



등록특허 10-2825946



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월27일  
(11) 등록번호 10-2825946  
(24) 등록일자 2025년06월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C12N 15/113* (2010.01) *A61K 31/7105* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C12N 15/1138* (2013.01)  
*A61K 31/7105* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7024039
- (22) 출원일자(국제) 2017년02월01일  
심사청구일자 2022년01월27일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월21일
- (65) 공개번호 10-2018-0104075
- (43) 공개일자 2018년09월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2017/000166
- (87) 국제공개번호 WO 2017/134525  
국제공개일자 2017년08월10일

(30) 우선권주장  
62/290,298 2016년02월02일 미국(US)

## (56) 선행기술조사문현

US20150141492 A1\*

JP5624474 B2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

전체 청구항 수 : 총 28 항

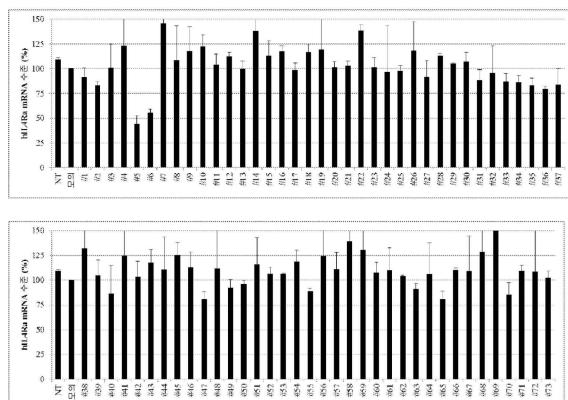
심사관 : 정이든

(54) 발명의 명칭 IL4R  $\alpha$  , TRPA1, 또는 F2RL1을 표적화하는 RNA 복합체를 사용한 아토피 피부염 및 천식의 치료

## (57) 요약

특정 양태에서, 본원은 IL4R  $\alpha$  , TRPA1, 및/또는 F2RL1 발현을 억제하여 아토피 피부염 또는 천식 치료에 유용한 RNA 복합체(예를 들어, asRNA 또는 세포 침투성 asRNA와 같은 비대칭 RNA 복합체)를 제공한다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

*C12N 2310/14* (2025.05)

*C12N 2310/313* (2013.01)

*C12N 2310/322* (2013.01)

*C12N 2310/3515* (2013.01)

(72) 발명자

**유다연**

서울특별시 금천구 디지털로12길 15 (가산동, 비즈  
트워크 바이올렛 5차) 633호

**업자**

경기도 수원시 팔달구 권광로 184 (인계동) 2동  
1804호

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

삭제

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

F2RL1 mRNA 서열에 대해 서열 상보성을 갖는 21 뉴클레오티드(nt) 길이의 안티센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥에 대해 서열 상보성을 갖는 15 내지 17 nt 길이의 센스 가닥을 포함하고, 상기 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 안티센스 가닥의 5' 말단과 센스 가닥의 3' 말단이 블런트 말단을 형성하는 복합체를 형성하는 RNA 복합체로서, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 421의 서열로 이루어진 것인, RNA 복합체.

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 420의 서열을 포함하는 것인 RNA 복합체.

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

제3항에 있어서, RNA 복합체가 세포에 의한 F2RL1 발현을 억제할 수 있는 RNA 복합체.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 세포가 상피 세포, 각질 세포, 폐포 세포, 또는 A549 세포인 RNA 복합체.

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

제3항에 있어서, RNA 복합체가 화학적 변형을 포함하는 RNA 복합체.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 화학적 변형이 2'-0-메틸화 뉴클레오시드, 포스포로티오에이트 결합 또는 소수성 모이어티(moietiy)인 RNA 복합체.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 소수성 모이어티가 콜레스테롤 모이어티인 RNA 복합체.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 콜레스테롤 모이어티가 센스 가닥의 3' 말단에 부착되는 RNA 복합체.

**청구항 15**

제12항에 있어서, 2'-0-메틸화 뉴클레오시드가 센스 가닥의 3' 말단에 위치하는 RNA 복합체.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 센스 가닥의 3' 말단 영역이 복수의 2'-0-메틸화 뉴클레오시드를 포함하는 RNA 복합체.

**청구항 17**

제12항에 있어서, 2'-0-메틸화 뉴클레오시드가 안티센스 가닥의 3' 말단에 위치하는 RNA 복합체.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 안티센스 가닥의 3' 말단 영역이 복수의 2'-0-메틸화 뉴클레오시드를 포함하는 RNA 복합체.

**청구항 19**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 적어도 25%가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 20**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 적어도 50%가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 21**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 적어도 75%가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 22**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 전부가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 23**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 적어도 25%가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 24**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 적어도 50%가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 25**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 적어도 75%가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 26**

제12항에 있어서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 간의 결합의 전부가 포스포로티오에이트 결합인 RNA 복합체.

**청구항 27**

제12항에 있어서, RNA 복합체가 하기에서 선택된 변형 RNA 복합체인 RNA 복합체:

(a) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

5' mCUmGAmCCmUCmCUmC\*U\*mG\*U\*cholesterol 3'의 센스 가닥; 및

5' ACAGAGAGGAGGUAmGC\*C\*A\*A\*G 3'의 안티센스 가닥;

(b) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

5' mCUmGAmCCmUCmCUmC\*U\*mG\*U\*cholesterol 3'의 센스 가닥; 및

5' ACAGAGAGGAGGUAmGmC\*mC\*A\*A\*G 3'의 안티센스 가닥;

(c) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

5' mCUmGAmCCmUCmCUmC\*U\*mG\*U\*cholesterol 3'의 센스 가닥; 및

5' ACAGAGAGGAGGUAmGmC\*mC\*mA\*mA\*mG 3'의 안티센스 가닥;

(d) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

5' mCUmGAmCCmUCmCUmCU\*mG\*U\*cholesterol 3'의 센스 가닥; 및

5' ACAGAGAGGAGGUAmA\*mG\*mC\*mC\*A 3'의 안티센스 가닥;

(e) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

5' mCUmGAmCCmUCmCUmCU\*mG\*U\*cholesterol 3'의 센스 가닥; 및

5' ACAGAGAGGAGGUAmGmC\*mC\*A\*A\*G 3'의 안티센스 가닥;

(f) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

5' mCUmGAmCCmUCmCUmC\*U\*mG\*U\*cholesterol 3'의 센스 가닥; 및

5' ACAGAGAGGAGGUAmA\*mG\*mC\*mC\*A 3'의 안티센스 가닥;

상기 m은 2'-O-methyl RNA이고, 상기 \*는 포스포로티오에이트 결합이다.

## 청구항 28

제12항에 있어서, RNA 복합체가 전달 비히클의 부재 하에서 세포의 세포막을 침투할 수 있는 RNA 복합체.

## 청구항 29

제3항에 있어서, RNA 복합체가 세포독성이 아닌 RNA 복합체.

## 청구항 30

제3항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제11항 내지 제29항 중 어느 한 항의 RNA 복합체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 아토피 피부염 또는 천식을 치료하기 위한 약학 조성물.

## 청구항 31

제30항에 있어서, 약학 조성물이 흡입용으로 제형화되는 약학 조성물.

## 청구항 32

제30항에 있어서, 약학 조성물이 흡입제용으로 제형화되는 약학 조성물.

## 청구항 33

제30항에 있어서, 약학 조성물이 국소 투여용으로 제형화되는 약학 조성물.

