGGGGAGCAGCCAGCCACGGTGGCACAAACCTATATCCTGGTGCTTTTGAAGGTAGAAGCAG
GGCGGTCAGGAGTTAAGGCCAGTTGAGGCTGGGCTGCAGAGTGAAAGACCATGTCTCAAGATGGTCTTTC
TCCTCCCCAAAGTAGAAAAGAAAACCATAAAAACAAGAGGTAAATATATTACTATTTCATCTCTAGAGGAT
AGCAGGCATCTTGAAAGGGTAGAGGGACCTTAAATTCTCATTATTGCCCCCATACTACAAACTAAAAAAC
AAACCCGAATCAATCTCCCATAAAGACAGAGATTCAAATAAGAGTATTAAACGTTTTATTTCTCAAACCA
CTCACATGCATAATGTTCTTATACACAGTGTCAAAATAAAGAGAAATGCATTTTTATACAAAAAAAAAAA
A

도면30d

SEQ ID NO:4
>gi|58865629|ref|NM_001012027.1| 라투스 노르베지쿠스 세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 C(헹트룸빈), 구성원 1(Serpinc1), mRNA

CGGAGGGATTGCTCAGCACTGTCTCCACGGCTTCTCTGCAGAAGCGTCCACCATGTATTCCCCGGGAATA
GGAAGTGCGGTTGCTGGAGAGAGGAAGCTTTGTCTCCTCTCTCTGCTACTCATTGGTGCCTTGGGCTGTG
CTGTCTGTCATGGAAACCCTGTGGACGACATCTGCATAGCGAAGCCCCGAGACATCCCCGTGAACCCCAT
GTGCATTTACCGCTCCCCTGCGAAGAAGGCCACGGAGGAGGATGTCCTAGAGCAGAAGGTTCCGGAAGCC
ACCAACCGGCGGGTCTGGGAACTGTCCAAGGCCAATTCTCGATTTGCCACTAACTTCTATCAGCACCTGG
CAGACTCCAAGAACGACAACGACAACATTTTCCTGTCACCCTTGAGCATCTCCACGCGGTTTGCTATGAC
CAAGCTGGGTGCTTGTAATAACACCCTCAAGCAGCTGATGGAGGTTTTTAAATTTGATACCATCTCCGAG
AAGACATCCGACCAGATCCACTTCTTCTTTGCCAAACTGAACTGCCGACTCTATCGAAAAGCCAACAAGT
CCTCTAACTTGGTGTCAGCCAACCGCCTTTTTGGAGACAAATCCCTTACCTTCAATGAGAGCTATCAAGA
CGTTAGTGAGATTGTCTATGGAGCCAAGCTTCAGCCCCTGGACTTCAAGGAGAATCCGGAGCAATCCAGA
GTGACCATCAACAACTGGGTAGCTAATAAGACTGAAGGCCGCATCAAAGACGTCATCCCCCAAGAGCCA
TTGATGAGCTCACTGCCCTGGTGCTGGTTAACACCATTTACTTCAAGGGCCTGTGGAAGTCAAAGTTCAG
CCCTGAGAACACAAGGAAGGAACCATTCCACAAAGTTGATGGGCAGTCATGCCTGGTGCCCATGATGTAC
CAGGAAGGCAAATTCAAATACAGGCGTGTGGGAGAGGGTACCCAGGTGCTAGAGATGCCCTTCAAGGGGG
ACGACATCACCATGGTGCTCATCCTGCCCAAGCCTGAGAAGAGCCTGGCTAAGGTGGAGCAGGAACTCAC
CCCGGAGCTGCTGCAGGAGTGGCTGGATGAGCTGTCGGAGGTCATGCTTGTGGTCCACGTGCCCCGCTTC
CGCATCGAGGACAGCTTCAGTCTGAAGGAGCAGCTGCAAGACATGGGCCTTGTTGATCTCTTCAGCCCTG
AGAAGTCCCAACTCCCAGGGATCATTGCTGAAGGCAGGGACGACCTCTTTGTCTCCGATGCATTCCACAA
AGCGTTTCTTGAGGTAAATGAGGAAGGCAGTGAAGCAGCGAGTACTTCTGTCGTGATTACTGGCCGG
TCACTGAACCCCAGTAGGGTGACCTTCAAGGCCAACAGGCCCTTCCTGGTTCTTATAAGGGAAGTCGCAC
TGAACACTATTATATTCATGGGGAGAGTGTCTAATCCTTGTGTGAACTAAAATATTCTTAATCTTTGCAC
CTTTTCCTATCTCGGTGTTTGTTAATGGAAGTAAAAATAAATATGACTGCCACCTCAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면30e

SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 1의 역 상보물

TAATGTGAGATGGAAGTAGTTGTATTATTTTACTTCTGTTCACAAACCAAAAATAGGAAGAGGTGCAAAGAATAA
GAACATTTTACTTAACACAAGGGTTGGCTACTCTGCCCATGAAGATAATAGTGTTCAGAGGAACTTCTCTTATAAAAA
CCAGGAAAGGCCTGTTGGCCTTGAAAGTCACCCTGTTGGGGTTTAGCGAACGGCCAGCAATCACAACAGCGGTACTTG
CAGCTGCTTCACTGCCTTCTTCATTTACCTCAAGAAATGCCTTATGGAATGCATCTGAGACATAGAGGTCATCTCGGC
CTTCTGCAACAATACCTGGGAGTTTGGACTTTTCAGGGCTGAACAGATCGACAAGGCCCATGTCTTGCAGCTGCTCCT
TCAAACTGAAGCCGTCCTCAATGCGGAAGCGGGCATGTGGACCACCAGCATCATCTCCTCCAATTCATCCAGCCACT
CTTGCAGCACCTCTGGGGTGAGTTCCTTCTCTACCTTGGCCAGGCTCTTCTCAGGCTTGGGCAAGATGAGGACCATGG
TGATGTCATCACCTTTGAAGGGCAACTCAAGCACCTGGGTGCCTTCAGCCACGCGCCGATAACGGAACTTGCCTTCCT
GGTACATCATAGATGCTGAACACGCACTCTCCATCAGCCTTGTAGAACAGTTCCTTCCTTGTGTTCTCAGGGCTGAACT
TTGACTTCCACAGGCCCTTGAAGTAAATGGTGTTAACCAGCACCAGAACAGTGAGCTCATTGATGGCTTCCGAGGGAA
TGACATCGGTGATTCGGCCTTCGGTCTTATTGGACACCCATTTGTTGATGGCCGCTCTGGATTGCTCTGCATTTTCCT
TGAAGTCCAGGGGCTGGAGCTTGGCTCCATATACCAACTCACTGATGTCCTGGTAGGTCTCATTGAAGGTAAGGGATT
TGTCTCCAAAAAGGCGATTGGCTGATACTAACTTGGAGGATTTGTTGGCTTTTCGATAGAGTCGGCAGTTCAGTTTGG
CAAAGAAGAAGTGGATCTGATCAGATGTTTTCTCAGATATGGTGTCAAACTTAAATACCTCCATCAGTTGCTGGAGGG
TGTCATTACAGGCACCCAGCTTGGTCATAGCAAAAGCCGTGGAGATACTCAGGGGTGACAGGAAAATGTTATCATTGT
CATTCTTGGAATCTGCCAGGTGCTGATAGAAAGTGGTAGCAAAGCGGGAATTGGCCTTGGACAGTTCCCAGACACGCC
GGTTGGTGGCCTCCGGGATCTTCTGTTCTGAGCCCTCATCCTCAGTTGCCTTCTTCTCCGGGAGCGGTAAATGCACA
TGGGATTCATGGGAATGTCCCGCGGCTTGGCTGTGCAGATGTCCACAGGGCTCCCGTGACAGGTCACGCAGTCCCAGA
AGCCAATGAGCAGCAAGGACAAAAGATAACCTTCCTTTTCCAGAGGTTACAGTTCCTATCACATTGGAATACATGG
CCGCTAATCTTCCACAGGGCTGGGCAAGTGGAGATAGTGTGATCTGAGGCAATCCGCCTGAAAACTGGTTCTTTCCTC
TAAATCTCGCAGAGGTTCCAGAGGACAGGGTGGGGCAGA

도면30f

SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 2의 역 상보물

TTTTTTTTTTTTTTTTTTAATGTAAGATGGGAGTAGTTGTATTTATTTTACTTCTATTCACAAACCAAAATAGGAA
GAGGTACAAAGAATAAGAACAGTTTAGCTCACACAAGGGTTGGCTACTCTGCCCATGAAGATAATAGTGTTCAGAGGA
ACTTCTCTTATAAAAACCAGGAAAGGCCTGTTGGCCTTGAAGGTCACCCTGTTGGGGTTTAGCGAACGGCCAGCAATC
CCAATGGCGGTACTTGCAGCTGCTTCACTGCCTTCTTCATTTACCTCAAGAAATGCCTTATGGAATGCATCGGAGACA
TAGAGGTCATCCCGGCCTTCTGCAACAATACCTGGGAGTTTGGACTTTTCAGGGCTGAACAGATCGACAAGGCCCATG
TCTTGCAGCTGCTCCTTCAAACTGAAGCCGTCCTCAATGCGGAAGCGGGCATGTGAACCACCAGCATCATCTCCTCC
AACTCATCCAGCCACTCCTGCAGCACCTCTGGGGTGAGTTCCTGCTCCACCTTGGTCAGGCTCTTCTCAGGCTTGGGC
AGGATGAGCACCATGGTGATGTCATCACCCTTGAAGGGCAACTCAAGCACCTGGGTGCCTTCAGCCACGCGCCGATAA
CAGAACTTGCCTTCCTGGTACATCATAGACGCTGAACACGACTCTCCATCAGCCTTGTAGAACGGTTCCATCCTTGTG
TTCTCAGGGCTAAACTTTGACTTCCACAGGCCCTTGAAGTAAATGGTGTTAACCAGCACCAGAACAGTGAGCTCGTTG
ATGGCTTCCGGGGGAATGACATCGGTGATTCGGCCTTCGGTCTTATTGGACACCCATTTGTTGATGGCCGCTCTGGAT
TGCTCTGCATTTTCCTTGAAGTCCAGGGGCTGGAGCTTGGCTCCGTATACCAACTCACTGATGTCCTGGTAGGTCTCA
TTGAAGGTAAGGGATTTGTCTCCAAAAAGGCGATTGGCTGATACTAACTTGGAGGATTTGTTGGCTTTTCGATAGAGT
CGGCAGTTCAGTTTGGCAAAGAAGAAGTGGATCTGATCAGATGTTTTCTCAGATATGGTGTCAAACTTAAATACCTCC
ATCAGTTGCTTGAGGGTGTCATTACAGGCACCCAGCTTGGTCATAGCAAAAGCCGTGGAGACACTCAGGGTGACAGG
AAAATGTTATCCTTGTCGTTCTTGGAATCTGCCAGGTGCTGATAGAAAGTGGTAGCAAAGCGGGAATTGGCCTTGGAC
AGTTCCCAGACGCGCCGGTTGGTGCCTCGGGGATCTTCTGTTCTGAGCCCTCATCCTCAGTTGCCTTCTTCTCCGGG
GAGCGGTAAATGCACATGGGATTCATGGGAAIGTCCCGCGGCTTGGCTGTGCAGATGTCCACAGGGCTCCCGTGACAG
GTCATACAGTCCCAGAGGCCAATGAGCAGCAAGGACAGAAGATAAACCTTCCTTTTCCAGAGGCTACGGTTCCTATC
ACATTGGGAATACATGGTCGCTAATCTTCCACAGGGCTGGGCAAGTGGAGATGGTCCTCGTGCC

도면30g

SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 3의 역 상보물

TTTTTTTTTTGTATAAAAATGCATTCTCTTATTTGACACTGTGTATAAGAACATTATGCATGTGAGTGGTTTG
AGAAATAAAACGTTTAATACTCTTATTTGAATCTCTGTCTTTATGGGAGATTGATTCGGGTTTGTTTTTAGTTTGTA
GTATGGGGGCAATAATGAGAATTTAAGGTCCCTCTACCCTTTCAAGATGCCTGCTATCCTCTAAGATGAAATAGTAAT
ATATTTACCTCTTGTTTTTATGGTTTTCTTTTCTACTTTGGGGAGGAGAAAGACCATCTTGAGACATGGTCTTTCACT
CTGCAGCCCAGCCTCAACTGGCCTTAACTCCTGACCGCCCTGCTTCTACCTTCAAAAGCACCAGGATATAGGTTTGTG
CCACCGTGGCTGGCTGCTCCCCCTTCACTTGCCCAAAAGTGGTGTAGCATCTGTACTCCAGTCTCTCGTCTTCAAGTG
GAAAAGTCCATTCTCGTGAGGTGGCAGTCGTATTTATTTTTACTTCTATTCACAAACACCAAAGTAGGAAAAGGTGCA
AAGATTAAGAAATATTTTAGTTCACACAAGGATTAGCCACTCTCCCCATGAATATAATAGTGTTCAGTGCAACTTCCCT
TATAAGAACCAGGAAGGGCCTGTTGGCCTTGAAGGTCACCCTATTGGGGTTCAGTGACCGGCCAGTAATCACGACAGA
AGTACTCGCTGCTGCTTCACTGCCTTCCTCATTTACCTCAAGAAATGCTTTGTGGAATGCGTCGGAGACATAGAGGTC
GTCCCTGCCTCCAGCAACGATCCCTGGGAGTTGGGACTTTTCAGGGCTGAAGAGATCAATGAGGCCCATGTCTTGCAG
CTGCTCCTTCAGACTGAAGCCATCCTCGGTGCGGAAGCGGGCATGTGGACCACAAGCATAGTCTCTGACAGCTCATC
CAGCCACTCCTGCAGCAGCTCTGGGGTGAGCTCCTGCTCCACCTTGGCCAGGCTCTTCTCAGCTTGGGCAGGATGAG
CACCATGGTGATGTCATCCCCCTTGAAGGGCAGCTCTAGCACCTGGGTGCCCTCTGCCACGCGCCGGTATTTGAATTT
GCCTTCCTGGTACATCATAGGCACTGGGCATGACTGCCCATCGACCTTATAGAACGGTTCCTTCCTTGTGTTCTCAGG
GCTGAACTTTGACTTCCACAGGCCCTTGAAGTAAATGGTGTTAACCAGAACCAGGGCAGTGAGCTCGTTAATGGCGCC
CTGTGGGATGACATCTTTGATGCGCGCCTTCAGTCTTATTAGCTACCCAGTTGTTGATGGTCACTCTGGATTGCTCCGG
ATTCTCCTTGAAGTCCAGGGGCTGGAGCTTGGCTCCATAGACAACCTCACTAACATCTTGATAGCTCTCGTTGAAGGT
GAGGGATTTGTCTCCAAAAAGGCGGTTGGCTGATACCAAGTCAGAGGACTTGTTGGCTTTCGATAGAGTCGGCAGTT
CAGTTTGGCAAAGAAGAAGTGGATCTGGTCGGATGTCTTCTCGGAGATGGTATCAAATTTAAAAACCTCCATCAGCTG
CTTGAGAGTGTCGTTACAGGCACCCAGCTTGGTCATAGCAAAAGCAGTGGAGATGCTCAAGGGTGACAGGAAAATGTT
GTCGTTGTCATTCTTGGAGTCTGCCAGGTGCTGGTAGAAGTTAGTGGCAAATCGCGAATTGGCCTTGGACAGTTCCCA
GACCGCCGGTTGGTGGCTTCTGGAACCTTCTGCTCTGAGCCATCCTCCTCGGTGGCCTTCTTCCCAGGGGAGCGGTA
AATGCACAAGGGATTCACGGGGATGTCTCGGGGCTTCGCTATGCAGATGTCGTCCACAGGGTTTCCGTGACAGATAGC
ACAGCCCAAGGCACCGATGAGGAGCAGAGAGAGGAGACAAAGCTTCCTCTCACCAGCAGCCCCACTTCCTGCCCCAGG
GGAATACATGGCCGATGCTCCTACAGAGATGGTGCTGACTGAGACGATCACTCCGAAAACTGGTTCTTTCCCCTAAAT
CTGAGAGGTCCAGAGGCCAGGTGGGGGAGGGAGCTCTCCCCTTAAAGTCTTCAGGTAGATATGTCTTCTGATTATGTC
TTATATCTCACCACTTCACTAAAATGTCTCAGATACAAATCAGATCTATTTCTAAAATTACCTAT