## 청구항 34

제30항에 있어서, 약학 조성물이 크림 또는 로션인 약학 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

연관 출원

[0001] 본 출원은 2016년 2월 2일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/290,298호의 우선권의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

### 배경기술

배경

[0004] 면역 체계의 조절장애는 아토피 피부염 및 천식과 같은 자가면역 질환을 야기할 수 있다. 습진으로도 지칭되는 아토피 피부염은 가려움 및 연한 피부, 부종, 및 홍반의 존재가 특징인 염증성 질환이다. 아토피 피부염은 어떤 연령에서도 발생할 수 있지만, 아동 및 유아에서 일반적이다.

[0005] 약 70%의 아토피 피부염 환자는 "아토피 행진(atopic march)"에 의해 천식이 발생하며, 이는 아토피 피부염이 천식 및 알레르기 비염으로 진행하는 것이 특징이다. 천식은 면역 체계의 조절장애와도 연관된 호흡기 장애이다. 더욱 구체적으로, 이는 기관지의 알레르기성 염증으로 인한 호흡기 경련 및 폐색을 특징으로 하는 만성 호흡기 질환이며, 반복적인 호흡 단축, 천명 및 기침을 야기한다. 천식 유병률은 전세계적으로 3억명의 개인에 이르는 것으로 추산되며, 주요 선진국 인구의 약 8%가 천식에 시달리고 있다.

[0006] IL4R $\alpha$ , F2RL1 및 TRPA1 유전자는 아토피 피부염 및/또는 천식의 증상의 개시 및 진행에서 핵심 역할을 한다. 외래 항원에 노출될 때, 아토피 피부염 환자의 수지상 세포는 Th2 세포를 활성화하며, 활성화된 Th2 세포에 의

해 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-5, IL-10, 및 IL-13)의 분비를 야기한다. 사이토카인 중에서, IL-4 및 IL-13은 아토피 피부염의 개시에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 한편, IL-4 및 IL-13은 피부 장벽을 유지하는 인간 베타 디펜신-3 및 필라그린의 억제를 통하여 아토피 피부염 증상을 악화시키는 것으로 보고되어 있다. IL-4 및 IL-13에 대한 수용체는 이종이량체(heterodimer)이고, IL4R  $\alpha$  (IL4R  $\alpha$ 로도 알려진 인터류킨 4 수용체, 알파)를 함유한다. 따라서, IL4R  $\alpha$ 의 하향-조절은 IL-4 및 IL-13의 신호를 차단할 수 있다.

[0007] 아토피 피부염 환자가 겪는 가려움 증상의 주요 원인은 각질 세포 내의 흉선 기질 림포포이에틴(thymic stromal lymphopoitin)(TSLP)의 과잉발현이며, 이는 TRPV1 및 TRPA1을 포함한 TRP(transient receptor potential; 일시적 수용체 전위) 이온 통로의 TRP를 증가시킨다. 따라서, 아토피 피부염의 증상은 TRPA1의 억제에 의해 치료될 수 있다.

[0008] 응고 인자 II(트롬빈) 수용체-유사 1(프로테아제-활성화 수용체(protease-activated receptor) 2, PAR2로도 알려진 F2RL1)은 피부의 각질 세포, 활성화된 내피 세포, 및 감각 신경에 의해 발현되고, 다양한 염증 반응, 색소 침착 생성, 및 피부 장벽 기능에 관여한다. F2RL1은 단백질분해효소의 활성화에서 중심적 역할을 하며, 아토피 피부염 환자에서 나타나는 염증 반응 및 악화된 피부 상태를 유도한다.

[0009] 따라서, 아토피 피부염 또는 천식의 치료를 위해 IL4R  $\alpha$ , TRPA1 및 F2RL1을 표적화하는 새롭고 개선된 치료제에 대한 필요성이 있다.

### 발명의 내용

#### 요약

특정 양태에서, 본원은 IL4R  $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1을 표적화하여, 아토피 피부염 및/또는 천식을 치료 및/또는 예방하는데 유용한 RNA 복합체를 제공한다. 특정 양태에서, 본원은 상기 RNA 복합체를 포함하는 약학 조성물 및 상기 RNA 복합체 및 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

특정 양태에서, 본원은 IL4R  $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 mRNA 서열에 대해 서열 상보성을 갖는 안티센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥에 대해 서열 상보성을 갖는 센스 가닥을 포함하는 RNA 복합체를 제공한다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 세포(예를 들어, 각질 세포)에 의한 IL4R  $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 발현을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭(asymmetric shorter-duplex small interfering) RNA(asirRNA)이다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9 또는 표 10에 열거된 RNA 복합체이다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 IL4RA#5의 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 TRPA1#81의 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 F2RL1#22의 안티센스 및 센스 가닥을 포함한다.

일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 RNA 복합체는 화학적 변형을 포함하고, 여기서 변형은 전달 비히클의 부재 하에서 세포막의 침투를 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 변형은 2'-0-메틸화 뉴클레오시드, 포스포로티오에이트 결합 또는 소수성 모이어티(moiety)이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 RNA 복합체는 소수성 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 소수성 모이어티는 소수성 특징을 갖는 임의의 화학 구조체일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 소수성 모이어티는 지질, 친유성 펩티드 및/또는 친유성 단백질이다. 일부 실시양태에서, 소수성 모이어티는 지질, 예컨대 콜레스테롤, 토코페롤, 또는 10 개 이상의 탄소 원자를 갖는 장쇄 지방산(예를 들어, 스테아르산 또는 팔미트산)이다. 일부 실시양태에서, 소수성 모이어티는 콜레스테롤이다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 표 2, 표 3, 표 5, 표 6, 표 8, 표 9 또는 표 10에 열거된 변형 RNA 복합체이다. 특정 실시양태에서, RNA 복합체는 세포독성이 아니다.

특정 양태에서, 본원은 본원에서 제공된 RNA 복합체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 양태에서, 약학 조성물은 국소 전달용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 크림 또는 로션이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 비경구, 정맥내, 또는 경구 전달용으로 제형화된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 흡입용으로 제형화된다.

[0015] 특정 양태에서, 본원은 본원에서 제공된 RNA 복합체와 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에 의한 IL4R  $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 발현을 억제하는 방법을 제공한다.

특정 양태에서, 본원은 본원에서 제공된 RNA 복합체 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 IL4R  $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 유전자 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본원은 본원에서 제공된 RNA 복합체 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 아토피 피부염 및/또는

천식에 대해 인간 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

## 도면의 간단한 설명

### [0017] 도면의 간단한 설명

도 1은 IL4R  $\alpha$ 를 표적화하는 73 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 2는 IL4R  $\alpha$ 를 표적화하는 15 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 3은 IL4R  $\alpha$ 를 표적화하는 2 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효과를 나타낸다.

도 4는 다양한 화학적 변형이 적용된 예시적 IL4R  $\alpha$ -표적화 세포-침투성(cell-penetrating) asirNA(IL4R  $\alpha$  cp-asirNA)의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 5는 예시적 cp-asirNA에 의한 IL4R  $\alpha$  단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 6은 상이한 안티센스 가닥 길이(19 또는 21 뉴클레오티드)의 4 개의 cp-asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 7은 4 개의 예시적 cp-asirNA에 의한 IL4R  $\alpha$  단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 8은 인간 IL4R  $\alpha$  mRNA 서열을 제공한다.

도 9는 TRPA1을 표적화하는 102 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 10은 TRPA1을 표적화하는 14 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효과를 나타낸다.

도 11은 TRPA1을 표적화하는 14 개의 예시적 asirNA에 의한 TRPA1 단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 12는 다양한 화학적 변형이 적용된 예시적 TRPA1-표적화 세포-침투성 asirNA(TRPA1 cp-asirNA)의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 13은 예시적 cp-asirNA에 의한 TRPA1 단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 14는 상이한 안티센스 가닥 길이(19 또는 21 뉴클레오티드) 및 상이한 센스 가닥 화학적 변형(3 또는 4 포스포로티오에이트 결합)의 8 개의 cp-asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 15는 8 개의 예시적 cp-asirNA에 의한 TRPA1 단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 16은 4 개의 예시적 cp-asirNA에 의한 TRPA1 단백질 발현의 억제를 나타낸다. A549 세포는 형질감염 시약의 부재 하에서 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 cp-asirNA와 함께 항온처리되었다.