도면30h

SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 4의 역 상보물

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGGTGGCAGTCATATTATTTTACTTCCATTAACAAACACC
GAGATAGGAAAAGGTGCAAAGATTAAGAATATTTAGTTCACACAAGGATTAGACACTCTCCCCATGAATATAATAGT
GTTCAGTGCGACTTCCCTTATAAGAACCAGGAAGGGCCTGTTGGCCTTGAAGGTCACCCTACTGGGGTTCAGTGACCG
GCCAGTAATCACGACAGAAGTACTCGCTGCTGCTTCACTGCCTTCCTCATTTACCTCAAGAAACGCTTTGTGGAATGC
ATCGGAGACAAAGAGGTCGTCCCTGCCTTCAGCAATGATCCCTGGGAGTTGGGACTTCTCAGGGCTGAAGAGATCAAC
AAGGCCCATGTCTTGCAGCTGCTCCTTCAGACTGAAGCTGTCCTCGATGCGGAAGCGGGGCACGTGGACCACAAGCAT
GACCTCCGACAGCTCATCCAGCCACTCCTGCAGCAGCTCCGGGGTGAGTTCCTGCTCCACCTTAGCCAGGCTCTTCTC
AGGCTTGGGCAGGATGAGCACCATGGTGATGTCGTCCCCCTTGAAGGGCATCTCTAGCACCTGGGTACCCTCTCCCAC
ACGCCTGTATTTGAATTTGCCTTCCTGGTACATCATGGGCACCAGGCATGACTGCCCATCAACTTTGTGGAATGGTTC
CTTCCTTGTGTTCTCAGGGCTGAACTTTGACTTCCACAGGCCCTTGAAGTAAATGGTGTTAACCAGCACCAGGGCAGT
GAGCTCATCAATGGCTCCTTGGGGGATGACGTCTTTGATGCGGCCTTCAGTCTTATTAGCTACCCAGTTGTTGATGGT
CACTCTGGATTGCTCCGGATTCTCCTTGAAGTCCAGGGGCTGAAGCTTGGCTCCATAGACAATCTCACTAACGTCTTG
ATAGCTCTCATTGAAGGTAAGGGATTTGTCTCCAAAAAGGCGGTTGGCTGACACCAAGTTAGAGGACTTGTTGGCTTT
TCGATAGAGTCGGCAGTTCAGTTTGGCAAAGAAGAAGTGGATCTGGTCGGATGTCTTCTCGGAGATGGTATCAAATTT
AAAAACCTCCATCAGCTGCTTGAGGGTGTTATTACAAGCACCCAGCTTGGTCATAGCAAACGCCGTGGAGATGCTCAA
GGGTGACAGGAAAATGTTGTCGTTGTCTTGGAGTCTGCCAGGTGCTGATAGAAGTTAGTGGCAAATCGAGAATT
GGCCTTGGACAGTTCCCAGACCCGCCGGTTGGTGGCTTCCGGAACCTTCTGCTCTAGGACATCCTCCTCCGTGGCCTT
CTTCGCAGGGGAGCGGTAAATGCACATGGGGTTCACGGGATGTCTCGGGGCTTCGCTATGCAGATGTCGTCCACAGG
GTTTCCATGACAGACAGCACAGCCCAAGGCACCAATGAGTAGCAGAGAGGAGACAAAGCTTCCTCTCCTCCAGCAAC
CGCACTTCCTATTCCCGGGGAATACATGGTGGACGCTTCTGCAGAGAAGCCGTGGAGACAGTGCTGAGCAATCCCTCC
G

도면30i

SEQ ID NO: 9

AAVALLPAVLLALLAP

SEQ ID NO: 10

AALLPVLLAAP

SEQ ID NO: 11 HIV Tat 펩티드

GRKKRRQRRRPPQ

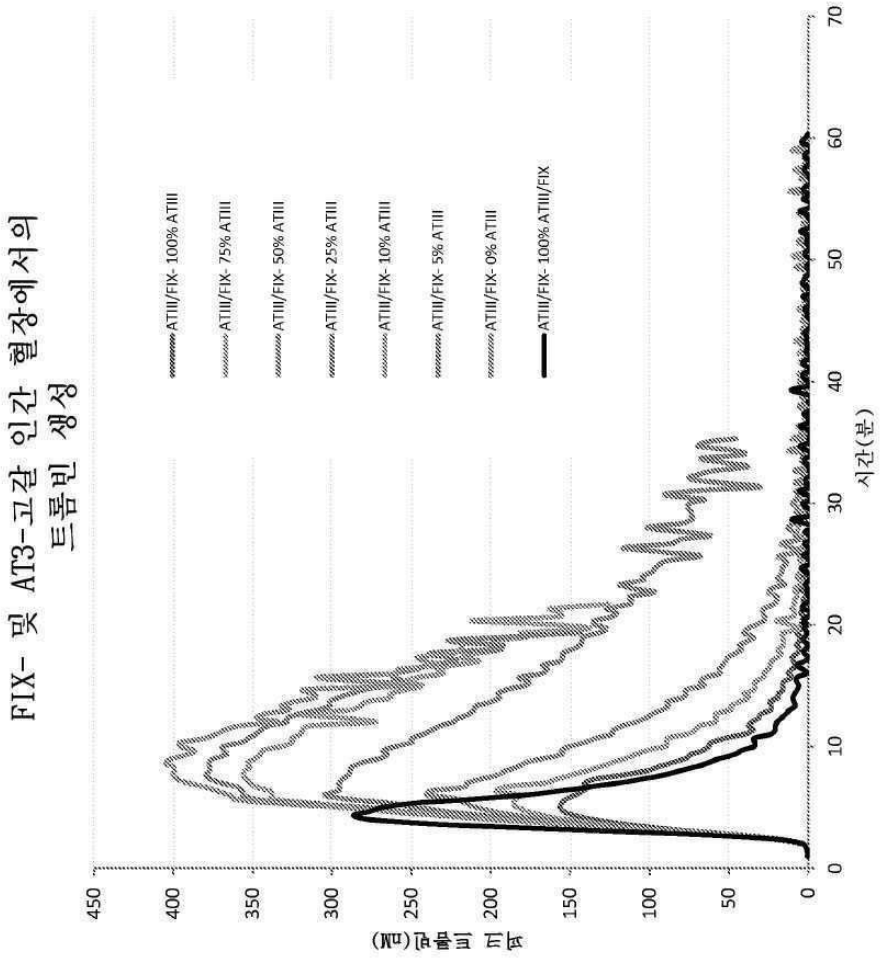
SEQ ID NO: 12 드로소펠라 안테나페디아 펩티드

RQIKIWFQNRRMKWKK

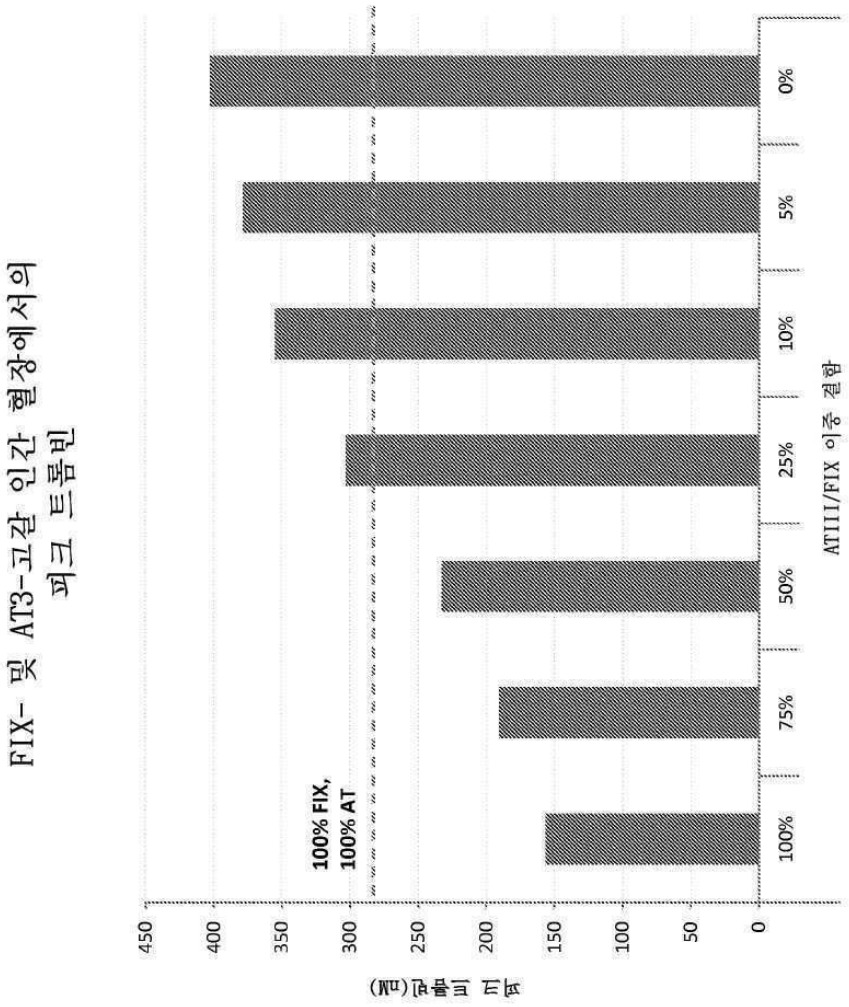
펩티드-기반의 절단가능한 연결기

NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-

도면31a


FIX- 및 AT3-고갈 인간 혈장에서의
트롬빈 생성
ATIII/FIX- 100% ATIII
ATIII/FIX- 75% ATIII
ATIII/FIX- 50% ATIII
ATIII/FIX- 25% ATIII
ATIII/FIX- 10% ATIII
ATIII/FIX- 5% ATIII
ATIII/FIX- 0% ATIII
ATIII/FIX- 100% ATIII/FIX
트롬빈 농도(nM)
시간(분)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
0
10
20
30
40
50
60
70

도면31b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> SERPINC1 IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 121301-00220

<150> US 61/638,952

<151> 2012-04-26

<150> US 61/669,249

<151> 2012-07-09

<150> US 61/734,573

<151> 2012-12-07

<150> US 13/837,129

<151> 2013-03-15

<160> 1630

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 1599

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

tctgccccac cctgtcctct ggaacctctg cgagatttag aggaaagaac cagttttcag 60

gcggattgcc tcagatcaca ctatctccac ttgcccagcc ctgtggaaga ttagcggcca 120

tgtattccaa tgtgatagga actgtaacct ctggaaaaag gaaggtttat cttttgtcct 180

tgctgctcat tggcttctgg gactgcgtga cctgtcacgg gagccctgtg gacatctgca 240

cagccaagcc gcgggacatt cccatgaatc ccatgtgcat ttaccgctcc ccggagaaga 300

aggcaactga ggatgagggc tcagaacaga agatcccgga ggccaccaac cggcgtgtct 360

gggaactgtc caaggccaat tcccgctttg ctaccacttt ctatcagcac ctggcagatt 420

ccaagaatga caatgataac attttcctgt cacccctgag tatctccacg gcttttgcta 480

tgaccaagct gggtgcctgt aatgacaccc tccagcaact gatggaggta tttaagtttg 540

acaccatatc tgagaaaaca tctgatcaga tccacttctt ctttgccaaa ctgaactgcc 600

gactctatcg aaaagccaac aaatcctcca agttagtatc agccaatcgc ctttttggag 660

acaaatccct taccttcaat gagacctacc aggacatcag tgagttggta tatggagcca 720

agctccagcc cctggacttc aaggaaaatg cagagcaatc cagagcggcc atcaacaaat 780

gggtgtccaa taagaccgaa ggccgaatca ccgatgtcat tccctcggaa gccatcaatg 840

agctcactgt tctggtgctg gttaacacca tttacttcaa gggcctgtgg aagtcaaagt 900

tcagccctga gaacacaagg aaggaactgt tctacaaggc tgatggagag tcgtgttcag 960

catctatgat gtaccaggaa ggcaagttcc gttatcggcg cgtggctgaa ggcacccagg 1020

tgcttgagtt gcccttcaaa ggtgatgaca tcaccatggt cctcatcttg cccaagcctg 1080

agaagagcct ggccaaggta gagaaggaac tcaccccaga ggtgctgcaa gagtggctgg 1140

atgaattgga ggagatgatg ctggtggtcc acatgccccg cttccgcatt gaggacggct 1200

tcagtttgaa ggagcagctg caagacatgg gccttgtcga tctgttcagc cctgaaaagt 1260

ccaaactccc aggtattgtt gcagaaggcc gagatgacct ctatgtctca gatgcattcc 1320

ataaggcatt tcttgaggta aatgaagaag gcagtgaagc agctgcaagt accgctgttg 1380

tgattgctgg ccgttcgcta aaccccaaca gggtgacttt caaggccaac aggcctttcc 1440

tggtttttat aagagaagtt cctctgaaca ctattatctt catgggcaga gtagccaacc 1500

cttgtgttaa gtaaaatgtt cttattcttt gcacctcttc ctatttttgg tttgtgaaca 1560

gaagtaaaaa taaatacaaa ctacttccat ctcacatta 1599

<210> 2

<211> 1545

<212> DNA

<213> Macaca mulatta

<400> 2

ggcacgagga ccatctccac ttgcccagcc ctgtggaaga ttagcgacca tgtattccaa 60

tgtgatagga accgtagcct ctggaaaaag gaaggtttat cttctgtcct tgctgctcat 120

tggcctctgg gactgtatga cctgtcacgg gagccctgtg gacatctgca cagccaagcc 180

gcgggacatt cccatgaatc ccatgtgcat ttaccgctcc ccggagaaga aggcaactga 240

ggatgagggc tcagaacaga agatccccga ggccaccaac cggcgcgtct gggaactgtc 300

caaggccaat tcccgctttg ctaccacttt ctatcagcac ctggcagatt ccaagaacga 360

caaggataac attttcctgt cacccctgag tgtctccacg gcttttgcta tgaccaagct 420

gggtgcctgt aatgacaccc tcaagcaact gatggaggta tttaagtttg acaccatatc 480

tgagaaaaca tctgatcaga tccacttctt ctttgccaaa ctgaactgcc gactctatcg 540

aaaagccaac aaatcctcca agttagtatc agccaatcgc ctttttggag acaaatccct 600

taccttcaat gagacctacc aggacatcag tgagttggta tacggagcca agctccagcc 660

cctggacttc aaggaaaatg cagagcaatc cagagcggcc atcaacaaat gggtgtccaa 720

taagaccgaa ggccgaatca ccgatgtcat tcccccggaa gccatcaacg agctcactgt 780

tctggtgctg gttaacacca tttacttcaa gggcctgtgg aagtcaaagt ttagccctga 840

gaacacaagg atggaaccgt tctacaaggc tgatggagag tcgtgttcag cgtctatgat 900

gtaccaggaa ggcaagttct gttatcggcg cgtggctgaa ggcacccagg tgcttgagtt 960

gcccttcaag ggtgatgaca tcaccatggt gctcatcctg cccaagcctg agaagagcct 1020

gaccaaggtg gagcaggaac tcaccccaga ggtgctgcag gagtggctgg atgagttgga 1080

ggagatgatg ctggtggttc acatgccccg cttccgcatt gaggacggct tcagtttgaa 1140

ggagcagctg caagacatgg gccttgtcga tctgttcagc cctgaaaagt ccaaactccc 1200

aggtattgtt gcagaaggcc gggatgacct ctatgtctcc gatgcattcc ataaggcatt 1260

tcttgaggta aatgaagaag gcagtgaagc agctgcaagt accgccattg ggattgctgg 1320

ccgttcgcta aaccccaaca gggtgacctt caaggccaac aggcctttcc tggtttttat 1380

aagagaagtt cctctgaaca ctattatctt catgggcaga gtagccaacc cttgtgtgag 1440

ctaaactgtt cttattcttt gtacctcttc ctattttggt ttgtgaatag aagtaaaaat 1500

aaatacaact actcccatct tacattaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1545