도 17은 인간 TRPA1 mRNA 서열을 제공한다.

도 18은 F2RL1을 표적화하는 100 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 19는 F2RL1을 표적화하는 29 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 20은 2'-0-메틸화 변형을 함유하는 32 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 21은 F2RL1을 표적화하는 12 개의 예시적 asirNA의 유전자 침묵 효과를 나타낸다.

도 22는 F2RL1을 표적화하는 12 개의 예시적 asirNA에 의한 F2RL1 단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 23은 다양한 화학적 변형이 적용된 예시적 F2RL1-표적화 세포-침투성 asirNA(cp-asirNA 또는 cp-asirF2RL1)의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 24는 예시적 cp-asirNA에 의한 F2RL1 mRNA 발현의 억제를 나타낸다.

도 25는 예시적 cp-asirNA에 의한 F2RL1 단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 26은 상이한 안티센스 가닥 길이(19 또는 21 뉴클레오티드)의 8 개 cp-asirNA의 유전자 침묵 효율을 나타낸다.

도 27은 8 개의 예시적 cp-asirNA에 의한 F2RL1 단백질 발현의 억제를 나타낸다.

도 28은 인간 F2RL1의 mRNA 서열을 나타낸다.

도 29는 유도된 아토피 피부염 모델에서 cp-asiRNA 치료의 예시적 일정을 나타낸다.

도 30은 큰다리먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*) 신체 추출(Df) 크림 처치된 샘플에서 관찰된 스크래칭(scratching) 시간을 나타낸다.

도 31은 아토피 피부염의 설치류에서 피내 주사 대 크림 cp-asiRNA 적용을 나타낸다.

도 32는 아토피 피부염 설치류 모델의 피부 단면 영상을 분석함으로써, 피부 단면 및 정량화된 표피 영역의 H&E 염색을 나타낸다.

도 33은 치료된 피부 영역의 비만 세포 침투 분석을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

상세한 설명

[0019]

일반사항

[0020]

특정 양태에서, 본원은 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 및/또는 F2RL1을 억제하여, 아토피 피부염 및/또는 천식에 유용한 비대칭 RNA 복합체(예를 들어, asiRNA 또는 cp-asiRNA)를 제공한다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 화학적으로 변형되어, 형질감염 비히클의 필요 없이 세포를 침투할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9 또는 표 10에 열거된 RNA 복합체이다. 특정 양태에서, 본원은 상기 RNA 복합체를 포함하는 약학 조성물 및 상기 RNA 복합체 및 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0021]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNA 복합체는 asiRNA 또는 cp-asiRNA이다. 본원에 사용된 바에 있어서, 용어 asiRNA는 19-21 nt 안티센스 가닥 및 13-17 nt 센스 가닥을 갖는 이중-가닥 비대칭 짧은 간섭 RNA 분자를 지칭한다. asiRNA에 대한 추가 정보는 미국 특허 공개 제2012/0238017호 및 Chang *et al.*, *Mol. Ther.* 17:725-732 (2009)에서 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0022]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNA 복합체는 리포좀, 양이온성 중합체, 세포 침투성 펩티드(cell penetrating peptide)(CPP), 단백질 형질도입 도메인(protein transduction domain)(PTD), 항체 및/또는 앱타머와 같은 전달 비히클을 사용하여 세포에 전달된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNA 복합체는 화학적으로 변형되어, 세포에서 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 및/또는 F2RL1 억제를 매개하기 위하여 상기 전달 비히클의 사용을 필요로 하지 않는다. 상기 RNA 복합체는 본원에서 세포-침투성 asiRNA(cp-asiRNA)로 지칭된다.

[0023]

정의

[0024]

편의를 위해, 본 명세서, 실시예, 및 첨부된 청구항에서 사용되는 특정 용어들이 여기에 수집된다.

[0025]

관사 "하나" 및 "하나의"는 본원에서 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하기 위해 사용된다. 예로서, "하나의 요소"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.

[0026]

본원에서 사용된 바에 있어서, 용어 "투여하는"은 약제 또는 조성물을 대상체에게 제공하는 것을 의미하며, 비제한적으로, 전문 의료진에 의한 투여 및 자가-투여를 포함한다.

[0027]

본원에서 사용된 바에 있어서, 용어 "면역조절제"는 면역 체계를 약화, 자극, 또는 그 외에 조절하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 예는, 비제한적으로, 류코트리엔 수용체, 면역억제제(예를 들어, FK-506) 또는 사이토카인을 포함한다.

[0028]

본원에 사용된 바에 있어서, 용어 "간섭 핵산" 및 "억제 핵산"은 상호교환적으로 사용된다. 간섭 핵산은 일반적으로 환형 서브유닛의 서열을 포함하고, 이를 각각은 염기쌍 형성 모이어티가 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기쌍 형성에 의해 핵산(전형적으로 RNA) 내의 표적 서열에 하이브리드화되어, 표적 서열 내에서 핵산: 올리고머 헤테로듀플렉스(heteroduplex)를 형성하게 하는 서브유닛간의 연결에 의해 연결된 염기쌍 형성 모이어티를 보유한다. 간섭 RNA 분자는, 비제한적으로, 안티센스 분자, siRNA 분자, asiRNA 분자, cp-asiRNA 분자, 단일-가닥 siRNA 분자, miRNA 분자 및 shRNA 분자를 포함한다. 상기 간섭 핵산은 mRNA의 번역을 차단 또는 억제하거나, 천연 프리(pre)-mRNA 스플라이스 가공을 억제하거나, 표적화된 mRNA의 분해를 유도하도록 설계될 수 있으며, 그것이 하이브리드화되는 표적 서열을 "향하거나" 또는 "이에 대해 표적화된다"고 지칭될 수 있다. 간섭 핵산은, 예를 들어 펩티드 핵산(peptide nucleic acid)(PNA), LNA(locked nucleic acid), 2'-O-메틸 올리고뉴클레오티

드 및 RNA 간섭제(siRNA 약제)를 포함할 수 있다. RNAi 분자는 일반적으로 표적 분자와 헤테로듀플렉스를 형성함으로써 작용하며, 이는 선택적으로 분해되거나 "녹 다운(knocked down)"되므로, 표적 RNA를 비활성화시킨다. 일부 조건 하에서, 간섭 RNA 분자는 또한 전사물 번역을 억제하고/하거나 전사물의 전사를 억제함으로써 표적 전사물을 비활성화시킬 수 있다. 간섭 핵산은 상기 기재된 방식으로 표적 핵산에 대해 표적화되었을 때, 단백질과 같은 생물학적 관련 표적에 대해 "표적화된다"고 더욱 일반적으로 지칭된다.

[0029] 용어 "폴리뉴클레오티드", 및 "핵산"은 상호교환적으로 사용된다. 이들은 뉴클레오티드의 중합 형태를 지칭하는 것으로 임의 조합 및 임의 길이의 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 또는 이의 유사체일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 임의의 3차원 구조를 가질 수 있고, 임의의 기능을 수행할 수 있다. 다음은 폴리뉴클레오티드의 비제한적 예이다: 유전자 또는 유전자 단편의 코딩 또는 비-코딩 영역, 연관 분석으로부터 정의된 유전자좌들(유전자좌), 엑손, 인트론, 메신저 RNA(mRNA), 전달 RNA, 리보솜 RNA, 리보자임, cDNA, 재조합 폴리뉴클레오티드, 분지형 폴리뉴클레오티드, 플라스미드, 벡터, 임의 서열의 단리된 DNA, 임의 서열의 단리된 RNA, 핵산 프로브, 및 프라이머. 폴리뉴클레오티드는 메틸화된 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 유사체와 같은 변형 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 중합체의 조립 전 또는 후에 부여될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는, 예컨대 라벨링 성분과의 콘쥬게이션(conjugation)에 의해 더욱 변형될 수 있다. 본원에서 제공된 모든 핵산 서열에서, U 핵염기는 T 핵염기와 상호교환될 수 있다.

[0030] 본원에서 사용되는 어구 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 액체 또는 고체 필러(filler), 희석제, 부형제, 또는 용매 캡슐화 물질과 같이, 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비허클을 의미한다.

[0031] 올리고머가 실질적으로 45°C 초과, 또는 적어도 50°C, 또는 적어도 60°C-80°C 또는 그 이상인 T<sub>m</sub>을 갖는 생리학적 조건 하에서 표적에 하이브리드화되는 경우, 올리고뉴클레오티드는 표적 폴리뉴클레오티드에 "특이적으로 하이브리드화된다". 상기 하이브리드화는 엄격한(stringent) 하이브리드화 조건에 상응한다. 소정 이온 강도 및 pH에서, T<sub>m</sub>은 표적 서열 중 50%가 상보성 폴리뉴클레오티드에 하이브리드화되는 온도이다. 다시, 상기 하이브리드화는 표적 서열에 대한 안티센스 올리고머의 "인접한" 또는 "실질적인" 상보성, 및 정확한 상보성으로 생길 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 바에 있어서, 용어 "대상체"는 치료 또는 요법을 위해 선택된 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다.

[0033] 본원에 사용된 어구 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 임의의 의학적 치료에 대해 적용 가능한 타당한 이득/위험 비로 대상체에서의 세포의 적어도 아집단에서 소망하는 효과를 생성하기에 효과적인 약제의 양을 의미한다.

[0034] 대상체에서의 질환을 "치료하는 것" 또는 질환을 갖는 대상체를 "치료하는 것"은 대상체가 약학적 치료, 예를 들어 약물의 투여를 받아, 질환의 적어도 하나의 증상이 감소되거나 악화가 예방되는 것을 지칭한다.

[0035] 본원에 사용된 바에 있어서, 장애 또는 병태를 "예방하는" 치료제는 장애 또는 병태의 개시 전에 통계적 샘플에 투여되었을 때, 미치료된 대조군 샘플에 비해 치료된 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 미치료된 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 1 이상의 증상의 개시를 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.

#### RNA 복합체

[0037] 특정 양태에서, 본원은 각각 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 및/또는 F2RL1 mRNA를 표적화하고, 세포에 의한 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 및/또는 F2RL1 발현을 억제하는 RNA 복합체를 제공한다. 인간 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 및 F2RL1 mRNA의 핵산 서열은 각각 도 8, 도 17, 및 도 28에 제공된다.

[0038] 특정 양태에서, 본원은 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 mRNA 서열(예를 들어, 인간 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 mRNA 서열)에 대한 서열 상보성을 갖는 안티센스 가닥 및 안티센스 가닥에 대한 서열 상보성을 갖는 센스 가닥을 포함하는 RNA 복합체를 제공한다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 세포에 의한 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 발현을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA(asirRNA)이다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 8 또는 표 10에 열거된 RNA 복합체이다. 본원에 기재된 RNA 복합체는 RNA 염기, 비-RNA 염기 또는 RNA 염기와 비-RNA 염기의 혼합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 특정 RNA 복합체는 주로 RNA 염기로 구성될 수 있으나, DNA 염기 또는 비-천연 산출 뉴클레오티드 또한 함유할 수 있다.

[0039] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 적어도 19 뉴클레오티드(nt) 길이이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥

은 19 내지 21 nt 길이(즉, 19, 20 또는 21 nt 길이)이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 적어도 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21 nt는 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 mRNA 서열에 대해 상보성이다. 완벽한 상보성은 필요하지 않다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 mRNA 서열에 대해 완벽히 상보성이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 적어도 24 nt 길이(예를 들어, 적어도 25 nt 길이, 적어도 26 nt 길이, 적어도 27 nt 길이, 적어도 28 nt 길이, 적어도 29 nt 길이, 적어도 30 nt 길이 또는 적어도 31 nt 길이)이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 124 nt 길이 이하(예를 들어, 100 nt 길이 이하, 90 nt 길이 이하, 80 nt 길이 이하, 70 nt 길이 이하, 60 nt 길이 이하, 50 nt 길이 이하 또는 40 nt 길이 이하)이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 31 nt 길이이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 적어도 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30 또는 31 nt는 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 mRNA 서열에 대해 상보성이다. 완벽한 상보성은 필요하지 않다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 mRNA 서열에 대해 완벽히 상보성이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 15 내지 17 nt 길이(즉, 15 nt 길이, 16 nt 길이 또는 17 nt 길이)이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 적어도 15 nt, 적어도 16 nt 또는 적어도 17 nt는 안티센스 가닥의 서열에 대해 상보성이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 안티센스 가닥의 서열에 대해 완벽히 상보성이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 안티센스 가닥의 5' 말단과 센스 가닥의 3' 말단이 블런트 말단(blunt end)을 형성하는 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 안티센스 가닥의 5' 말단이 센스 가닥의 3' 말단에 오버행(overhang)되는(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 nt 만큼) 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 센스 가닥의 5' 말단이 안티센스 가닥의 3' 말단에 오버행되는(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 nt 만큼) 복합체를 형성한다.

[0043] 일부 실시양태에서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥은 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 8 또는 표 10에 열거된 서열로부터 선택되는 센스 가닥 서열 및/또는 안티센스 가닥 서열을 갖는다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 RNA 복합체는 화학적 변형을 포함하고, 여기서 변형은 전달 비히클의 부재 하에서 세포막의 침투를 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 변형은 2'-0-메틸화 뉴클레오시드, 포스포로티오에이트 결합 또는 소수성 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 화학적 변형은 소수성 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 소수성 모이어티는 콜레스테롤 모이어티이다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 표 2, 표 3, 표 5, 표 6, 표 8, 표 9, 또는 표 10에 열거된 변형 RNA 복합체이다. 특정 실시양태에서, RNA 복합체는 세포독성이 아니다.

[0045] 본원에 기재된 RNA 복합체는 다양한 올리고뉴클레오티드 화학을 사용할 수 있다. 올리고뉴클레오티드 화학의 예는, 비제한적으로 펩티드 핵산(PNA), LNA(linked nucleic acid), 포스포로티오에이트, 2'0-Me-변형 올리고뉴클레오티드, 및 모폴리노 화학, 및 상기 것들 중 임의의 것의 조합을 포함한다. 일반적으로, PNA 화학은 2'0-Me 올리고뉴클레오티드에 비해 상대적으로 높은 이들의 표적 결합 강도 때문에, 더 짧은 표적화 서열을 사용할 수 있다. 포스포로티오에이트 및 2'0-Me-변형 화학은 보통 조합되어, 포스포로티오에이트 백본(backbone)을 가진 2'0-Me-변형 올리고뉴클레오티드를 생성한다. 예를 들어, PCT 공개 WO/2013/112053호 및 WO/2009/008725호를 참고하며, 이를 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0046] 펩티드 핵산(PNA)은 백본이 데옥시리보오스 백본과 구조적으로 동형인 DNA의 유사체이며, 피리미딘 또는 퓨린 염기가 부착된 N-(2-아미노에틸) 글리신 단위체로 구성된다. 천연 피리미딘 및 퓨린 염기를 함유한 PNA는 왓슨-크릭 염기쌍 형성 규칙을 따르는 상보성 올리고뉴클레오티드, 및 염기쌍 인식의 면에서 모방 DNA에 하이브리드화된다. PNA의 백본은 포스포디에스터 결합에 비해 펩티드 결합에 의해 형성되어, 이들이 안티센스 적용에 적합하게 한다(하기 구조 참고). 백본은 비하전되어, 정상보다 큰 열 안정성을 나타내는 PNA/DNA 또는 PNA/RNA 듀플렉스를 야기한다. PNA는 뉴클레아제 또는 프로테아제에 의해 인식되지 않는다.