<210> 3

<211> 2171

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 3

ataggtaatt ttagaaatag atctgatttg tatctgagac attttagtga agtggtgaga 60

tataagacat aatcagaaga catatctacc tgaagacttt aaggggagag ctccctcccc 120

cacctggcct ctggacctct cagatttagg ggaaagaacc agttttcgga gtgatcgtct 180

cagtcagcac catctctgta ggagcatcgg ccatgtattc ccctggggca ggaagtgggg 240

ctgctggtga gaggaagctt tgtctcctct ctctgctcct catcggtgcc ttgggctgtg 300

ctatctgtca cggaaaccct gtggacgaca tctgcatagc gaagccccga gacatccccg 360

tgaatccctt gtgcatttac cgctcccctg ggaagaaggc caccgaggag gatggctcag 420

agcagaaggt tccagaagcc accaaccggc gggtctggga actgtccaag gccaattcgc 480

gatttgccac taacttctac cagcacctgg cagactccaa gaatgacaac gacaacattt 540

tcctgtcacc cttgagcatc tccactgctt ttgctatgac caagctgggt gcctgtaacg 600

acactctcaa gcagctgatg gaggttttta aatttgatac catctccgag aagacatccg 660

accagatcca cttcttcttt gccaaactga actgccgact ctatcgaaaa gccaacaagt 720

cctctgactt ggtatcagcc aaccgccttt ttggagacaa atccctcacc ttcaacgaga 780

gctatcaaga tgttagtgag gttgtctatg gagccaagct ccagcccctg gacttcaagg 840

agaatccgga gcaatccaga gtgaccatca acaactgggt agctaataag actgaaggcc 900

gcatcaaaga tgtcatccca cagggcgcca ttaacgagct cactgccctg gttctggtta 960

acaccattta cttcaagggc ctgtggaagt caaagttcag ccctgagaac acaaggaagg 1020

aaccgttcta taaggtcgat gggcagtcat gcccagtgcc tatgatgtac caggaaggca 1080

aattcaaata ccggcgcgtg gcagagggca cccaggtgct agagctgccc ttcaaggggg 1140

atgacatcac catggtgctc atcctgccca agcctgagaa gagcctggcc aaggtggagc 1200

aggagctcac cccagagctg ctgcaggagt ggctggatga gctgtcagag actatgcttg 1260

tggtccacat gccccgcttc cgcaccgagg atggcttcag tctgaaggag cagctgcaag 1320

acatgggcct cattgatctc ttcagccctg aaaagtccca actcccaggg atcgttgctg 1380

gaggcaggga cgacctctat gtctccgacg cattccacaa agcatttctt gaggtaaatg 1440

aggaaggcag tgaagcagca gcgagtactt ctgtcgtgat tactggccgg tcactgaacc 1500

ccaatagggt gaccttcaag gccaacaggc ccttcctggt tcttataagg gaagttgcac 1560

tgaacactat tatattcatg gggagagtgg ctaatccttg tgtgaactaa aatattctta 1620

atctttgcac cttttcctac tttggtgttt gtgaatagaa gtaaaaataa atacgactgc 1680

cacctcacga gaatggactt ttccacttga agacgagaga ctggagtaca gatgctacac 1740

cacttttggg caagtgaagg gggagcagcc agccacggtg gcacaaacct atatcctggt 1800

gcttttgaag gtagaagcag ggcggtcagg agttaaggcc agttgaggct gggctgcaga 1860

gtgaaagacc atgtctcaag atggtctttc tcctccccaa agtagaaaag aaaaccataa 1920

aaacaagagg taaatatatt actatttcat cttagaggat agcaggcatc ttgaaagggt 1980

agagggacct taaattctca ttattgcccc catactacaa actaaaaaac aaacccgaat 2040

caatctccca taaagacaga gattcaaata agagtattaa acgttttatt tctcaaacca 2100

ctcacatgca taatgttctt atacacagtg tcaaaataaa gagaaatgca tttttataca 2160

aaaaaaaaaa a 2171

<210> 4

<211> 1561

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 4

cggagggatt gctcagcact gtctccacgg cttctctgca gaagcgtcca ccatgtattc 60

cccgggaata ggaagtgcgg ttgctggaga gaggaagctt tgtctcctct ctctgctact 120

cattggtgcc ttgggctgtg ctgtctgtca tggaaaccct gtggacgaca tctgcatagc 180

gaagccccga gacatccccg tgaaccccat gtgcatttac cgctcccctg cgaagaaggc 240

cacggaggag gatgtcctag agcagaaggt tccggaagcc accaaccggc gggtctggga 300

actgtccaag gccaattctc gatttgccac taacttctat cagcacctgg cagactccaa 360

gaacgacaac gacaacattt tcctgtcacc cttgagcatc tccacggcgt ttgctatgac 420

caagctgggt gcttgtaata acaccctcaa gcagctgatg gaggttttta aatttgatac 480

catctccgag aagacatccg accagatcca cttcttcttt gccaaactga actgccgact 540

ctatcgaaaa gccaacaagt cctctaactt ggtgtcagcc aaccgccttt ttggagacaa 600

atcccttacc ttcaatgaga gctatcaaga cgttagtgag attgtctatg gagccaagct 660

tcagcccctg gacttcaagg agaatccgga gcaatccaga gtgaccatca acaactgggt 720

agctaataag actgaaggcc gcatcaaaga cgtcatcccc caaggagcca ttgatgagct 780

cactgccctg gtgctggtta acaccattta cttcaagggc ctgtggaagt caaagttcag 840

ccctgagaac acaaggaagg aaccattcca caaagttgat gggcagtcat gcctggtgcc 900

catgatgtac caggaaggca aattcaaata caggcgtgtg ggagagggta cccaggtgct 960

agagatgccc ttcaaggggg acgacatcac catggtgctc atcctgccca agcctgagaa 1020

gagcctggct aaggtggagc aggaactcac cccggagctg ctgcaggagt ggctggatga 1080

gctgtcggag gtcatgcttg tggtccacgt gccccgcttc cgcatcgagg acagcttcag 1140

tctgaaggag cagctgcaag acatgggcct tgttgatctc ttcagccctg agaagtccca 1200

actcccaggg atcattgctg aaggcaggga cgacctcttt gtctccgatg cattccacaa 1260

agcgtttctt gaggtaaatg aggaaggcag tgaagcagca gcgagtactt ctgtcgtgat 1320

tactggccgg tcactgaacc ccagtagggt gaccttcaag gccaacaggc ccttcctggt 1380

tcttataagg gaagtcgcac tgaacactat tatattcatg gggagagtgt ctaatccttg 1440

tgtgaactaa aatattctta atctttgcac cttttcctat ctcggtgttt gttaatggaa 1500

gtaaaaataa atatgactgc cacctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

a 1561

<210> 5

<211> 1599

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

taatgtgaga tggaagtagt ttgtatttat ttttacttct gttcacaaac caaaaatagg 60

aagaggtgca aagaataaga acattttact taacacaagg gttggctact ctgcccatga 120

agataatagt gttcagagga acttctctta taaaaaccag gaaaggcctg ttggccttga 180

aagtcaccct gttggggttt agcgaacggc cagcaatcac aacagcggta cttgcagctg 240

cttcactgcc ttcttcattt acctcaagaa atgccttatg gaatgcatct gagacataga 300

ggtcatctcg gccttctgca acaatacctg ggagtttgga cttttcaggg ctgaacagat 360

cgacaaggcc catgtcttgc agctgctcct tcaaactgaa gccgtcctca atgcggaagc 420

ggggcatgtg gaccaccagc atcatctcct ccaattcatc cagccactct tgcagcacct 480

ctggggtgag ttccttctct accttggcca ggctcttctc aggcttgggc aagatgagga 540

ccatggtgat gtcatcacct ttgaagggca actcaagcac ctgggtgcct tcagccacgc 600

gccgataacg gaacttgcct tcctggtaca tcatagatgc tgaacacgac tctccatcag 660

ccttgtagaa cagttccttc cttgtgttct cagggctgaa ctttgacttc cacaggccct 720

tgaagtaaat ggtgttaacc agcaccagaa cagtgagctc attgatggct tccgagggaa 780

tgacatcggt gattcggcct tcggtcttat tggacaccca tttgttgatg gccgctctgg 840

attgctctgc attttccttg aagtccaggg gctggagctt ggctccatat accaactcac 900

tgatgtcctg gtaggtctca ttgaaggtaa gggatttgtc tccaaaaagg cgattggctg 960

atactaactt ggaggatttg ttggcttttc gatagagtcg gcagttcagt ttggcaaaga 1020

agaagtggat ctgatcagat gttttctcag atatggtgtc aaacttaaat acctccatca 1080

gttgctggag ggtgtcatta caggcaccca gcttggtcat agcaaaagcc gtggagatac 1140

tcaggggtga caggaaaatg ttatcattgt cattcttgga atctgccagg tgctgataga 1200

aagtggtagc aaagcgggaa ttggccttgg acagttccca gacacgccgg ttggtggcct 1260

ccgggatctt ctgttctgag ccctcatcct cagttgcctt cttctccggg gagcggtaaa 1320

tgcacatggg attcatggga atgtcccgcg gcttggctgt gcagatgtcc acagggctcc 1380

cgtgacaggt cacgcagtcc cagaagccaa tgagcagcaa ggacaaaaga taaaccttcc 1440

tttttccaga ggttacagtt cctatcacat tggaatacat ggccgctaat cttccacagg 1500

gctgggcaag tggagatagt gtgatctgag gcaatccgcc tgaaaactgg ttctttcctc 1560

taaatctcgc agaggttcca gaggacaggg tggggcaga 1599

<210> 6

<211> 1545

<212> DNA

<213> Macaca mulatta

<400> 6

ttttttttt ttttttttta atgtaagatg ggagtagttg tatttatttt tacttctatt 60

cacaaaccaa aataggaaga ggtacaaaga ataagaacag tttagctcac acaagggttg 120

gctactctgc ccatgaagat aatagtgttc agaggaactt ctcttataaa aaccaggaaa 180

ggcctgttgg ccttgaaggt caccctgttg gggtttagcg aacggccagc aatcccaatg 240

gcggtacttg cagctgcttc actgccttct tcatttacct caagaaatgc cttatggaat 300

gcatcggaga catagaggtc atcccggcct tctgcaacaa tacctgggag tttggacttt 360

tcagggctga acagatcgac aaggcccatg tcttgcagct gctccttcaa actgaagccg 420

tcctcaatgc ggaagcgggg catgtgaacc accagcatca tctcctccaa ctcatccagc 480

cactcctgca gcacctctgg ggtgagttcc tgctccacct tggtcaggct cttctcaggc 540

ttgggcagga tgagcaccat ggtgatgtca tcacccttga agggcaactc aagcacctgg 600

gtgccttcag ccacgcgccg ataacagaac ttgccttcct ggtacatcat agacgctgaa 660

cacgactctc catcagcctt gtagaacggt tccatccttg tgttctcagg gctaaacttt 720

gacttccaca ggcccttgaa gtaaatggtg ttaaccagca ccagaacagt gagctcgttg 780

atggcttccg ggggaatgac atcggtgatt cggccttcgg tcttattgga cacccatttg 840

ttgatggccg ctctggattg ctctgcattt tccttgaagt ccaggggctg gagcttggct 900

ccgtatacca actcactgat gtcctggtag gtctcattga aggtaaggga tttgtctcca 960

aaaaggcgat tggctgatac taacttggag gatttgttgg cttttcgata gagtcggcag 1020

ttcagtttgg caaagaagaa gtggatctga tcagatgttt tctcagatat ggtgtcaaac 1080

ttaaatacct ccatcagttg cttgagggtg tcattacagg cacccagctt ggtcatagca 1140

aaagccgtgg agacactcag gggtgacagg aaaatgttat ccttgtcgtt cttggaatct 1200

gccaggtgct gatagaaagt ggtagcaaag cgggaattgg ccttggacag ttcccagacg 1260

cgccggttgg tggcctcggg gatcttctgt tctgagccct catcctcagt tgccttcttc 1320

tccggggagc ggtaaatgca catgggattc atgggaatgt cccgcggctt ggctgtgcag 1380

atgtccacag ggctcccgtg acaggtcata cagtcccaga ggccaatgag cagcaaggac 1440

agaagataaa ccttcctttt tccagaggct acggttccta tcacattgga atacatggtc 1500

gctaatcttc cacagggctg ggcaagtgga gatggtcctc gtgcc 1545

<210> 7

<211> 2171

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 7

ttttttttt ttgtataaaa atgcatttct ctttattttg acactgtgta taagaacatt 60

atgcatgtga gtggtttgag aaataaaacg tttaatactc ttatttgaat ctctgtcttt 120

atgggagatt gattcgggtt tgtttttag tttgtagtat gggggcaata atgagaattt 180

aaggtccctc tacccttca agatgcctgc tatcctctaa gatgaaatag taatatattt 240

acctcttgtt tttatggttt tcttttctac tttggggagg agaaagacca tcttgagaca 300

tggtctttca ctctgcagcc cagcctcaac tggccttaac tcctgaccgc cctgcttcta 360

ccttcaaaag caccaggata taggtttgtg ccaccgtggc tggctgctcc cccttcactt 420

gcccaaaagt ggtgtagcat ctgtactcca gtctctcgtc ttcaagtgga aaagtccatt 480

ctcgtgaggt ggcagtcgta tttatttta cttctattca caaacaccaa agtaggaaaa 540

ggtgcaaaga ttaagaatat tttagttcac acaaggatta gccactctcc ccatgaatat 600

aatagtgttc agtgcaactt cccttataag aaccaggaag ggcctgttgg ccttgaaggt 660

caccctattg gggttcagtg accggccagt aatcacgaca gaagtactcg ctgctgcttc 720

actgccttcc tcatttacct caagaaatgc tttgtggaat gcgtcggaga catagaggtc 780

gtccctgcct ccagcaacga tccctgggag ttgggacttt tcagggctga agagatcaat 840

gaggcccatg tcttgcagct gctccttcag actgaagcca tcctcggtgc ggaagcgggg 900

catgtggacc acaagcatag tctctgacag ctcatccagc cactcctgca gcagctctgg 960

ggtgagctcc tgctccacct tggccaggct cttctcaggc ttgggcagga tgagcaccat 1020

ggtgatgtca tccccccttga agggcagctc tagcacctgg gtgccctctg ccacgcgccg 1080

gtatttgaat ttgccttcct ggtacatcat aggcactggg catgactgcc catcgacctt 1140

atagaacggt tccttccttg tgttctcagg gctgaacttt gacttccaca ggcccttgaa 1200

gtaaatggtg ttaaccagaa ccagggcagt gagctcgtta atggcgccct gtgggatgac 1260

atctttgatg cggccttcag tcttattagc tacccagttg ttgatggtca ctctggattg 1320

ctccggattc tccttgaagt ccaggggctg gagcttggct ccatagacaa cctcactaac 1380

atcttgatag ctctcgttga aggtgaggga tttgtctcca aaaaggcggt tggctgatac 1440

caagtcagag gacttgttgg cttttcgata gagtcggcag ttcagtttgg caaagaagaa 1500

gtggatctgg tcggatgtct tctcggagat ggtatcaaat ttaaaaacct ccatcagctg 1560

cttgagagtg tcgttacagg cacccagctt ggtcatagca aaagcagtgg agatgctcaa 1620

gggtgacagg aaaatgttgt cgttgtcatt cttggagtct gccaggtgct ggtagaagtt 1680

agtggcaaat cgcgaattgg ccttggacag ttcccagacc cgccggttgg tggcttctgg 1740

aaccttctgc tctgagccat cctcctcggt ggccttcttc ccaggggagc ggtaaatgca 1800

caagggattc acggggatgt ctcggggctt cgctatgcag atgtcgtcca cagggtttcc 1860

gtgacagata gcacagccca aggcaccgat gaggagcaga gagaggagac aaagcttcct 1920

ctcaccagca gccccacttc ctgccccagg ggaatacatg gccgatgctc ctacagagat 1980

ggtgctgact gagacgatca ctccgaaaac tggttctttc ccctaaatct gagaggtcca 2040

gaggccaggt gggggaggga gctctcccct taaagtcttc aggtagatat gtcttctgat 2100

tatgtcttat atctcaccac ttcactaaaa tgtctcagat acaaatcaga tctatttcta 2160

aaattaccta t 2171

<210> 8

<211> 1561

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 8

ttttttttt ttttttttt ttttttttt tttttgaggt ggcagtcata tttatttta 60

cttccattaa caaacaccga gataggaaaa ggtgcaaaga ttaagaatat tttagttcac 120

acaaggatta gacactctcc ccatgaatat aatagtgttc agtgcgactt cccttataag 180

aaccaggaag ggcctgttgg ccttgaaggt caccctactg gggttcagtg accggccagt 240

aatcacgaca gaagtactcg ctgctgcttc actgccttcc tcatttacct caagaaacgc 300

tttgtggaat gcatcggaga caaagaggtc gtccctgcct tcagcaatga tccctgggag 360

ttgggacttc tcagggctga agagatcaac aaggcccatg tcttgcagct gctccttcag 420

actgaagctg tcctcgatgc ggaagcgggg cacgtggacc acaagcatga cctccgacag 480

ctcatccagc cactcctgca gcagctccgg ggtgagttcc tgctccacct tagccaggct 540

cttctcaggc ttgggcagga tgagcaccat ggtgatgtcg tccccccttga agggcatctc 600

tagcacctgg gtaccctctc ccacacgcct gtatttgaat ttgccttcct ggtacatcat 660

gggcaccagg catgactgcc catcaacttt gtggaatggt tccttccttg tgttctcagg 720

gctgaacttt gacttccaca ggcccttgaa gtaaatggtg ttaaccagca ccagggcagt 780

gagctcatca atggctcctt gggggatgac gtctttgatg cggccttcag tcttattagc 840

tacccagttg ttgatggtca ctctggattg ctccggattc tccttgaagt ccaggggctg 900

aagcttggct ccatagacaa tctcactaac gtcttgatag ctctcattga aggtaaggga 960

tttgtctcca aaaaggcggt tggctgacac caagttagag gacttgttgg cttttcgata 1020

gagtcggcag ttcagtttgg caaagaagaa gtggatctgg tcggatgtct tctcggagat 1080

ggtatcaaat ttaaaaacct ccatcagctg cttgagggtg ttattacaag cacccagctt 1140

ggtcatagca aacgccgtgg agatgctcaa gggtgacagg aaaatgttgt cgttgtcgtt 1200

cttggagtct gccaggtgct gatagaagtt agtggcaaat cgagaattgg ccttggacag 1260

ttcccagacc cgccggttgg tggcttccgg aaccttctgc tctaggacat cctcctccgt 1320

ggccttcttc gcaggggagc ggtaaatgca catggggttc acggggatgt ctcggggctt 1380

cgctatgcag atgtcgtcca cagggtttcc atgacagaca gcacagccca aggcaccaat 1440

gagtagcaga gagaggagac aaagcttcct ctctccagca accgcacttc ctattcccgg 1500

ggaatacatg gtggacgctt ctgcagagaa gccgtggaga cagtgctgag caatccctcc 1560

g 1561

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Exemplary

hydrophobic membrane translocation peptide

<400> 9

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro

1 5 10 15

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: RFGF

analogue peptide

<400> 10

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 11

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 12

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 13

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 14

ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 15

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

cccuguggac aucugcaca 19

<210> 16

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

cuaccacuuu cuaucagca 19

<210> 17

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

cuaucgaaaa gccaacaaa 19

<210> 18

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

ggacuucaag gaaaaugca 19

<210> 19

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

guuaacacca uuuacuuca 19

<210> 20

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

ccugguuuuu auaagagaa 19

<210> 21

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 21

gacauuccca ugaauccca 19

<210> 22

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 22

caccuggcag auuccaaga 19

<210> 23

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 23

cgaaaagcca acaaauccu 19

<210> 24

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 24

gaaaaugcag agcaaucca 19

<210> 25

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

ggccugugga agucaaagu 19

<210> 26

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

gaaguuccuc ugaacacua 19

<210> 27

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

ccaugaaucc caugugcau 19

<210> 28

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

caacugaugg agguauuua 19

<210> 29

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 29

ccaaguuagu aucagccaa 19

<210> 30

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 30

cggccaucaa caaaugggu 19

<210> 31

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 31

gaggacggcu ucaguuuga 19

<210> 32

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 32

ccucugaaca cuauuaucu 19

<210> 33

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 33

caugaauccc augugcauu 19

<210> 34

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 34

gauggaggua uuuaaguuu 19

<210> 35

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 35

guaucagcca aucgccuuu 19

<210> 36

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 36

ggguguccaa uaagaccga 19

<210> 37

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 37

cagcccugaa aaguccaaa 19

<210> 38

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

cccaugugca uuuaccgcu 19

<210> 39

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

guauuuaagu uugacacca 19

<210> 40

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

gacaaauccc uuaccuuca 19

<210> 41

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

cuguucuggu gcugguuaa 19

<210> 42

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 42

ccaaacuccc agguauugu 19

<210> 43

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 43

cccgcuuugc uaccacuuu 19

<210> 44

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 44

cuuaccuuca augagaccu 19

<210> 45

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 45

cuggugcugg uuaacacca 19

<210> 46

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 46

caaacuccca gguauuguu 19

<210> 47

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 47

gcuuugcuac cacuuucua 19

<210> 48