[0047] 천연 구조로의 라디칼 구조 변화에도 불구하고, PNA는 DNA 또는 RNA에 대해 나선형으로 서열-특이적 결합할 수 있다. PNA의 특징은 상보성 DNA 또는 RNA에 대한 높은 결합 친화성, 단일-염기 미스매치(mismatch)에 의해 야기된 불안정화 효과, 뉴클레아제 및 프로테아제에 대한 저항성, 염 농도와 무관한 DNA 또는 RNA와의 하이브리드화 및 호모퓨린 DNA와의 트리플렉스(triplex) 형성을 포함한다. PANAGENE.TM.은 그의 독점 Bts PNA 단량체(Bts; benzothiazole-2-sulfonyl group(벤조티아졸-2-설포닐기)) 및 독점 올리고머화 공정을 개발하였다. Bts PNA 단량체를 사용한 PNA 올리고머화는 탈보호(deprotection), 커플링(coupling) 및 캡핑(capping)의 반복적인 사이

클로 구성된다. PNA는 당업계에 알려진 임의의 기법을 사용하여 인공적으로 생산될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,969,766호, 제7,211,668호, 제7,022,851호, 제7,125,994호, 제7,145,006호 및 제7,179,896호를 참고한다. 또한, PNA의 제조에 대해 미국 특허 제5,539,082호; 제5,714,331호; 및 제5,719,262호를 참고한다. PNA 화합물의 추가 교시는 Nielsen *et al.*, *Science*, 254:1497-1500, 1991에서 찾아볼 수 있다. 전술한 문헌의 각각은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0048] 간접 핵산은 또한 "LNA" 서브유닛을 함유할 수 있다. "LNA"는 가교된 핵산(bridged nucleic acid)(BNA)으로 지칭되는 변형 부류의 멤버이다. BNA는 C3-엔도(복측) 당 푸커(sugar pucker)에서 리보오스 고리의 입체구조를 잡그는 공유 결합이 특징이다. LNA에 대하여, 가교는 2'-O 및 4'-C 위치 사이의 메틸렌으로 구성된다. LNA는 백분 예비조직화 및 염기 중첩을 향상시켜, 하이브리드화 및 열 안정성을 증가시킨다.

[0049] LNA의 구조는, 예를 들어 Wengel, *et al.*, *Chemical Communications* (1998) 455; *Tetrahedron* (1998) 54:3607, 및 *Accounts of Chem. Research* (1999) 32:301; Obika, *et al.*, *Tetrahedron Letters* (1997) 38:8735; (1998) 39:5401, 및 *Bioorganic Medicinal Chemistry* (2008) 16:9230에서 찾아볼 수 있다. 본원에서 제공되는 화합물은 1 이상의 LNA를 포함할 수 있으며; 일부 경우에, 화합물은 완전히 LNA로 구성될 수 있다. 개별 LNA 뉴클레오시드 서브유닛의 합성 및 올리고뉴클레오티드로의 이의 결합을 위한 방법은, 예를 들어 미국 특허 제7,572,582호, 제7,569,575호, 제7,084,125호, 제7,060,809호, 제7,053,207호, 제7,034,133호, 제6,794,499호, 및 제6,670,461호에 기재되어 있으며, 이를 각각은 그 전체가 참고로 포함된다. 전형적인 서브유닛간 링커(linker)는 포스포디에스터 및 포스포로티오에이트 모이어티를 포함하고; 대안적으로, 비-인 함유 링커가 사용될 수 있다. 일부 실시양태는 각각의 LNA 서브유닛이 DNA 서브유닛에 의해 분리된 LNA-함유 화합물이다. 특정 화합물은 서브유닛간 링커가 포스포로티오에이트인 교차하는 LNA 및 DNA 서브유닛으로 구성된다.

[0050] 특정 실시양태에서, RNA 복합체는 콜레스테롤 모이어티에 연결된다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤 모이어티는 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤 모이어티는 안티센스 가닥의 3' 말단에 부착된다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤 모이어티는 센스 가닥의 5' 말단에 부착된다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤 모이어티는 안티센스 가닥의 5' 말단에 부착된다.

[0051] 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 2'-O-메틸화 뉴클레오시드를 포함한다. 2'-O-메틸화 뉴클레오시드는 리보오스 분자의 2'-OH 잔기에 메틸기를 수반한다. 2'-O-Me-RNA는 RNA와 동일한(또는 유사한) 거동을 나타내지만, 뉴클레아제 분해로부터 보호된다. 2'-O-Me-RNA는 또한 추가 안정화를 위해 포스포티오에이트 올리고뉴클레오티드(PTO)와 조합될 수 있다. 2'-O-Me-RNA(포스포디에스터 또는 포스포로티오에이트)는 당업계의 일반적 기법에 따라 합성될 수 있다(예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 Yoo *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 32:2008-16, 2004를 참고한다).

[0052] 일부 실시양태에서, 2'-O-메틸 뉴클레오시드는 센스 가닥의 3' 말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' 말단 영역은 복수의 2'-O-메틸화 뉴클레오시드(예를 들어, 3' 말단의 6 개 뉴클레오시드 중 2, 3, 4, 5 또는 6 개 2'-O-메틸화 뉴클레오시드)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2'-O-메틸 뉴클레오시드는 안티센스 가닥의 3' 말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단 영역은 복수의 2'-O-메틸화 뉴클레오시드(예를 들어, 3' 말단의 6 개 뉴클레오시드 중 2, 3, 4, 5 또는 6 개 2'-O-메틸화 뉴클레오시드)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' 말단 영역 및 안티센스 가닥의 3' 말단 영역 둘 다는 복수의 2'-O-메틸화 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 비변형 뉴클레오시드와 교번하는 2'-O-메틸화 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 비변형 뉴클레오시드와 교번하는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개 2'-O-메틸화 뉴클레오시드의 연속 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 비변형 뉴클레오시드와 교번하는 2'-O-메틸화 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 비변형 뉴클레오시드와 교번하는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개 2'-O-메틸화 뉴클레오시드의 연속 서열을 포함한다.

[0053] 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. "포스포로티오에이트"(또는 S-올리고(oligo))는 비-가교 산소 중 하나가 황으로 치환된 정상 DNA의 변이체이다. 뉴클레오티드간 결합의 황화는 5'에서 3'으로 및 3'에서 5'으로의 DNA POL 1 엑소뉴클레아제, 뉴클레아제 S1 및 P1, RNase, 혈청 뉴클레아제 및 뼈독포스포디에스테라아제를 비롯한 엔도- 및 엑소뉴클레아제의 작용을 감소시킨다. 포스포로티오에이트는 2 개의 주요 경로에 의해(하이드로겐 포스포네이트에 대한 카본 디설파이드 내의 원소 황 용액의 작용에 의해, 또는 포스파이트 트리에스터를 테트라에틸티우람 디설파이드(TETD) 또는 3H-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-디옥사이드(BDT D)로 황화시키는 방법에 의해) 제조된다(예를 들어, Iyer *et al.*, *J. Org. Chem.* 55, 4693-4699, 1990을 참고한다). 후자의 방법은 대부분의 유기 용매 내에서 원소 황의 불용성 문제 및 카본 디설파이드의 독성의 문제를

회피한다. TETD 및 BDTD 방법은 또한 높은 순도의 포스포로티오에이트를 생성한다.

[0054] 일부 실시양태에서, RNA 복합체의 센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 사이의 결합 중 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체의 센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 사이의 모든 결합은 포스포로티오에이트 결합이다.

[0055] 일부 실시양태에서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 사이의 결합 중 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 내의 리보뉴클레오티드 사이의 모든 결합은 포스포로티오에이트 결합이다.

[0056] 본원에 기재된 RNA 복합체는 세포와 접촉되거나 유기체(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 대안적으로, RNA 복합체를 코딩하는 구축물 및/또는 백터는 세포 또는 유기체와 접촉되거나 세포 또는 유기체에 도입될 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이러스성, 레트로바이러스성 또는 렌티바이러스성 백터가 사용된다.

[0057] 본원에 기재된 RNA 복합체는 당업계에 알려진 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNA 복합체는 화학적 합성에 의하거나 시험관내(*in vitro*) 전사로 제조될 수 있다.

[0058] 특정 양태에서, 본원은 본원에서 제공된 RNA 복합체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 피부에 대한 전달용으로(예를 들어, 크림 또는 로션으로서) 제형화된다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 폐에 대한 전달용으로(예를 들어, 흡입제로서) 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 또는 비경구 전달용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 아토피 피부염 또는 친식의 치료를 위한 제2 약제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드), 장기 작용성 베타 작용제(예를 들어, 살멘테롤 또는 포르모테롤), 또는 면역 조절제이다. 스테로이드의 예는 하이드로코르티손, 플루티카손, 무데소니드(medesonide), 모메타손, 베클로메타손, 시클레소니드 또는 플루니솔라이드를 포함한다. 면역조절제의 예는 몬테루카스트, 자필루카스트, 또는 질레우톤을 포함한다. 2 이상의 스테로이드, 장기 작용성 베타 작용제, 및 면역조절제는 약학 조성물과 함께 섭취될 수 있다.

[0059] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 피부에 대한 전달용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 에멀전, 크림, 로션, 젤, 오일, 연고, 에어로졸 스프레이, 또는 반고체 제형이다. 일부 실시양태에서, 국소 제형은 트레할로오스, 말토-엑스트린, 쌀가루, 미정질 셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 이노시톨, 프럭토-올리고사카라이드, 글루코-올리고사카라이드, 엑스트로오스, 수크로오스, 탈크, 물, 생리적 염류 용액, 요소, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 백색 바셀린, 이소프로필 미리스테이트, 라놀린, 라놀린 알코올, 미네랄 오일, 라벤더 오일, 네스트리움(*nasturtium*) 추출 오일, 소르비탄 모노-올레이트, 세틸스테아릴 알코올, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 세제, 수크로오스 스테아레이트, 수크로오스 코코에이트, 수크로오스 디스테아레이트, 2-에틸-1,3-헥산디올, 폴리옥시프로필렌-15-스테아릴 에터, 글리세롤 스테아레이트, 글리세린, 인공 경락, 세틸 알코올, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 및 메틸파라벤으로부터 선택되는 담체를 포함한다.

[0060] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 형질감염 비히클을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 전달 비히클(예를 들어, 리포좀, 양이온성 중합체, 세포 침투성 웨პ티드(CPP), 단백질 형질도입 도메인(PTD), 항체 및/또는 앱타머)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 다수(2 이상)의 RNA 복합체의 조합을 포함한다.

[0061] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 본원에 기재된 RNA 복합체를 담체 및, 선택적으로 1 이상의 부속 성분과 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본원에 기재된 약제를 액체 담체와 균일하고 친밀하게 연합시킴으로써 제조된다.

#### 치료 방법

[0063] 특정 양태에서, 본원은 본원에서 제공된 RNA 복합체와 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에 의한 IL4R $\alpha$ , TRPA1, 또는 F2RL1 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체는 변형 RNA 복합체이고, 세포는 형질감염 비히클의 부재 하에서 RNA 복합체와 접촉된다. 일부 실시양태에서, 세포는 전달 비히클(예를 들어, 리포좀, 양이온성 중합체, 세포 침투성 웨პ티드(CPP), 단백질 형질도입 도메인(PTD), 항체 및/또는 앱타머)의 존재 하에서 RNA 복합체와 접촉된다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간 대상체의 기도에 존재한다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간 대상체의 피부에 존재한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 아토피 피부염을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 천식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 여성이다. 일부

실시양태에서, 대상체는 남성이다.

[0064] 특정 양태에서, 본원은 본원에서 제공된 RNA 복합체 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 아토피 피부염 및/또는 천식에 대해 인간 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, RNA 복합체 또는 약학 조성물은 대상체의 기도에 투여된다. 특정 실시양태에서, RNA 복합체 또는 약학 조성물은 대상체의 피부에 투여된다. 일부 실시양태에서, RNA 복합체 또는 약학 조성물은 대상체에 의해 자가-투여된다.

[0065] 본 방법에서, 본원에 기재된 RNA 복합체는, 예를 들어 전달 비히를 없이(예를 들어, cp-asirNA에 대해), 전달 시약과 조합된 핵산으로서, 및/또는 본원에 기재된 RNA 복합체를 발현하는 서열을 포함하는 핵산으로서 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 당업계에 알려진 임의의 핵산 전달 방법이 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 적합한 전달 시약은, 비제한적으로, 예를 들어 미루스 트랜짓(Mirus Transit) TKO 친유성 시약; 리포택틴; 리포택타민; 셀펙틴; 폴리케타이온(polycation)(예를 들어, 폴리리신), 아텔로콜라겐, 나노플렉스 및 리포좀을 포함한다. 핵산 분자에 대한 전달 비히를로서 아텔로콜라겐의 사용은 Minakuchi *et al.* *Nucleic Acids Res.*, 32(13):e109 (2004); Hanai *et al.* *Ann NY Acad Sci.*, 1082:9-17 (2006); 및 Kawata *et al.* *Mol Cancer Ther.*, 7(9):2904-12 (2008)에 기재되어 있으며; 이를 각각은 그 전체가 본원에 포함된다. 예시적 간접 핵산 전달 시스템은 미국 특허 제8,283,461호, 제8,313,772호, 제8,501,930호, 제8,426,554호, 제8,268,798호 및 제8,324,366호에서 제공되며, 이를 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0066] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 리포좀은 본원에 기재된 RNA 복합체를 대상체에게 전달하기 위해 사용된다. 본원에 기재된 방법에서 사용하기에 적합한 리포좀은 일반적으로 콜레스테롤과 같은 중성 또는 음성 하전된 인지질 및 스테롤을 포함하는 표준 소수포-형성 지질로부터 형성될 수 있다. 지질의 선택은 일반적으로 소명하는 리포좀 크기 및 헬류에서 리포좀의 반감기와 같은 인자의 고려에 의해 유도된다. 리포좀을 제조하기 위한 다양한 방법이, 예를 들어 Szoka *et al.* (1980), *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467; 및 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호, 제4,837,028호, 및 제5,019,369호(이들 전체 개시물은 본원에 참고로 포함된다)에 기재된 바와 같이 알려져 있다.

[0067] 본 방법에서 사용하기 위한 리포좀은 또한 단핵 대식세포계(mononuclear macrophage system) ("MMS") 및 세망내 피계(reticuloendothelial system) ("RES")에 의한 클리어란스(clearance)를 회피하도록 변형될 수 있다. 상기 변형 리포좀은 표면 상에 또는 리포좀 구조 내로 결합된 옵소닌작용 억제 모이어티를 갖는다.