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 48

ccuaccagga caucaguga 19

<210> 49

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 49

ggugcugguu aacaccauu 19

<210> 50

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

gccguucgcu aaaccccaa 19

<210> 51

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

ggacaucagu gaguuggua 19

<210> 52

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

gugcugguua acaccauuu 19

<210> 53

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

gccuuuccug guuuuuaua 19

<210> 54

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

cuuuugcuau gaccaagcu 19

<210> 55

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

uguaccagga aggcaaguu 19

<210> 56

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

acuauuaucu ucaugggca 19

<210> 57

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

ucaugggcag aguagccaa 19

<210> 58

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

ccauuuacuu caagggccu 19

<210> 59

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

uacuucaagg gccugugga 19

<210> 60

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

acuucaaggg ccuguggaa 19

<210> 61

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

cgacucuauc gaaaagcca 19

<210> 62

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 62

aacugccgac ucuaucgaa 19

<210> 63

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 63

acugccgacu cuaucgaaa 19

<210> 64

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 64

gacucuaucg aaaagccaa 19

<210> 65

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 65

ucuucuuugc caaacugaa 19

<210> 66

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 66

ugccaaacug aacugccga 19

<210> 67

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 67

ccaaacugaa cugccgacu 19

<210> 68

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 68

acugaacugc cgacucuau 19

<210> 69

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 69

gaacugccga cucuaucga 19

<210> 70

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 70

cugccgacuc uaucgaaaa 19

<210> 71

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

cugguuaaca ccauuuacu 19

<210> 72

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

ugugcagaug uccacaggg 19

<210> 73

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

ugcugauaga aagugguag 19

<210> 74

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

uuuguuggcu uuucgauag 19

<210> 75

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

ugcauuuucc uugaagucc 19

<210> 76

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

ugaaguaaau gguguuaac 19

<210> 77

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

uucucuuaua aaaaccagg 19

<210> 78

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

ugggauucau gggaauguc 19

<210> 79

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

ucuuggaauc ugccaggug 19

<210> 80

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

aggauuuguu ggcuuuucg 19

<210> 81

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

uggauugcuc ugcauuuuc 19

<210> 82

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

acuuugacuu ccacaggcc 19

<210> 83

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

uaguguucag aggaacuuc 19

<210> 84

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

augcacaugg gauucaugg 19

<210> 85

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

uaaauaccuc caucaguug 19

<210> 86

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

uuggcugaua cuaacuugg 19

<210> 87

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

acccauuugu ugauggccg 19

<210> 88

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

ucaaacugaa gccguccuc 19

<210> 89

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

agauaauagu guucagagg 19

<210> 90

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

aaugcacaug ggauucaug 19

<210> 91

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 91

aaacuuaaau accuccauc 19

<210> 92

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 92

aaaggcgauu ggcugauac 19

<210> 93

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 93

ucggucuuau uggacaccc 19

<210> 94

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 94

uuuggacuuu ucagggcug 19

<210> 95

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95

agcgguaaau gcacauggg 19

<210> 96

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

uggugucaaa cuuaaauac 19

<210> 97

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

ugaagguaag ggauuuguc 19

<210> 98

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

uuaaccagca ccagaacag 19

<210> 99

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

acaauaccug ggaguuugg 19

<210> 100

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

aaagugguag caaagcggg 19

<210> 101

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

aggucucauu gaagguaag 19

<210> 102

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

ugguguuaac cagcaccag 19

<210> 103

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

aacaauaccu gggaguuug 19

<210> 104

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 104

uagaaagugg uagcaaagc 19

<210> 105

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 105

ucacugaugu ccugguagg 19

<210> 106

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 106

aaugguguua accagcacc 19

<210> 107

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 107

uuggguuua gcgaacggc 19

<210> 108

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

uaccaacuca cugaugucc 19

<210> 109

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

aaaugguguu aaccagcac 19

<210> 110

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

uauaaaaacc aggaaaggc 19

<210> 111

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

agcuugguca uagcaaaag 19

<210> 112

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 112

aacuugccuu ccugguaca 19

<210> 113

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 113

ugcccaugaa gauaauagu 19

<210> 114

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 114

uuggcuacuc ugcccauga 19

<210> 115

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 115

aggcccuuga aguaaaugg 19

<210> 116

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 116

uccacaggcc cuugaagua 19

<210> 117

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 117

uuccacaggc ccuugaagu 19

<210> 118

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 118

uggcuuuucg auagagucg 19

<210> 119

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 119

uucgauagag ucggcaguu 19

<210> 120

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 120

uuucgauaga gucggcagu 19

<210> 121

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

uuggcuuuuc gauagaguc 19

<210> 122

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

uucaguuugg caaagaaga 19

<210> 123

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

ucggcaguuc aguuuggca 19

<210> 124

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

agucggcagu ucaguuugg 19

<210> 125

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 125

auagagucgg caguucagu 19

<210> 126

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 126

ucgauagagu cggcaguuc 19

<210> 127

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 127

uuuucgauag agucggcag 19

<210> 128

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 128

aguaaauggu guuaaccag 19

<210> 129

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 129

cccuguggac aucugcacat t 21

<210> 130

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 130

cuaccacuuu cuaucagcat t 21

<210> 131

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 131

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 132

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 132

ggacuucaag gaaaaugcat t 21

<210> 133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 133

guuaacacca uuuacuucat t 21

<210> 134

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 134

ccugguuuuu auaagagaat t 21

<210> 135

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 135

gacauuccca ugaaucccat t 21

<210> 136

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 136

caccuggcag auuccaagat t 21

<210> 137

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 137

cgaaaagcca acaaauccut t 21

<210> 138

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 138

gaaaaugcag agcaauccat t 21

<210> 139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 139

ggccugugga agucaaagut t 21

<210> 140

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 140

gaaguuccuc ugaacacuat t 21

<210> 141

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 141

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 142

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 142

caacugaugg agguauuuat t 21

<210> 143

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 143

ccaaguuagu aucagccaat t 21

<210> 144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 144

cggccaucaa caaaugggut t 21

<210> 145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 145

gaggacggcu ucaguuugat t 21

<210> 146

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 146

ccucugaaca cuauuaucut t 21

<210> 147

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 147

caugaauccc augugcauut t 21

<210> 148

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 148

gauggaggua uuuaaguuut t 21

<210> 149

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 149

guaucagcca aucgccuuut t 21

<210> 150

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 150

ggguguccaa uaagaccgat t 21

<210> 151

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 151

cagcccugaa aaguccaaat t 21

<210> 152

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 152

cccaugugca uuuaccgcut t 21

<210> 153

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 153

guauuuaagu uugacaccat t 21

<210> 154

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 154

gacaaauccc uuaccuucat t 21

<210> 155

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 155

cuguucuggu gcugguuaat t 21

<210> 156

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 156

ccaaacuccc agguauugut t 21

<210> 157

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 157

cccgcuuugc uaccacuuut t 21

<210> 158

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 158

cuuaccuuca augagaccut t 21

<210> 159

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 159

cuggugcugg uuaacaccat t 21

<210> 160

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 160

caaacuccca gguauuguut t 21

<210> 161

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 161

gcuuugcuac cacuuucuat t 21

<210> 162

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 162

ccuaccagga caucagugat t 21

<210> 163

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 163

ggugcugguu aacaccauut t 21

<210> 164

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 164

gccguucgcu aaaccccaat t 21

<210> 165

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 165

ggacaucagu gaguugguat t 21

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 166

gugcugguua acaccauuut t 21

<210> 167

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 167

gccuuuccug guuuuuauat t 21

<210> 168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 168

cuuuugcuau gaccaagcut t 21

<210> 169

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 169

uguaccagga aggcaaguut t 21

<210> 170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 170

acuauuaucu ucaugggcat t 21

<210> 171

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 171

ucaugggcag aguagccaat t 21

<210> 172

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 172

ccauuuacuu caagggccut t 21

<210> 173

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 173

uacuucaagg gccuguggat t 21

<210> 174

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 174

acuucaaggg ccuguggaat t 21

<210> 175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 175

cgacucuauc gaaaagccat t 21

<210> 176

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 176

aacugccgac ucuaucgaat t 21

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 177

acugccgacu cuaucgaaat t 21

<210> 178

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 178

gacucuaucg aaaagccaat t 21

<210> 179

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 179

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 180

ugccaaacug aacugccgat t 21

<210> 181

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 181

ccaaacugaa cugccgacut t 21

<210> 182

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 182

acugaacugc cgacucuaut t 21

<210> 183

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 183

gaacugccga cucuaucgat t 21

<210> 184

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 184

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 185

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 185

cugguuaaca ccauuuacut t 21

<210> 186

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 186

ugugcagaug uccacagggt t 21

<210> 187

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 187

ugcugauaga aagugguagt t 21

<210> 188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 188
uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 189
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 189
ugcauuuucc uugaagucct t 21
<210> 190
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 190
ugaaguaaau gguguuaact t 21
<210> 191
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 191

uucucuuaua aaaaccaggt t 21

<210> 192

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 192

ugggauucau gggaauguct t 21

<210> 193

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 193

ucuuggaauc ugccaggugt t 21

<210> 194

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 194

aggauuuguu ggcuuuucgt t 21

<210> 195

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 195

uggauugcuc ugcauuuuct t 21

<210> 196

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 196

acuuugacuu ccacaggcct t 21

<210> 197

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 197

uaguguucag aggaacuuct t 21

<210> 198

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 198

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 199

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 199

uaaauaccuc caucaguugt t 21

<210> 200

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 200

uuggcugaua cuaacuuggt t 21

<210> 201

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 201

acccauuugu ugauggccgt t 21

<210> 202

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 202

ucaaacugaa gccguccuct t 21

<210> 203

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 203

agauaauagu guucagaggt t 21

<210> 204

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 204

aaugcacaug ggauucaugt t 21

<210> 205

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 205

aaacuuaaau accuccauct t 21

<210> 206

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 206

aaaggcgauu ggcugauact t 21

<210> 207

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 207

ucggucuuau uggacaccct t 21

<210> 208

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 208

uuuggacuuu ucagggcugt t 21

<210> 209

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 209

agcgguaaau gcacaugggt t 21

<210> 210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 210

uggugucaaa cuuaaauact t 21

<210> 211

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 211

ugaagguaag ggauuuguct t 21

<210> 212

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 212

uuaaccagca ccagaacagt t 21

<210> 213

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 213

acaauaccug ggaguuuggt t 21

<210> 214

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 214

aaagugguag caaagcgggt t 21

<210> 215

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 215

aggucucauu gaagguaagt t 21

<210> 216

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 216

ugguguuaac cagcaccagt t 21

<210> 217

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 217

aacaauaccu gggaguuugt t 21

<210> 218

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 218

uagaaagugg uagcaaagct t 21

<210> 219

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 219

ucacugaugu ccugguaggt t 21

<210> 220

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 220

aaugguguua accagcacct t 21

<210> 221

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 221
uugggguuua gcgaacggct t 21
<210> 222
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 222
uaccaacuca cugaugucct t 21
<210> 223
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 223
aaaugguguu aaccagcact t 21