[0068] 본원에 기재된 리포좀을 제조하는데 사용하기 위한 옵소닌작용 억제 모이어티는 전형적으로 리포좀 막에 결합되는 큰 친수성 중합체이다. 본원에 사용된 바에 있어서, 옵소닌작용 억제 모이어티는 그것이, 예를 들어 막 내로의 자체적인 지질-가용성 앵커(anchor)의 삽입에 의해, 또는 막 지질의 작용기에 직접 결합함으로써, 막에 화학적 또는 물리적으로 부착될 때, 리포좀 막에 "결합"된다. 이들 옵소닌작용 억제 친수성 중합체는, 예를 들어 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제4,920,016호에 기재된 바와 같이, MMS 및 RES에 의한 리포좀의 섭취를 상당히 감소시키는 보호 표면 막을 형성한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 리포좀을 변형시키기에 적합한 옵소닌작용 억제 모이어티는 약 500 내지 약 40,000 달톤(dalton), 또는 약 2,000 내지 약 20,000 달톤의 수평균 분자량을 갖는 수용성 중합체이다. 상기 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜(PPG) 유도체; 예를 들어, 메톡시 PEG 또는 PPG, 및 PEG 또는 PPG 스테아레이트; 폴리아크릴아마이드 또는 폴리 N-비닐 피롤리돈과 같은 합성 중합체; 선형, 분지형, 또는 텐드리며 폴리아미도아민; 폴리아크릴산; 폴리알코올, 예를 들어 카복시기 또는 아미노기 화학적으로 연결되는 폴리비닐알코올 및 폴리자일리톨뿐 아니라 강글리오사이드 GM1과 같은 강글리오사이드를 포함한다. PEG의 공중합체, 메톡시 PEG, 또는 메톡시 PPG의 공중합체 또는 이의 유도체가 또한 적합하다. 또한, 옵소닌작용 억제 중합체는 PEG과 폴리아미노산, 폴리사카라이드, 폴리아미도아민, 폴리에틸렌아민, 또는 폴리뉴클레오티드의 블록 공중합체일 수 있다. 옵소닌작용 억제 중합체는 또한, 아미노산 또는 카복시산, 예를 들어 갈락투론산, 글루쿠론산, 마누론산, 히알루론산, 펩트산, 뉴라민산, 알긴산, 카라기난을 함유한 천연 폴리사카라이드; 아미노화된 폴리사카라이드 또는 올리고사카라이드(선형 또는 분지형); 또는, 예를 들어 탄산의 유도체와 반응하여 카복시기의 연결이 생성된 카복시화된 폴리사카라이드 또는 올리고사카라이드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 옵소닌작용 억제 모이어티는 PEG, PPG, 또는 이의 유도체이다. PEG 또는 PEG-유도체로 변형된 리포좀은 간혹 "페길화된(PEGylated) 리포좀"으로 지칭된다.

[0070] 본원에 개시된 약학 조성물은 국소, 흡입을 통해, 경구, 및 비경구를 포함한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 전신으로(예를 들어, 경구 또는 비경구 투여를 통해) 전달된다. 특정 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 흡입을 통해 폐 내부로 국부적으로 또는 폐부 상으로 국소로 전

달된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 피내 주사를 통해 전달된다.

[0071] 약학 조성물 내의 RNA 복합체의 실제 투여량 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대한 소망하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 RNA 복합체의 양을 얻도록 달라질 수 있다.

[0072] 선택된 투여량 수준은 사용된 특정 약제의 활성, 사용되는 특정 화합물의 투여 경로, 투여 시간, 배출 속도 또는 대사 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반 건강 및 이전 병력, 및 의료 업계에 잘 알려진 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0073] 당업계의 숙달된 의사는 필요한 약학 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 소망하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 낮은 수준으로 약학 조성물에서 사용되는 약제의 용량을 처방 및/또는 투여하고, 소망하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[0074] 일반적으로, 본원에 기재된 RNA 복합체의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하기에 효과적인 최저 용량인 RNA 복합체의 양일 것이다. 상기 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 의존할 것이다.

#### 실시예

##### 실시예 1: IL4R $\alpha$ -특이적 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA에 대한 스크리닝

[0075] 고효율로 IL4R $\alpha$ 를 억제하는 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA(asiRNA)를 확인하기 위해, 73개의 asiRNA를 합성하고 스크리닝하였다. 스크리닝된 asiRNA의 핵산 서열이 표 1에서 제공된다.

#### 표 1

표 1: 예시적 IL4R $\alpha$ -표적화 asiRNA에 대한 핵산 서열.

서열
IL4R $\alpha$ #1(S) : 5' AUCACCAAGAUUAAGA 3'
IL4R $\alpha$ #1(AS) : 5' UCUUAAUCUUGGUGAUGCUGA 3'
IL4R $\alpha$ #2(S) : 5' UCACCAAGAUUAAGAA 3'
IL4R $\alpha$ #2(AS) : 5' UUCUAAUCUUGGUGAUGCUG 3'
IL4R $\alpha$ #3(S) : 5' GCCUUCUCAAGCCUGC 3'
IL4R $\alpha$ #3(AS) : 5' GCAGGCCUUGAGAAGGCCUUGU 3'
IL4R $\alpha$ #4(S) : 5' CCUUCUCAAGCCUGCU 3'
IL4R $\alpha$ #4(AS) : 5' AGCAGGCCUUGAGAAGGCCUUG 3'
IL4R $\alpha$ #5(S) : 5' UCGGUCUCCGACUACA 3'
IL4R $\alpha$ #5(AS) : 5' UGUAGUCGGAGACGCAGGUGG 3'
IL4R $\alpha$ #6(S) : 5' GCGUCUCCGACUACAU 3'
IL4R $\alpha$ #6(AS) : 5' AUGUAGUCGGAGACGCAGGUG 3'
IL4R $\alpha$ #7(S) : 5' GUGGAAGGGCUCCUUC 3'
IL4R $\alpha$ #7(AS) : 5' GAAGGAGGCCUUCACAGCAG 3'
IL4R $\alpha$ #8(S) : 5' UGGAAGGGCUCCUUC 3'

[0076]