<210> 224
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 224

uauaaaaacc aggaaaggct t 21

<210> 225

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 225

agcuugguca uagcaaaagt t 21

<210> 226

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 226

aacuugccuu ccugguacat t 21

<210> 227

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 227

ugcccaugaa gauaauagut t 21

<210> 228

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 228

uuggcuacuc ugcccaugat t 21

<210> 229

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 229

aggcccuuga aguaaauggt t 21

<210> 230

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 230

uccacaggcc cuugaaguat t 21

<210> 231

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 231

uuccacaggc ccuugaagut t 21

<210> 232

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 232

uggcuuuucg auagagucgt t 21

<210> 233

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 233

uucgauagag ucggcaguut t 21

<210> 234

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 234

uuucgauaga gucggcagut t 21

<210> 235

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 235

uuggcuuuuc gauagaguct t 21

<210> 236

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 236

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 237

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 237

ucggcaguuc aguuuggcat t 21

<210> 238

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 238

agucggcagu ucaguuuggt t 21

<210> 239

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 239

auagagucgg caguucagut t 21

<210> 240

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 240

ucgauagagu cggcaguuct t 21

<210> 241

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 241

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 242

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 242

aguaaauggu guuaaccagt t 21

<210> 243

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 243

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 244

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 244

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 245

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 245

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 246

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 246

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 247

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 247

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 248

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 248

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 249

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 249

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 250

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 250

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 251

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 251

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 252

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 252

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 253

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 253

cuaucgaaaa gccaacaaat t 21

<210> 254

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 254
cuaucgaaaa gccaacaaat t 21
<210> 255
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 255
cuaucgaaaa gccaacaaat t 21
<210> 256
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 256
ccaugaaucc caugugcaut t 21
<210> 257
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 257

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 258

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 258

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 259

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 259

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 260

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 260

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 261

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 261

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 262

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 262

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 263

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 263

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 264

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 264

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 265

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 265

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 266

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 266

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 267

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 267

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 268

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 268

ccaugaaucc caugugcaut t 21

<210> 269

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 269

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 270

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 270

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 271

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 271

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 272

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 272

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 273

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 273

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 274

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 274

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 275

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 275

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 276

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 276

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 277

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 277

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 278

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 278

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 279

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 279

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 280

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 280

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 281

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 281

cugccgacuc uaucgaaaat t 21

<210> 282

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 282

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 283

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 283

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 284

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 284

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 285

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 285

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 286

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 286

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 287

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 287

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 288

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 288

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 289

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 289

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 290

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 290

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 291

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 291

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 292

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 292

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 293

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 293

ucuucuuugc caaacugaat t 21

<210> 294

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 295

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

uaguaucagc caaucgccuu u 21

<210> 296

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

cgcuuugcua ccacuuucua u 21

<210> 297

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

cuuugcuacc acuuucuauc a 21

<210> 298

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 298

aucgaaaagc caacaaaucc u 21

<210> 299

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 299

ucccaugaau cccaugugca u 21

<210> 300

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 300

uaaggcauuu cuugagguaa a 21

<210> 301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 301

gcaacugaug gagguauuua a 21

<210> 302

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 302

uuuaaguuug acaccauauc u 21

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 303

ccaugaaucc caugugcauu u 21

<210> 304

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 304

ugcugguuaa caccauuuac u 21

<210> 305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 305

ucuaucgaaa agccaacaaa u 21

<210> 306

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

uucccgcuuu gcuaccacuu u 21

<210> 307

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

gauggaggua uuuaaguuug a 21

<210> 308

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

agacaaaucc cuuaccuuca a 21

<210> 309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

ugcuaccacu uucuaucagc a 21

<210> 310

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

uguauuccaa ugugauagga a 21

<210> 311

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

aacugccgac ucuaucgaaa a 21

<210> 312

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

gccgacucua ucgaaaagcc a 21

<210> 313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

uauuuaaguu ugacaccaua u 21

<210> 314

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

ugggccuugu cgaucuguuc a 21

<210> 315

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

caaaucccuu accuucaaug a 21

<210> 316

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

uccaaacucc cagguauugu u 21

<210> 317

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

gaacugccga cucuaucgaa a 21

<210> 318

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 318

ucaacaaaug gguguccaau a 21

<210> 319

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 319

cacuguucug gugcugguua a 21

<210> 320

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 320

ggacggcuuc aguuugaagg a 21

<210> 321

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 321

cuggacuuca aggaaaaugc a 21

<210> 322

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 322

agguauuuaa guuugacacc a 21

<210> 323

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 323

uuacuucaag ggccugugga a 21

<210> 324

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 324

uuuuuggaga caaaucccuu a 21

<210> 325

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 325

gauugcuggc cguucgcuaa a 21

<210> 326

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 326

ccgacucuau cgaaaagcca a 21

<210> 327

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 327

caccauuuac uucaagggcc u 21

<210> 328

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 328

caagcugggu gccuguaaug a 21

<210> 329

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 329

acacuauuau cuucaugggc a 21

<210> 330

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 330

aggaaaaugc agagcaaucc a 21

<210> 331

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

ucuggugcug guuaacacca u 21

<210> 332

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

agcccugugg acaucugcac a 21

<210> 333

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

cuucuucuuu gccaaacuga a 21

<210> 334

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

ucuccacggc uuuugcuaug a 21

<210> 335

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

gcaccuggca gauuccaaga a 21

<210> 336

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 336

cuucaugggc agaguagcca a 21

<210> 337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 337

cuccaaguua guaucagcca a 21

<210> 338

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 338

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 339

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 340

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 342

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 344

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 345

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 346

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 347

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 347

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 348

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 349

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 349

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 350

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 350

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 351

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 351

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 352

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 353

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 354

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 355

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 356

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 357

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 358

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 359

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 360

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 360

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 361

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 361

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 362

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 362

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 363

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 363

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 364

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 365

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 368

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 369

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 370

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 371

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 372

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 372

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 373

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 373

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 374

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 374

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 375

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 376

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 378

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 381

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 382

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 383

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 384

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 386

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 389

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 390

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 391

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 392

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 396

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 400

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 401

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 402

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 403

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 404

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 404

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 405

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 405

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 406
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 406
gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 407
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 407
gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 408
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 408
gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 409
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 409
gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 410

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 411

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 412

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 413

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 414

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 415

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 416

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 417

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 418

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 419

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 420

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 420

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 421

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 422

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 423

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 424

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 424

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 426

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 426

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 427

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 428

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 428

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 429

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 429

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 430

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 430

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 431

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 432

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 432

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 433

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 434

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 434

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 435

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 436

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 437

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 437

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 438

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 439

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 440

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 441

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 441

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 442

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 442

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 443

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 443

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 444

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 444

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 445

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 445

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 446

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 446

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 449

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 450

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 450

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 451

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 452

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 452

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 454

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 454

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 457

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 458

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 459

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 459

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 460

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 460

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 461

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 461

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 462

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 463

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 464

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 465

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 465

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 466

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 466

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 467

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 467

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 468

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 469

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 470

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 471

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 472

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 473

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 474

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 474

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 475

gguuaacauc auuuacuuca a 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 476

gguuaacaac auuuacuuca a 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 477

gguuaacacu auuuacuuca a 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 478

gguuaacaca auuuacuuca a 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 479

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 480

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 481

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 482

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 483

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 483

uuaacaccau uuacuucaa 19

<210> 484

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 484

uuaacaccau uuacuucaa 19

<210> 485

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 485

uuaacaccau uuacuucaa 19

<210> 486

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 486

uuaacaccau uuacuucaa 19

<210> 487

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 487

aacaccauuu acuucaa 17

<210> 488

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 488

aacaccauuu acuucaa 17

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 489

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 490

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 491

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 492

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 493

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 494

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 495

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 496

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 496

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 497

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 498

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 499

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 500

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 501

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 502

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 503

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 504

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 505

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 506

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 507

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 508
ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 509
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 509
ggutaacacc atutacutca a 21
<210> 510
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 510
ggutaacacc atutacutca a 21
<210> 511
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 511

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 512

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 513

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 514

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 515

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 516

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 516

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 517

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 518

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 519

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 519

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 520

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 520

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 521

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 521

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 522

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 522

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 523

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 523

uuuguuggcu uuucgauagt t 21

<210> 524

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 524

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 525

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 525

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 526

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 527

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 528

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 529

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 530

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 531

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 531

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 532

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 532

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 533

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 534

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 535

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 536

augcacaugg gauucauggt t 21

<210> 537

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 537

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 538

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 538

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 539

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 539

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 540

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 540

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 541
uuuucgauag agucggcagt t 21
<210> 542
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 542
uuuucgauag agucggcagt t 21
<210> 543
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 543
uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 544
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 544

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 545

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 546

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 547

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 548

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 549

uuuucgauag agucggcagt t 21

<210> 550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 550

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 551

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 551

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 552

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 552

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 553

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 553

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 554

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 555

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 555

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 556

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 556

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 557

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 557

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 558

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 558

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 559

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 560

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 561

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 561

uucaguuugg caaagaagat t 21

<210> 562

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 562

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 563

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 563

aaaggcgauu ggcugauacu aac 23

<210> 564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 564

auagaaagug guagcaaagc ggg 23

<210> 565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 565

ugauagaaag ugguagcaaa gcg 23

<210> 566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 566

aggauuuguu ggcuuuucga uag 23

<210> 567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 567

augcacaugg gauucauggg aau 23

<210> 568

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 568

uuuaccucaa gaaaugccuu aug 23

<210> 569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 569

uuaaauaccu ccaucaguug cug 23

<210> 570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 570

agauauggug ucaaacuuaa aua 23

<210> 571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 571

aaaugcacau gggauucaug gga 23

<210> 572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 572

aguaaauggu guuaaccagc acc 23

<210> 573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 573

auuuguuggc uuuucgauag agu 23

<210> 574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 574

aaagugguag caaagcggga auu 23

<210> 575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 575

ucaaacuuaa auaccuccau cag 23

<210> 576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 576

uugaagguaa gggauuuguc ucc 23

<210> 577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 577

ugcugauaga aagugguagc aaa 23

<210> 578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 578

uuccuaucac auuggaauac aug 23

<210> 579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 579

uuuucgauag agucggcagu uca 23

<210> 580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 580

uggcuuuucg auagagucgg cag 23

<210> 581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 581

auaugguguc aaacuuaaau acc 23

<210> 582

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 582

ugaacagauc gacaaggccc aug 23

<210> 583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 583

ucauugaagg uaagggauuu guc 23

<210> 584

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 584

aacaauaccu gggaguuugg acu 23

<210> 585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 585

uuucgauaga gucggcaguu cag 23

<210> 586

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 586

uauuggacac ccauuuguug aug 23

<210> 587

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 587

uuaaccagca ccagaacagu gag 23

<210> 588

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 588

uccuucaaac ugaagccguc cuc 23

<210> 589

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 589

ugcauuuucc uugaagucca ggg 23

<210> 590

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 590

uggugucaaa cuuaaauacc ucc 23

<210> 591

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 591

uuccacaggc ccuugaagua aau 23

<210> 592

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 592

uaagggauuu gucuccaaaa agg 23

<210> 593

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 593

uuuagcgaac ggccagcaau cac 23

<210> 594

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 594

uuggcuuuuc gauagagucg gca 23

<210> 595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 595

aggcccuuga aguaaauggu guu 23

<210> 596

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 596

ucauuacagg cacccagcuu ggu 23

<210> 597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 597

ugcccaugaa gauaauagug uuc 23

<210> 598

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 598

uggauugcuc ugcauuuucc uug 23

<210> 599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 599

augguguuaa ccagcaccag aac 23

<210> 600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 600

ugugcagaug uccacagggc ucc 23

<210> 601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 601

uucaguuugg caaagaagaa gug 23

<210> 602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 602

ucauagcaaa agccguggag aua 23

<210> 603

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 603

uucuuggaau cugccaggug cug 23

<210> 604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 604

uuggcuacuc ugcccaugaa gau 23

<210> 605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 605

uuggcugaua cuaacuugga gga 23

<210> 606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 606

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 607

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 608

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 608

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 609

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 609

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 610

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 610

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 611

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 611

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 612

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 612

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 613

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 613

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 614

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 614

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 615

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 615

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 616

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 616

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 617

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 617

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 618

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 618

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 619

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 619

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 620

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 621

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 622

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 623

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 624

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 624

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 625

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 626

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 626

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 627

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 627

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 628

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 628

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 629

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 629

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 630

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 630

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 631

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 631

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 632

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 632

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 633

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 633

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 634

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 634

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 635

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 635

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 636

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 636

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 637

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 637

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 638

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 638

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 639

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 639

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 640

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 640

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 641

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 641

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 642

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 642

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 643

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 643

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 644

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 645

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 645

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 646

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 646

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 647

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 648

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 648

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 649

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 649

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 650

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 651

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 651

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 652

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 652

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 653

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 654

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 655

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 656

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 657

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 658

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 658

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 659

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 659

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 660

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 661

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 661

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 662

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 662

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 663

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 663

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 664

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 664

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 665

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 665

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 666

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 666

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 667

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 667

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 668

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 668

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 669

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 669

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 670

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 670

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 671

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 671

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 672

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 672

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 673

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 673

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 674

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 674

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 675

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 675

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 676

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 677

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 678

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 679

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 680

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 680

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 681

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 682

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 682

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 683

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 683

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 684

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 684

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 685

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 686

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 687

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 688

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 689

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 689

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 690

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 690

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 691

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 691

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 692

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 692

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 693

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 694

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 694

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 695

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 696

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 697

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 698

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 699

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 700

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 700

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 701

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 701

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 702

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 702

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 703

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 703

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 704

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 704

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 705

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 706

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 706

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 707

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 708

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 708

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 709

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 710

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 710

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 711

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 711

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 712

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 712

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 713

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 714

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 715

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 715

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 716

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 716

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 717

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 717

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 718

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 718

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 719

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 719

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 720

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 720

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 721

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 721

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 722

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 722

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 723

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 723

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 724

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 724

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 725

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 725

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 726

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 726

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 727

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 728

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 728

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 729

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 729

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 730

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 730

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 731

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 731

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 732

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 732

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 733

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 733

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 734

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 734

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 735

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 735

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 736

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 736

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 737

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 737

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 738

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 739

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 739

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 740

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 740

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 741

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 741

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 742

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 742

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 743

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 743

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 744

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 744

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 745

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 745

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 746

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 746

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 747

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 747

uugaaguaaa ugguguuaac c 21

<210> 748

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 748

uugaaguaaa ugguguuaac c 21

<210> 749

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 749

uugaaguaaa ugguguuaac c 21

<210> 750

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 750

uugaaguaaa ugguguuaac c 21

<210> 751

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 751

uugaaguaaa ugguguuaac c 21

<210> 752

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 752

uugaaguaaa ugguguuaa 19

<210> 753

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 753

uugaaguaaa ugguguuaa 19

<210> 754

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 754

uugaaguaaa ugguguuaa 19

<210> 755

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 755

uugaaguaaa ugguguuaa 19

<210> 756

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 756

uugaaguaaa ugguguuaa 19

<210> 757

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 757

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 758

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 758

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 759

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 759

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 760

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 760

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 761

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 761

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 762

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 762

uugaaguaaa uggtguuaac cag 23

<210> 763

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 763

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 764

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 764

uugaaguaaa uggugtuaac cag 23

<210> 765

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 765

uugaaguaaa uggugutaac cag 23

<210> 766

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 766

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 767

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 767

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 768

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 768

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 769

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 769

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 770

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 770

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 771

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 771

uugaaguaaa tgguguuaa 19

<210> 772

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 772

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 773

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 773

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 774

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 774

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 775

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 775

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 776

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 776

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 777

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 777

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 778

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 778

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 779

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 779

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 780

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 780

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 781

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 781

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 782

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 782

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 783

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 783

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 784

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 784

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 785

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 785

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 786

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 786

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 787

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 787

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 788

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 788

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 789

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 789

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 790

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 790

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 791

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 791

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 792

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 792

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 793

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 793

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 794

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 794

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 795

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 795

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 796

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 796

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 797

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 797

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 798

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 798

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 799

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 799

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 800

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 800

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 801

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 801

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 802

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 802

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 803

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 803

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 804

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 804

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 805

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 805

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 806

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 806

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 807

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 807

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 808

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 808

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 809

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 810

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 811

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 811

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 812

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 812

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 813

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 813

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 814

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 814

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 815

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 816

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 816

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 817

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 818

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 819

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 820

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 820

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 821

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 822

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 822

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 823

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 823

uugaaguaaa ugguguuaac c 21

<210> 824

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 824

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 825

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 826

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 826

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 827

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 827

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 828

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 829

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 830

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 831

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 831

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 832

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 833

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 833

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 834

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 834

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 835

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 835

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 836
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 836
uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 837
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 837
uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 838
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 838
uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 839
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 839
gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 840

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 840

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 841

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 841

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 842

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 842

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 843

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 843

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 844

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 844

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 845

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 845

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 846

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 846

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 847

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 847
ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 848
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 848
gguuaacacc auuuacuuca a 21
<210> 849
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 849
gguuaacacc auuuacuuca a 21
<210> 850
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 850
ggutaacacc auuuacutca a 21
<210> 851

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 851

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 852

<211>
21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 852

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 853

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 853

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 854

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 854

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 855

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 855

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 856

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 857

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 857

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 858

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 859

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 859

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 860

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 860

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 861

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 861

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 862

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 862

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 863

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 863

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 864

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 864

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 865

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 865

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 866

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 866

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 867

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 867

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 868

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 868

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 869

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 869

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 870

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 870

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 871

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 872

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 872

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 873

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 874

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 874

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 875

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 876

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 876

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 877

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 877

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 878

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 878

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 879

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 879

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 880

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 880

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 881

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 881

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 882

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 882

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 883

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 883

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 884

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 885

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 886

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 887

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 887

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 888

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 888

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 889

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 889

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 890

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 890

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 891

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 891

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 892

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 892

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 893

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 893

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 894

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 894

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 895

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 895

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 896

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 896

uugaaguaaa ugguguuaac c 21

<210> 897

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 897

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 898

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 898

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 899

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 899

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 900

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 900

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 901

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 901

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 902

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 902

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 903

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 903

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 904

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 904

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 905

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 905

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 906

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 907

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 907

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 908

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 909

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 909

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 910

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 910

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 911

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 911

gguuaacacc auuuacutca a 21

<210> 912

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 912

guuaacacca uuuacuucaa 20

<210> 913

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 913

gguuaacacc auutacuuca a 21

<210> 914

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 914

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 915

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 915

aacugccgac ucuaucgaaa a 21

<210> 916

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 916

gguuaacacc autuactuca a 21

<210> 917

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 917

guuaacacca uuuacuucaa 20

<210> 918

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 918

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 919

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 919

ggutaacacc auuuacutca a 21

<210> 920

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 920

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 921

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 921

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 922

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 922

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 923

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 923

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 924

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 924

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 925

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 925

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 926

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 926

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 927

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 927

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 928

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 928

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 929

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 929

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 930

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 930

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 931

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 931

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 932

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 932

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 933

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 933

uugaaguaaa ugguguuaac ca 22

<210> 934

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 934

utgaagtaaa uggtguuaac cag 23

<210> 935

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 935

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 936

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 936

uuuucgauag agucggcagu uca 23

<210> 937

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 937

utgaagtaaa uggtguuaac cag 23

<210> 938

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 938

uugaaguaaa ugguguuaac ca 22

<210> 939

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 939

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 940

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 941

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 941

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 942

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 942

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 943

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 943

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 944

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 944

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 945

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 945

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 946

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 946

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 947

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 947

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 948

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 948

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 949

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 949

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 950

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 950

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 951

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 951

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 952

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 952

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 953

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 953

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 954

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 954

ggutaacacc auutacutca a 21

<210> 955

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 955

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 956

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 956

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 957

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 957

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 958

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 958

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 959

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 959

gguuaacacc auuuacuuca a 21

<210> 960

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 960

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 961

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 961

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 962

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 962

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 963

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 963

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 964

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 964

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 965

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 965

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 966

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 966

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 967

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 967

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 968

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 968

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 969

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 969

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 970

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 970

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 971

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 971

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 972

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 972

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 973

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 973

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 974

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 974

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 975

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 975

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 976

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 976

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 977

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 977

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 978

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 978

uugaaguaaa ugguguuaac cag 23

<210> 979

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 979

ggagaagaag gcaacugag 19

<210> 980

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 980

ugaccaagcu gggugccug 19

<210> 981

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 981

gguuaacacc auuuacuuc 19

<210> 982

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 982

gcugguuaac accauuuac 19

<210> 983

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 983

uaaugacacc cuccagcaa 19

<210> 984

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 984

cguguucagc aucuaugau 19

<210> 985

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 985

uugaggacgg cuucaguuu 19

<210> 986

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 986

cggcgugucu gggaacugu 19

<210> 987

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 987

uuaacaccau uuacuucaa 19

<210> 988

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 988

cccugaaaag uccaaacuc 19

<210> 989

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 989

cgagaugacc ucuaugucu 19

<210> 990

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 990

ucuacaaggc ugauggaga 19

<210> 991

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 991

agcucacugu ucuggugcu 19

<210> 992

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 992

aggagcagcu gcaagacau 19

<210> 993

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 993

gccaccaacc ggcgugucu 19

<210> 994

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 994

cagaacagaa gaucccgga 19

<210> 995

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 995

ccuugucgau cuguucagc 19

<210> 996

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 996

aggcaaguuc cguuaucgg 19

<210> 997

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 997

uuuuguccuu gcugcucau 19

<210> 998

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 998

agaccuacca ggacaucag 19

<210> 999

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 999

aacugaacug ccgacucua 19

<210> 1000

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1000

cauuuacuuc aagggccug 19

<210> 1001

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1001

cccuggacuu caaggaaaa 19

<210> 1002

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1002

agcugcaagu accgcuguu 19

<210> 1003

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1003

acacaaggaa ggaacuguu 19

<210> 1004

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1004

gcaacugagg augagggcu 19

<210> 1005

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1005

guagccaacc cuuguguua 19

<210> 1006

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1006

guuugugaac agaaguaaa 19

<210> 1007

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1007

gggugacuuu caaggccaa 19

<210> 1008

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1008

uuaucggcgc guggcugaa 19

<210> 1009

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1009

ccacuucuuc uuugccaaa 19

<210> 1010

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1010

aacaccauuu acuucaagg 19

<210> 1011

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1011

gauggagagu cguguucag 19

<210> 1012

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1012

caccauuuac uucaagggc 19

<210> 1013

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1013

uuuacuucaa gggccugug 19

<210> 1014

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1014

uaagagaagu uccucugaa 19

<210> 1015

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1015

gcgggacauu cccaugaau 19

<210> 1016

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1016

ugccccaccc uguccucug 19

<210> 1017

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1017

ugguuaacac cauuuacuu 19

<210> 1018

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1018

cggauugccu cagaucaca 19

<210> 1019

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1019

ccaggacauc agugaguug 19

<210> 1020

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1020

ccaguuuuca ggcggauug 19

<210> 1021

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1021

caccauaucu gagaaaaca 19

<210> 1022

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1022

aaguaaaaau aaauacaaa 19

<210> 1023

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1023

gcacccaggu gcuugaguu 19

<210> 1024

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1024

uaacaccauu uacuucaag 19

<210> 1025

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1025

ccuucaaagg ugaugacau 19

<210> 1026

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1026

caaggccaau ucccgcuuu 19

<210> 1027

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1027

ucaguuugaa ggagcagcu 19

<210> 1028

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1028

gggacugcgu gaccuguca 19

<210> 1029

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1029

ucagccaauc gccuuuuug 19

<210> 1030

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1030

ccucggaagc caucaauga 19

<210> 1031

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1031

gacaaugaua acauuuucc 19

<210> 1032

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1032

cuuauucuuu gcaccucuu 19

<210> 1033

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1033

auugcuggcc guucgcuaa 19

<210> 1034

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1034

aaaugaagaa ggcagugaa 19

<210> 1035

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1035

ugaguuggua uauggagcc 19

<210> 1036

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1036

uccagcaacu gauggaggu 19

<210> 1037

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1037

aacuguaacc ucuggaaaa 19

<210> 1038

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1038

ucaacaaaug gguguccaa 19

<210> 1039

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1039

gauuagcggc cauguauuc 19

<210> 1040

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1040

gugcuugagu ugcccuuca 19

<210> 1041

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1041

ugcagaaggc cgagaugac 19

<210> 1042

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1042

cuauuuuugg uuugugaac 19

<210> 1043

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1043

cagugaagca gcugcaagu 19

<210> 1044

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1044

guguccaaua agaccgaag 19

<210> 1045

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1045

augaauugga ggagaugau 19

<210> 1046

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1046

aucuaugaug uaccaggaa 19

<210> 1047

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1047

ccauaaggca uuucuugag 19

<210> 1048

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1048

augcauucca uaaggcauu 19

<210> 1049

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1049

uggugcuggu uaacaccau 19

<210> 1050

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1050

aucuguucag cccugaaaa 19

<210> 1051

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1051

agaugaugcu gguggucca 19

<210> 1052

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1052

auauggagcc aagcuccag 19

<210> 1053

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1053

ccgaaucacc gaugucauu 19

<210> 1054

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1054

gcagagcaau ccagagcgg 19

<210> 1055

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1055

acaccauuua cuucaaggg 19

<210> 1056

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1056

guaccaggaa ggcaaguuc 19

<210> 1057

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1057

ugcccaagcc ugagaagag 19

<210> 1058

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1058

uucuuugcca aacugaacu 19

<210> 1059

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1059

uggccaaggu agagaagga 19

<210> 1060

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1060

ugcugcaaga guggcugga 19

<210> 1061

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1061

ccaugugcau uuaccgcuc 19

<210> 1062

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1062

agacaugggc cuugucgau 19

<210> 1063

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1063

uuuuggagac aaaucccuu 19

<210> 1064

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1064

ggaugagggc ucagaacag 19

<210> 1065

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1065

cggcuuuugc uaugaccaa 19

<210> 1066

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1066

agcuccagcc ccuggacuu 19

<210> 1067

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1067

cugaucagau ccacuucuu 19

<210> 1068

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1068

ugcugguggu ccacaugcc 19

<210> 1069

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1069

gcgagauuua gaggaaaga 19

<210> 1070

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1070

cugcucauug gcuucuggg 19

<210> 1071

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1071

ccuucaauga gaccuacca 19

<210> 1072

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1072

accauuuacu ucaagggcc 19

<210> 1073

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1073

gcaccucuuc cuauuuuug 19

<210> 1074

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1074

guggcugaag gcacccagg 19

<210> 1075

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1075

uccgcauuga ggacggcuu 19

<210> 1076

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1076

uggacaucug cacagccaa 19

<210> 1077

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1077

guccaaacuc ccagguauu 19

<210> 1078

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1078

agaaggaacu caccccaga 19

<210> 1079

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1079

ucuugaggua aaugaagaa 19

<210> 1080

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1080

agcccugugg acaucugca 19

<210> 1081

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1081

cagagcggcc aucaacaaa 19

<210> 1082

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1082

auuuaaguuu gacaccaua 19

<210> 1083

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1083

ugagaagagc cuggccaag 19

<210> 1084

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1084

ucaccauggu ccucaucuu 19

<210> 1085

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1085

ggaaggaacu guucuacaa 19

<210> 1086

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1086

cugguuuuua uaagagaag 19

<210> 1087

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1087

cugggugccu guaaugaca 19

<210> 1088

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1088

guaccgcugu ugugauugc 19

<210> 1089

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1089

ucuaucagca ccuggcaga 19

<210> 1090

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1090

cuggcagauu ccaagaaug 19

<210> 1091

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1091

cgaugucauu cccucggaa 19

<210> 1092

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1092

gcuucuggga cugcgugac 19

<210> 1093

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1093

ccugucacgg gagcccugu 19

<210> 1094

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1094

auuuacuuca agggccugu 19

<210> 1095

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1095

ugcuaccacu uucuaucag 19

<210> 1096

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1096

ggaacugucc aaggccaau 19

<210> 1097

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1097

acaaauccuc caaguuagu 19

<210> 1098

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1098

auuuaccgcu ccccggaga 19

<210> 1099

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1099

accccugagu aucuccacg 19

<210> 1100

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1100

cacuaucucc acuugccca 19

<210> 1101

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1101

aaauacaaac uacuuccau 19

<210> 1102

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1102

cugguuaaca ccauuuacu 19

<210> 1103

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1103

ucaucuugcc caagccuga 19

<210> 1104

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1104

ccucagauca cacuaucuc 19

<210> 1105

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1105

cuguccucug gaaccucug 19

<210> 1106

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1106

cccuguggaa gauuagcgg 19

<210> 1107

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1107

aucuccacgg cuuuugcua 19

<210> 1108

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1108

guggcuggau gaauuggag 19

<210> 1109

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1109

caaguuagua ucagccaau 19

<210> 1110

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1110

gugaugacau caccauggu 19

<210> 1111

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1111

uuccaagaau gacaaugau 19

<210> 1112

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1112

ugauggaggu auuuaaguu 19

<210> 1113

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1113

guauuccaau gugauagga 19

<210> 1114

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1114

cagccaagcc gcgggacau 19

<210> 1115

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1115

caugccccgc uuccgcauu 19

<210> 1116

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1116

augugauagg aacuguaac 19

<210> 1117

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1117

acaaaucccu uaccuucaa 19

<210> 1118

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1118

agguuuaucu uuuguccuu 19

<210> 1119

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1119

agaucccgga ggccaccaa 19

<210> 1120

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1120

acauuuuccu gucaccccu 19

<210> 1121

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1121

ggccuuuccu gguuuuuau 19

<210> 1122

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1122

uuguguuaag uaaaauguu 19

<210> 1123

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1123

caaggaaaau gcagagcaa 19

<210> 1124

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1124

cugagaaaac aucugauca 19

<210> 1125

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1125

uuacuucaag ggccugugg 19

<210> 1126

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1126

accccaacag ggugacuuu 19

<210> 1127

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1127

ccagguauug uugcagaag 19

<210> 1128

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1128

gccuguggaa gucaaaguu 19

<210> 1129

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1129

uggaaccucu gcgagauuu 19

<210> 1130

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1130

agcccugaga acacaagga 19

<210> 1131

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1131

cucuaugucu cagaugcau 19

<210> 1132

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1132

aagaccgaag gccgaauca 19

<210> 1133

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1133

uaaaauguuc uuauucuuu 19

<210> 1134

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1134

ucuggaaaaa ggaagguuu 19

<210> 1135

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1135

uucaaggcca acaggccuu 19

<210> 1136

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1136

gaagucaaag uucagcccu 19

<210> 1137

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1137

ccaucaauga gcucacugu 19

<210> 1138

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1138

cucugaacac uauuaucuu 19

<210> 1139

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1139

ugcugguuaa caccauuua 19

<210> 1140

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1140

agaggaaaga accaguuuu 19

<210> 1141

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1141

ugcccagccc uguggaaga 19

<210> 1142

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1142

cucaguugcc uucuucucc 19

<210> 1143

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1143

caggcaccca gcuugguca 19

<210> 1144

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1144

gaaguaaaug guguuaacc 19

<210> 1145

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1145

guaaauggug uuaaccagc 19

<210> 1146

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1146

uugcuggagg gugucauua 19

<210> 1147

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1147

aucauagaug cugaacacg 19

<210> 1148

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1148

aaacugaagc cguccucaa 19

<210> 1149

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1149

acaguuccca gacacgccg 19

<210> 1150

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1150

uugaaguaaa ugguguuaa 19

<210> 1151

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1151

gaguuuggac uuuucaggg 19

<210> 1152

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1152

agacauagag gucaucucg 19

<210> 1153

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1153

ucuccaucag ccuuguaga 19

<210> 1154

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1154

agcaccagaa cagugagcu 19

<210> 1155

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1155

augucuugca gcugcuccu 19

<210> 1156

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1156

agacacgccg guugguggc 19

<210> 1157

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1157

uccgggaucu ucuguucug 19

<210> 1158

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1158

gcugaacaga ucgacaagg 19

<210> 1159

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1159

ccgauaacgg aacuugccu 19

<210> 1160

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1160

augagcagca aggacaaaa 19

<210> 1161

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1161

cugauguccu gguaggucu 19

<210> 1162

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1162

uagagucggc aguucaguu 19

<210> 1163

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1163

caggcccuug aaguaaaug 19

<210> 1164

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1164

uuuuccuuga aguccaggg 19

<210> 1165

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1165

aacagcggua cuugcagcu 19

<210> 1166

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1166

aacaguuccu uccuugugu 19

<210> 1167

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1167

agcccucauc cucaguugc 19

<210> 1168

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1168

uaacacaagg guuggcuac 19

<210> 1169

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1169

uuuacuucug uucacaaac 19

<210> 1170

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1170

uuggccuuga aagucaccc 19

<210> 1171

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1171

uucagccacg cgccgauaa 19

<210> 1172

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1172

uuuggcaaag aagaagugg 19

<210> 1173

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1173

ccuugaagua aaugguguu 19

<210> 1174

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1174

cugaacacga cucuccauc 19

<210> 1175

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1175

gcccuugaag uaaauggug 19

<210> 1176

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1176

cacaggcccu ugaaguaaa 19

<210> 1177

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1177

uucagaggaa cuucucuua 19

<210> 1178

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1178

auucauggga augucccgc 19

<210> 1179

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1179

cagaggacag gguggggca 19

<210> 1180

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1180

aaguaaaugg uguuaacca 19

<210> 1181

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1181

ugugaucuga ggcaauccg 19

<210> 1182

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1182

caacucacug auguccugg 19

<210> 1183

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1183

caauccgccu gaaaacugg 19

<210> 1184

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1184

uguuuucuca gauauggug 19

<210> 1185

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1185

uuuguauuua uuuuuacuu 19

<210> 1186

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1186

aacucaagca ccugggugc 19

<210> 1187

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1187

cuugaaguaa augguguua 19

<210> 1188

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1188

augucaucac cuuugaagg 19

<210> 1189

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1189

aaagcgggaa uuggccuug 19

<210> 1190

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1190

agcugcuccu ucaaacuga 19

<210> 1191

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1191

ugacagguca cgcaguccc 19

<210> 1192

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1192

caaaaaggcg auuggcuga 19

<210> 1193

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1193

ucauugaugg cuuccgagg 19

<210> 1194

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1194

ggaaaauguu aucauuguc 19

<210> 1195

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1195

aagaggugca aagaauaag 19

<210> 1196

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1196

uuagcgaacg gccagcaau 19

<210> 1197

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1197

uucacugccu ucuucauuu 19

<210> 1198

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1198

ggcuccauau accaacuca 19

<210> 1199

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1199

accuccauca guugcugga 19

<210> 1200

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1200

uuuuccagag guuacaguu 19

<210> 1201

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1201

uuggacaccc auuuguuga 19

<210> 1202

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1202

gaauacaugg ccgcuaauc 19

<210> 1203

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1203

ugaagggcaa cucaagcac 19

<210> 1204

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1204

gucaucucgg ccuucugca 19

<210> 1205

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1205

guucacaaac caaaaauag 19

<210> 1206

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1206

acuugcagcu gcuucacug 19

<210> 1207

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1207

cuucggucuu auuggacac 19

<210> 1208

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1208

aucaucuccu ccaauucau 19

<210> 1209

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1209

uuccugguac aucauagau 19

<210> 1210

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1210

cucaagaaau gccuuaugg 19

<210> 1211

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1211

aaugccuuau ggaaugcau 19

<210> 1212

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1212

augguguuaa ccagcacca 19

<210> 1213

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1213

uuuucagggc ugaacagau 19

<210> 1214

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1214

uggaccacca gcaucaucu 19

<210> 1215

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1215

cuggagcuug gcuccauau 19

<210> 1216

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1216

aaugacaucg gugauucgg 19

<210> 1217

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1217

ccgcucugga uugcucugc 19

<210> 1218

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1218

cccuugaagu aaauggugu 19

<210> 1219

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1219

gaacuugccu uccugguac 19

<210> 1220

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1220

cucuucucag gcuugggca 19

<210> 1221

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1221

aguucaguuu ggcaaagaa 19

<210> 1222

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1222

uccuucucua ccuuggcca 19

<210> 1223

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1223

uccagccacu cuugcagca 19

<210> 1224

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1224

gagcgguaaa ugcacaugg 19

<210> 1225

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1225

aucgacaagg cccaugucu 19

<210> 1226

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1226

aagggauuug ucuccaaaa 19

<210> 1227

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1227

cuguucugag cccucaucc 19

<210> 1228

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1228

uuggucauag caaaagccg 19

<210> 1229

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1229

aaguccaggg gcuggagcu 19

<210> 1230

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1230

aagaagugga ucugaucag 19

<210> 1231

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1231

ggcaugugga ccaccagca 19

<210> 1232

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1232

ucuuuccucu aaaucucgc 19

<210> 1233

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1233

cccagaagcc aaugagcag 19

<210> 1234

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1234

ugguaggucu cauugaagg 19

<210> 1235

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1235

ggcccuugaa guaaauggu 19

<210> 1236

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1236

caaaaauagg aagaggugc 19

<210> 1237

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1237

ccugggugcc uucagccac 19

<210> 1238

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1238

aagccguccu caaugcgga 19

<210> 1239

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1239

uuggcugugc agaugucca 19

<210> 1240

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1240

aauaccuggg aguuuggac 19

<210> 1241

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1241

ucuggggguga guuccuucu 19

<210> 1242

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1242

uucuucauuu accucaaga 19

<210> 1243

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1243

ugcagauguc cacagggcu 19

<210> 1244

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1244

uuuguugaug gccgcucug 19

<210> 1245

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1245

uaugguguca aacuuaaau 19

<210> 1246

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1246

cuuggccagg cucuucuca 19

<210> 1247

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1247

aagaugagga ccaugguga 19

<210> 1248

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1248

uuguagaaca guuccuucc 19

<210> 1249

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1249

cuucucuuau aaaaaccag 19

<210> 1250

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1250

ugucauuaca ggcacccag 19

<210> 1251

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1251

gcaaucacaa cagcgguac 19

<210> 1252

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1252

ucugccaggu gcugauaga 19

<210> 1253

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1253

cauucuugga aucugccag 19

<210> 1254

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1254

uuccgaggga augacaucg 19

<210> 1255

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1255

gucacgcagu cccagaagc 19

<210> 1256

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1256

acagggcucc cgugacagg 19

<210> 1257

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1257

acaggcccuu gaaguaaau 19

<210> 1258

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1258

cugauagaaa gugguagca 19

<210> 1259

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1259

auuggccuug gacaguucc 19

<210> 1260

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1260

acuaacuugg aggauuugu 19

<210> 1261

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1261

ucuccgggga gcgguaaau 19

<210> 1262

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1262

cguggagaua cucaggggu 19

<210> 1263

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1263

ugggcaagug gagauagug 19

<210> 1264

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1264

auggaaguag uuuguauuu 19

<210> 1265

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1265

aguaaauggu guuaaccag 19

<210> 1266

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1266

ucaggcuugg gcaagauga 19

<210> 1267

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1267

gagauagugu gaucugagg 19

<210> 1268

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1268

cagagguucc agaggacag 19

<210> 1269

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1269

ccgcuaaucu uccacaggg 19

<210> 1270

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1270

uagcaaaagc cguggagau 19

<210> 1271

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1271

cuccaauuca uccagccac 19

<210> 1272

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1272

auuggcugau acuaacuug 19

<210> 1273

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1273

accaugguga ugucaucac 19

<210> 1274

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1274

aucauuguca uucuuggaa 19

<210> 1275

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1275

aacuuaaaua ccuccauca 19

<210> 1276

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1276

uccuaucaca uuggaauac 19

<210> 1277

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1277

augucccgcg gcuuggcug 19

<210> 1278

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1278

aaugcggaag cggggcaug 19

<210> 1279

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1279

guuacaguuc cuaucacau 19

<210> 1280

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1280

uugaagguaa gggauuugu 19

<210> 1281

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1281

aaggacaaaa gauaaaccu 19

<210> 1282

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1282

uugguggccu ccgggaucu 19

<210> 1283

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1283

aggggugaca ggaaaaugu 19

<210> 1284

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1284

auaaaaacca ggaaaggcc 19

<210> 1285

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1285

aacauuuuac uuaacacaa 19

<210> 1286

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1286

uugcucugca uuuuccuug 19

<210> 1287

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1287

ugaucagaug uuuucucag 19

<210> 1288

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1288

ccacaggccc uugaaguaa 19

<210> 1289

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1289

aaagucaccc uguuggggu 19

<210> 1290

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1290

cuucugcaac aauaccugg 19

<210> 1291

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1291

aacuuugacu uccacaggc 19

<210> 1292

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1292

aaaucucgca gagguucca 19

<210> 1293

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1293

uccuuguguu cucagggcu 19

<210> 1294

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1294

augcaucuga gacauagag 19

<210> 1295

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1295

ugauucggcc uucggucuu 19

<210> 1296

<211> 19

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1296

aaagaauaag aacauuuua 19

<210> 1297

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1297

aaaccuuccu uuuuccaga 19

<210> 1298

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1298

aaggccuguu ggccuugaa 19

<210> 1299

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1299

agggcugaac uuugacuuc 19

<210> 1300

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1300

acagugagcu cauugaugg 19

<210> 1301

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1301

aagauaauag uguucagag 19

<210> 1302

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1302

uaaauggugu uaaccagca 19

<210> 1303

<211> 19

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1303

aaaacugguu cuuuccucu 19

<210> 1304

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1304

ucuuccacag ggcugggca 19

<210> 1305

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1305

ggagaagaag gcaacugagt t 21

<210> 1306

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1306
ugaccaagcu gggugccugt t 21

<210> 1307
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1307
gguuaacacc auuuacuuct t 21
<210> 1308
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1308
gcugguuaac accauuuact t 21
<210> 1309
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1309

uaaugacacc cuccagcaat t 21

<210> 1310

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1310

cguguucagc aucuaugaut t 21

<210> 1311

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1311

uugaggacgg cuucaguuut t 21

<210> 1312

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1312

cggcgugucu gggaacugut t 21

<210> 1313

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1313

uuaacaccau uuacuucaat t 21

<210> 1314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1314

cccugaaaag uccaaacuct t 21

<210> 1315

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1315

cgagaugacc ucuaugucut t 21

<210> 1316

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1316

ucuacaaggc ugauggagat t 21

<210> 1317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1317

agcucacugu ucuggugcut t 21

<210> 1318

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1318

aggagcagcu gcaagacaut t 21

<210> 1319

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1319

gccaccaacc ggcgugucut t 21

<210> 1320

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1320

cagaacagaa gaucccggat t 21

<210> 1321

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1321

ccuugucgau cuguucagct t 21

<210> 1322

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1322

aggcaaguuc cguuaucggt t 21

<210> 1323

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1323

uuuuguccuu gcugcucaut t 21

<210> 1324

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1324

agaccuacca ggacaucagt t 21

<210> 1325

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1325

aacugaacug ccgacucuat t 21

<210> 1326

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1326

cauuuacuuc aagggccugt t 21

<210> 1327

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1327

cccuggacuu caaggaaaat t 21

<210> 1328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1328

agcugcaagu accgcuguut t 21

<210> 1329

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1329

acacaaggaa ggaacuguut t 21

<210> 1330

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1330

gcaacugagg augagggcut t 21

<210> 1331

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1331

guagccaacc cuuguguuat t 21

<210> 1332

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1332

guuugugaac agaaguaaat t 21

<210> 1333

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1333

gggugacuuu caaggccaat t 21

<210> 1334

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1334

uuaucggcgc guggcugaat t 21

<210> 1335

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1335

ccacuucuuc uuugccaaat t 21

<210> 1336

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1336

aacaccauuu acuucaaggt t 21

<210> 1337

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1337

gauggagagu cguguucagt t 21

<210> 1338

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1338

caccauuuac uucaagggct t 21

<210> 1339

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1339
uuuacuucaa gggccugugt t 21
<210> 1340
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1340
uaagagaagu uccucugaat t 21
<210> 1341
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1341
gcgggacauu cccaugaaut t 21

<210> 1342
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1342

ugccccaccc uguccucugt t 21

<210> 1343

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1343

ugguuaacac cauuuacuut t 21

<210> 1344

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1344

cggauugccu cagaucacat t 21

<210> 1345

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1345

ccaggacauc agugaguugt t 21

<210> 1346

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1346

ccaguuuuca ggcggauugt t 21

<210> 1347

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1347

caccauaucu gagaaaacat t 21

<210> 1348

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1348

aaguaaaaau aaauacaaat t 21

<210> 1349

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1349

gcacccaggu gcuugaguut t 21

<210> 1350

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1350

uaacaccauu uacuucaagt t 21

<210> 1351

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1351

ccuucaaagg ugaugacaut t 21

<210> 1352

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1352

caaggccaau ucccgcuuut t 21

<210> 1353

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1353

ucaguuugaa ggagcagcut t 21

<210> 1354

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1354

gggacugcgu gaccugucat t 21

<210> 1355

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1355

ucagccaauc gccuuuuugt t 21

<210> 1356

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1356

ccucggaagc caucaaugat t 21

<210> 1357

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1357

gacaaugaua acauuuucct t 21

<210> 1358

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1358

cuuauucuuu gcaccucuut t 21

<210> 1359

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1359

auugcuggcc guucgcuaat t 21

<210> 1360

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1360

aaaugaagaa ggcagugaat t 21

<210> 1361

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1361

ugaguuggua uauggagcct t 21

<210> 1362

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1362

uccagcaacu gauggaggut t 21

<210> 1363

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1363

aacuguaacc ucuggaaaat t 21

<210> 1364

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1364

ucaacaaaug gguguccaat t 21

<210> 1365

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1365

gauuagcggc cauguauuct t 21

<210> 1366

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1366

gugcuugagu ugcccuucat t 21

<210> 1367

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1367

ugcagaaggc cgagaugact t 21

<210> 1368

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1368

cuauuuuugg uuugugaact t 21

<210> 1369

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1369

cagugaagca gcugcaagut t 21

<210> 1370

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1370

guguccaaua agaccgaagt t 21

<210> 1371

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1371

augaauugga ggagaugaut t 21

<210> 1372

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1372
aucuaugaug uaccaggaat t 21
<210> 1373
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1373
ccauaaggca uuucuugagt t 21
<210> 1374
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1374
augcauucca uaaggcauut t 21
<210> 1375
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1375

uggugcuggu uaacaccaut t 21

<210> 1376

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1376

aucuguucag cccugaaaat t 21

<210> 1377

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1377

agaugaugcu ggugguccat t 21

<210> 1378

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1378

auauggagcc aagcuccagt t 21

<210> 1379

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1379

ccgaaucacc gaugucauut t 21

<210> 1380

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1380

gcagagcaau ccagagcggt t 21

<210> 1381

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1381

acaccauuua cuucaagggt t 21

<210> 1382

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1382

guaccaggaa ggcaaguuct t 21

<210> 1383

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1383

ugcccaagcc ugagaagagt t 21

<210> 1384

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1384

uucuuugcca aacugaacut t 21

<210> 1385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1385

uggccaaggu agagaaggat t 21

<210> 1386

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1386

ugcugcaaga guggcuggat t 21

<210> 1387

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1387

ccaugugcau uuaccgcuct t 21

<210> 1388

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1388

agacaugggc cuugucgaut t 21

<210> 1389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1389

uuuuggagac aaaucccuut t 21

<210> 1390

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1390

ggaugagggc ucagaacagt t 21

<210> 1391

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1391

cggcuuuugc uaugaccaat t 21

<210> 1392

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1392

agcuccagcc ccuggacuut t 21

<210> 1393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1393

cugaucagau ccacuucuut t 21

<210> 1394

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1394

ugcugguggu ccacaugcct t 21

<210> 1395

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1395

gcgagauuua gaggaaagat t 21

<210> 1396

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1396

cugcucauug gcuucugggt t 21

<210> 1397

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1397

ccuucaauga gaccuaccat t 21

<210> 1398

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1398

accauuuacu ucaagggcct t 21

<210> 1399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1399

gcaccucuuc cuauuuuugt t 21

<210> 1400

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1400

guggcugaag gcacccaggt t 21

<210> 1401

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1401

uccgcauuga ggacggcuut t 21

<210> 1402

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1402

uggacaucug cacagccaat t 21

<210> 1403

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1403

guccaaacuc ccagguauut t 21

<210> 1404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1404

agaaggaacu caccccagat t 21

<210> 1405

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1405

ucuugaggua aaugaagaat t 21

<210> 1406

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1406

agcccugugg acaucugcat t 21

<210> 1407

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1407

cagagcggcc aucaacaaat t 21

<210> 1408

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1408

auuuaaguuu gacaccauat t 21

<210> 1409

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1409

ugagaagagc cuggccaagt t 21

<210> 1410

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1410

ucaccauggu ccucaucuut t 21

<210> 1411

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1411

ggaaggaacu guucuacaat t 21

<210> 1412

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1412

cugguuuuua uaagagaagt t 21

<210> 1413

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1413

cugggugccu guaaugacat t 21

<210> 1414

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1414

guaccgcugu ugugauugct t 21

<210> 1415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1415

ucuaucagca ccuggcagat t 21

<210> 1416

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1416

cuggcagauu ccaagaaugt t 21

<210> 1417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1417

cgaugucauu cccucggaat t 21

<210> 1418

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1418

gcuucuggga cugcgugact t 21

<210> 1419

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1419

ccugucacgg gagcccugut t 21

<210> 1420

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1420

auuuacuuca agggccugut t 21

<210> 1421

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1421

ugcuaccacu uucuaucagt t 21

<210> 1422

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1422

ggaacugucc aaggccaaut t 21

<210> 1423

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1423

acaaauccuc caaguuagut t 21

<210> 1424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1424

auuuaccgcu ccccggagat t 21

<210> 1425

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1425

accccugagu aucuccacgt t 21

<210> 1426

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1426

cacuaucucc acuugcccat t 21

<210> 1427

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1427

aaauacaaac uacuuccaut t 21

<210> 1428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1428

cugguuaaca ccauuuacut t 21

<210> 1429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1429

ucaucuugcc caagccugat t 21

<210> 1430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1430

ccucagauca cacuaucuct t 21

<210> 1431

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1431

cuguccucug gaaccucugt t 21

<210> 1432

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1432

cccuguggaa gauuagcggt t 21

<210> 1433

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1433

aucuccacgg cuuuugcuat t 21

<210> 1434

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1434

guggcuggau gaauuggagt t 21

<210> 1435

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1435

caaguuagua ucagccaaut t 21

<210> 1436

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1436

gugaugacau caccauggut t 21

<210> 1437

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1437

uuccaagaau gacaaugaut t 21

<210> 1438

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1438

ugauggaggu auuuaaguut t 21

<210> 1439

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1439

guauuccaau gugauaggat t 21

<210> 1440

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1440

cagccaagcc gcgggacaut t 21

<210> 1441

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1441

caugccccgc uuccgcauut t 21

<210> 1442

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1442

augugauagg aacuguaact t 21

<210> 1443

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1443

acaaaucccu uaccuucaat t 21

<210> 1444

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1444

agguuuaucu uuuguccuut t 21

<210> 1445

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1445

agaucccgga ggccaccaat t 21

<210> 1446

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1446

acauuuuccu gucaccccut t 21

<210> 1447

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1447

ggccuuuccu gguuuuuaut t 21

<210> 1448

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1448

uuguguuaag uaaaauguut t 21

<210> 1449

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1449

caaggaaaau gcagagcaat t 21

<210> 1450

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1450

cugagaaaac aucugaucat t 21

<210> 1451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1451

uuacuucaag ggccuguggt t 21

<210> 1452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1452

accccaacag ggugacuuut t 21

<210> 1453

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1453

ccagguauug uugcagaagt t 21

<210> 1454

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1454

gccuguggaa gucaaaguut t 21

<210> 1455

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1455

uggaaccucu gcgagauuut t 21

<210> 1456

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1456

agcccugaga acacaaggat t 21

<210> 1457

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1457

cucuaugucu cagaugcaut t 21

<210> 1458

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1458

aagaccgaag gccgaaucat t 21

<210> 1459

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1459

uaaaauguuc uuauucuuut t 21

<210> 1460

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1460

ucuggaaaaa ggaagguuut t 21

<210> 1461

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1461

uucaaggcca acaggccuut t 21

<210> 1462

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1462

gaagucaaag uucagcccut t 21

<210> 1463

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1463

ccaucaauga gcucacugut t 21

<210> 1464

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1464

cucugaacac uauuaucuut t 21

<210> 1465

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1465

ugcugguuaa caccauuuat t 21

<210> 1466

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1466

agaggaaaga accaguuuut t 21

<210> 1467

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1467

ugcccagccc uguggaagat t 21

<210> 1468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1468

cucaguugcc uucuucucct t 21

<210> 1469

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1469

caggcaccca gcuuggucat t 21

<210> 1470

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1470

gaaguaaaug guguuaacct t 21

<210> 1471

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1471
guaaauggug uuaaccagct t 21

<210> 1472
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1472
uugcuggagg gugucauuat t 21
<210> 1473
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1473
aucauagaug cugaacacgt t 21
<210> 1474
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1474

aaacugaagc cguccucaat t 21

<210> 1475

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1475

acaguuccca gacacgccgt t 21

<210> 1476

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1476

uugaaguaaa ugguguuaat t 21

<210> 1477

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1477

gaguuuggac uuuucagggt t 21

<210> 1478

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1478

agacauagag gucaucucgt t 21

<210> 1479

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1479

ucuccaucag ccuuguagat t 21

<210> 1480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1480

agcaccagaa cagugagcut t 21

<210> 1481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1481

augucuugca gcugcuccut t 21

<210> 1482

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1482

agacacgccg guugguggct t 21

<210> 1483

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1483

uccgggaucu ucuguucugt t 21

<210> 1484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1484

gcugaacaga ucgacaaggt t 21

<210> 1485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1485

ccgauaacgg aacuugccut t 21

<210> 1486

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1486

augagcagca aggacaaaat t 21

<210> 1487

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1487

cugauguccu gguaggucut t 21

<210> 1488

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1488

uagagucggc aguucaguut t 21

<210> 1489

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1489

caggcccuug aaguaaaugt t 21

<210> 1490

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1490

uuuuccuuga aguccagggt t 21

<210> 1491

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1491

aacagcggua cuugcagcut t 21

<210> 1492

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1492

aacaguuccu uccuugugut t 21

<210> 1493

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1493

agcccucauc cucaguugct t 21

<210> 1494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1494

uaacacaagg guuggcuact t 21

<210> 1495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1495

uuuacuucug uucacaaact t 21

<210> 1496

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1496

uuggccuuga aagucaccct t 21

<210> 1497

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1497

uucagccacg cgccgauaat t 21

<210> 1498

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1498

uuuggcaaag aagaaguggt t 21

<210> 1499

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1499

ccuugaagua aaugguguut t 21

<210> 1500

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1500

cugaacacga cucuccauct t 21

<210> 1501

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1501

gcccuugaag uaaauggugt t 21

<210> 1502

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1502

cacaggcccu ugaaguaaat t 21

<210> 1503

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1503

uucagaggaa cuucucuuat t 21

<210> 1504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1504
auucauggga augucccgct t 21
<210> 1505
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1505
cagaggacag gugggggcat t 21
<210> 1506
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1506
aaguaaaugg uguuaaccat t 21

<210> 1507
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1507

ugugaucuga ggcaauccgt t 21

<210> 1508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1508

caacucacug auguccuggt t 21

<210> 1509

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1509

caauccgccu gaaaacuggt t 21

<210> 1510

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1510

uguuuucuca gauauggugt t 21

<210> 1511

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1511

uuuguauuua uuuuuacuut t 21

<210> 1512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1512

aacucaagca ccugggugct t 21

<210> 1513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1513

cuugaaguaa augguguuat t 21

<210> 1514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1514

augucaucac cuuugaaggt t 21

<210> 1515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1515

aaagcgggaa uuggccuugt t 21

<210> 1516

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1516

agcugcuccu ucaaacugat t 21

<210> 1517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1517

ugacagguca cgcagucccct t 21

<210> 1518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1518

caaaaaggcg auuggcugat t 21

<210> 1519

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1519

ucauugaugg cuuccgaggt t 21

<210> 1520

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1520

ggaaaauguu aucauuguct t 21

<210> 1521

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1521

aagaggugca aagaauaagt t 21

<210> 1522

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1522

uuagcgaacg gccagcaaut t 21

<210> 1523

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1523

uucacugccu ucuucauuut t 21

<210> 1524

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1524

ggcuccauau accaacucat t 21

<210> 1525

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1525

accuccauca guugcuggat t 21

<210> 1526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1526

uuuuccagag guuacaguut t 21

<210> 1527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1527

uuggacaccc auuuguugat t 21

<210> 1528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1528

gaauacaugg ccgcuaauct t 21

<210> 1529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1529

ugaagggcaa cucaagcact t 21

<210> 1530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1530

gucaucucgg ccuucugcat t 21

<210> 1531

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1531

guucacaaac caaaaauagt t 21

<210> 1532

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1532

acuugcagcu gcuucacugt t 21

<210> 1533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1533

cuucggucuu auuggacact t 21

<210> 1534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1534

aucaucuccu ccaauucaut t 21

<210> 1535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1535

uuccugguac aucauagaut t 21

<210> 1536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1536

cucaagaaau gccuuauggt t 21

<210> 1537

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1537
aaugccuuau ggaaugcaut t 21
<210> 1538
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1538
augguguuaa ccagcaccat t 21
<210> 1539
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1539
uuuucagggc ugaacagaut t 21
<210> 1540
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1540

uggaccacca gcaucaucut t 21

<210> 1541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1541

cuggagcuug gcuccauaut t 21

<210> 1542

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1542

aaugacaucg gugauucggt t 21

<210> 1543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1543

ccgcucugga uugcucugct t 21

<210> 1544

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1544

cccuugaagu aaauggugut t 21

<210> 1545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1545

gaacuugccu uccugguact t 21

<210> 1546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1546

cucuucucag gcuugggcat t 21

<210> 1547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1547

aguucaguuu ggcaaagaat t 21

<210> 1548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1548

uccuucucua ccuuggccat t 21

<210> 1549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1549

uccagccacu cuugcagcat t 21

<210> 1550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1550
gagcgguaaa ugcacauggt t 21
<210> 1551
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1551
aucgacaagg cccaugucut t 21

<210> 1552
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1552
aagggauuug ucuccaaaat t 21
<210> 1553
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1553

cuguucugag cccucaucct t 21

<210> 1554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1554

uuggucauag caaaagccgt t 21

<210> 1555

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1555

aaguccaggg gcuggagcut t 21

<210> 1556

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1556

aagaagugga ucugaucagt t 21

<210> 1557

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1557

ggcaugugga ccaccagcat t 21

<210> 1558

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1558

ucuuuccucu aaaucucgct t 21

<210> 1559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1559

cccagaagcc aaugagcagt t 21

<210> 1560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1560

ugguaggucu cauugaaggt t 21

<210> 1561

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1561

ggcccuugaa guaaauggut t 21

<210> 1562

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1562

caaaaauagg aagaggugct t 21

<210> 1563

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1563

ccugggugcc uucagccact t 21

<210> 1564

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1564

aagccguccu caaugcggat t 21

<210> 1565

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1565

uuggcugugc agauguccat t 21

<210> 1566

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1566

aauaccuggg aguuuggact t 21

<210> 1567

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1567

ucuggggguga guuccuucut t 21

<210> 1568

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1568

uucuucauuu accucaagat t 21

<210> 1569

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1569

ugcagauguc cacagggcut t 21

<210> 1570

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1570

uuuguugaug gccgcucugt t 21

<210> 1571

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1571

uaugguguca aacuuaaaut t 21

<210> 1572

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1572

cuuggccagg cucuucucat t 21

<210> 1573

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1573

aagaugagga ccauggugat t 21

<210> 1574

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1574

uuguagaaca guuccuucct t 21

<210> 1575

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1575

cuucucuuau aaaaaccagt t 21

<210> 1576

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1576

ugucauuaca ggcacccagt t 21

<210> 1577

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1577

gcaaucacaa cagcgguact t 21

<210> 1578

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1578

ucugccaggu gcugauagat t 21

<210> 1579

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1579

cauucuugga aucugccagt t 21

<210> 1580

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1580

uuccgaggga augacaucgt t 21

<210> 1581

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1581

gucacgcagu cccagaagct t 21

<210> 1582

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1582

acagggcucc cgugacaggt t 21

<210> 1583

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1583

acaggcccuu gaaguaaaut t 21

<210> 1584

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1584

cugauagaaa gugguagcat t 21

<210> 1585

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1585

auuggccuug gacaguucct t 21

<210> 1586

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1586

acuaacuugg aggauuugut t 21

<210> 1587

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1587

ucuccgggga gcgguaaaut t 21

<210> 1588

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1588

cguggagaua cucaggggut t 21

<210> 1589

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1589

ugggcaagug gagauagugt t 21

<210> 1590

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1590

auggaaguag uuuguauuut t 21

<210> 1591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1591

aguaaauggu guuaaccagt t 21

<210> 1592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1592

ucaggcuugg gcaagaugat t 21

<210> 1593

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1593

gagauagugu gaucugaggt t 21

<210> 1594

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1594

cagagguucc agaggacagt t 21

<210> 1595

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1595

ccgcuaaucu uccacagggt t 21

<210> 1596

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1596

uagcaaaagc cguggagaut t 21

<210> 1597

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1597

cuccaauuca uccagccact t 21

<210> 1598

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1598

auuggcugau acuaacuugt t 21

<210> 1599

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1599

accaugguga ugucaucact t 21

<210> 1600

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1600

aucauuguca uucuuggaat t 21

<210> 1601

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1601

aacuuaaaua ccuccaucat t 21

<210> 1602

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1602

uccuaucaca uuggaauact t 21

<210> 1603

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1603
augucccgcg gcuuggcugt t 21
<210> 1604
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1604
aaugcggaag cggggcaugt t 21
<210> 1605
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1605
guuacaguuc cuaucacaut t 21
<210> 1606
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1606

uugaagguaa gggauuugut t 21

<210> 1607

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1607

aaggacaaaa gauaaaccut t 21

<210> 1608

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1608

uugguggccu ccgggaucut t 21

<210> 1609

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1609

aggggugaca ggaaaaugut t 21

<210> 1610

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1610

auaaaaacca ggaaaggcct t 21

<210> 1611

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1611

aacauuuuac uuaacacaat t 21

<210> 1612

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1612

uugcucugca uuuuccuugt t 21

<210> 1613

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1613

ugaucagaug uuuucucagt t 21

<210> 1614

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1614

ccacaggccc uugaaguaat t 21

<210> 1615

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1615

aaagucaccc uguuggggut t 21

<210> 1616

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1616

cuucugcaac aauaccuggt t 21

<210> 1617

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1617

aacuuugacu uccacaggct t 21

<210> 1618

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1618

aaaucucgca gagguuccat t 21

<210> 1619

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1619

uccuuguguu cucagggcut t 21

<210> 1620

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1620

augcaucuga gacauagagt t 21

<210> 1621

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1621

ugauucggcc uucggucuut t 21

<210> 1622

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1622

aaagaauaag aacauuuuat t 21

<210> 1623

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1623

aaaccuuccu uuuuccagat t 21

<210> 1624

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1624

aaggccuguu ggccuugaat t 21

<210> 1625

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1625

agggcugaac uuugacuuct t 21

<210> 1626

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1626

acagugagcu cauugauggt t 21

<210> 1627

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1627

aagauaauag uguucagagt t 21

<210> 1628

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1628

uaaauggugu uaaccagcat t 21

<210> 1629

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1629

aaaacugguu cuuuccucut t 21

<210> 1630

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1630

ucuuccacag ggcugggcat t 21