IL4Ra #8(AS) : 5' UGAAGGGAGCCCUUCCACAGCA 3'
IL4Ra #9(S) : 5' CAUCACCAAGAUUAAG 3'
IL4Ra #9(AS) : 5' CUUAAUCUUGGUGAUGCUGAC 3'
IL4Ra #10(S) : 5' CACCAAGAUUAAGAAA 3'
IL4Ra #10(AS) : 5' UUUCUUAAUCUUGGUGAUGCUGU 3'
IL4Ra #11(S) : 5' UGGGAUCAGAUUCCCA 3'
IL4Ra #11(AS) : 5' UGGGAUCAGAUUCCCA 3'
IL4Ra #12(S) : 5' GGGAUUCAGAUUCCCA 3'
IL4Ra #12(AS) : 5' UGGGAAUCUGAUUCCCA 3'
IL4Ra #13(S) : 5' AAGACAGGUCCUCUGGC 3'
IL4Ra #13(AS) : 5' GCCAGAGGACUGUCUUGCUGA 3'
IL4Ra #14(S) : 5' AGACAGUCCUCUGGCC 3'
IL4Ra #14(AS) : 5' GGCCAGAGGACUGUCUUGCUG 3'
IL4Ra #15(S) : 5' GACAGUCCUCUGGCCA 3'
IL4Ra #15(AS) : 5' UGGCCAGAGGACUGUCUUGC 3'
IL4Ra #16(S) : 5' ACAGUCCUCUGGCCAG 3'
IL4Ra #16(AS) : 5' CUUGGCCAGAGGACUGUCUUGC 3'
IL4Ra #17(S) : 5' CAGUCCUCUGGCCAGA 3'
IL4Ra #17(AS) : 5' UCUGGCCAGAGGACUGUCUUG 3'
IL4Ra #18(S) : 5' AGUCCUCUGGCCAGAG 3'
IL4Ra #18(AS) : 5' CUCUGGCCAGAGGACUGUCUU 3'
IL4Ra #19(S) : 5' GUCCUCUGGCCAGAGA 3'
IL4Ra #19(AS) : 5' UCUCUGGCCAGAGGACUGUCU 3'
IL4Ra #20(S) : 5' CUCCAGCAUGGGGCAG 3'
IL4Ra #20(AS) : 5' CUGCCCCAUGCUUGGAGGACAU 3'
IL4Ra #21(S) : 5' GGCUAUCAGGAGUUUG 3'
IL4Ra #21(AS) : 5' CAAACUCCUGAUAGCCACUGG 3'
IL4Ra #22(S) : 5' GCUAUCAGGAGUUUGU 3'
IL4Ra #22(AS) : 5' ACAAACUCCUGAUAGCCACUG 3'
IL4Ra #23(S) : 5' CUUCUCAAGCCUGCUU 3'
IL4Ra #23(AS) : 5' AAGCAGGCCUUGAGAAGGCCUU 3'
IL4Ra #24(S) : 5' AAUGGGGUGGCUUUGC 3'
IL4Ra #24(AS) : 5' GCAAAGCCACCCCAUUGGGAG 3'
IL4Ra #25(S) : 5' AUUGGGUGGCCUUUGC 3'
IL4Ra #25(AS) : 5' AGCAAAGCCACCCCAUUGGGA 3'
IL4Ra #26(S) : 5' CGUCUCCGACUACAUG 3'
IL4Ra #26(AS) : 5' CAUGUAGUCGGAGACGCAGGU 3'
IL4Ra #27(S) : 5' GACAGUUCACACCAAU 3'
IL4Ra #27(AS) : 5' AUUGGUGUGAACUGUCAGGUU 3'
IL4Ra #28(S) : 5' ACAGUUCACACCAUAG 3'

IL4Ra #28(AS) : 5' CAUUGGUGUGAACUGUCAGGU 3'
IL4Ra #29(S) : 5' CAGUUCACACCAAUGU 3'
IL4Ra #29(AS) : 5' ACAUUGGUGUGAACUGUCAGG 3'
IL4Ra #30(S) : 5' AGUUCACACCAAUGUC 3'
IL4Ra #30(AS) : 5' GACAUUGGUGUGAACUGUCAG 3'
IL4Ra #31(S) : 5' CUGGAGUGAGUGGAGC 3'
IL4Ra #31(AS) : 5' GCUCCACUCACUCCAGGUGGU 3'
IL4Ra #32(S) : 5' CAGCAUCACCAAGAUU 3'
IL4Ra #32(AS) : 5' AAUCUUGGUGAUGCUGACAU 3'
IL4Ra #33(S) : 5' AGCAUCACCAAGAUUA 3'
IL4Ra #33(AS) : 5' UAAUCUUGGUGAUGCUGACAU 3'
IL4Ra #34(S) : 5' GCAUCACCAAGAUUA 3'
IL4Ra #34(AS) : 5' UAAUCUUGGUGAUGCUGACAU 3'
IL4Ra #35(S) : 5' UAAGAAAGAAUGGUGG 3'
IL4Ra #35(AS) : 5' CCACCAUUCUUCUAAUCUU 3'
IL4Ra #36(S) : 5' AAGAAAGAAUGGUGGG 3'
IL4Ra #36(AS) : 5' CCCACCAUUCUUCUAAUCU 3'
IL4Ra #37(S) : 5' AGAAAGAAUGGUGGGA 3'
IL4Ra #37(AS) : 5' UCCCACCAUUCUUCUAAUC 3'
IL4Ra #38(S) : 5' GAUCCCCAACCCAGCC 3'
IL4Ra #38(AS) : 5' GGCUGGGUUGGGAAUCUGAUC 3'
IL4Ra #39(S) : 5' AGCAAGACAGUCCUCU 3'
IL4Ra #39(AS) : 5' AGAGGACUGUCUUGCUGAUC 3'
IL4Ra #40(S) : 5' GCAAGACAGUCCUCUG 3'
IL4Ra #40(AS) : 5' CAGAGGACUGUCUUGCUGAUC 3'
IL4Ra #41(S) : 5' CAAGACAGUCCUCUGG 3'
IL4Ra #41(AS) : 5' CCAGAGGACUGUCUUGCUGAU 3'
IL4Ra #42(S) : 5' GUUGUUUGAGGCCCG 3'
IL4Ra #42(AS) : 5' CGGGGCCUCAAACAACUCCAC 3'
IL4Ra #43(S) : 5' AACAGAGAGCCUGUUC 3'
IL4Ra #43(AS) : 5' GAACAGGCUCUCUGUUAGCCG 3'
IL4Ra #44(S) : 5' CUGGGAGCAGAUCCUC 3'
IL4Ra #44(AS) : 5' GAGGAUCUGCUCCCCAGGUUUC 3'
IL4Ra #45(S) : 5' CUAUCAGGAGUUUGUA 3'
IL4Ra #45(AS) : 5' UACAAACUCCUGAUAGCCACU 3'
IL4Ra #46(S) : 5' GGCUGGUUACAAGGCC 3'
IL4Ra #46(AS) : 5' GGCCUUGUAACCAGCCUCUCC 3'
IL4Ra #47(S) : 5' GCUGGUUACAAGGCCU 3'
IL4Ra #47(AS) : 5' AGGCCUUGUAACCAGCCUCUC 3'
IL4Ra #48(S) : 5' CUGGUUACAAGGCCUU 3'

[0080]

IL4Ra #48(AS) : 5' AAGGCCUUGUAACCAGCCUCU 3'
IL4Ra #49(S) : 5' UGGUACACAAGGCCUUC 3'
IL4Ra #49(AS) : 5' GAAGGCCUUGUAACCAGCCUC 3'
IL4Ra #50(S) : 5' GGUUACACAAGGCCUUCU 3'
IL4Ra #50(AS) : 5' AGAAGGCCUUGUAACCAGCCU 3'
IL4Ra #51(S) : 5' GUUACAAGGCCUUCUC 3'
IL4Ra #51(AS) : 5' GAGAAGGCCUUGUAACCAGCC 3'
IL4Ra #52(S) : 5' UUACAAGGCCUUCUCA 3'
IL4Ra #52(AS) : 5' UGAGAAGGCCUUGUAACCAGC 3'
IL4Ra #53(S) : 5' GUGCAGGCCACCUGAAA 3'
IL4Ra #53(AS) : 5' UUUCAGGUGGCCGACAGGUG 3'
IL4Ra #54(S) : 5' GCUGUGGCCUGCUGCUG 3'
IL4Ra #54(AS) : 5' CAGCAGCAGCCACAGCAAGGA 3'
IL4Ra #55(S) : 5' AGCCGAGCCUAGAAAC 3'
IL4Ra #55(AS) : 5' GUUUCUAGGCCUUCUAG 3'
IL4Ra #56(S) : 5' GGGAACAUAGAAGGUUC 3'
IL4Ra #56(AS) : 5' AGACCUCAUGUUCCCCAGAGC 3'
IL4Ra #57(S) : 5' CUUGCAGGAGCCCACC 3'
IL4Ra #57(AS) : 5' GGUGGGCUCCUGCAAGACCUU 3'
IL4Ra #58(S) : 5' UUGCAGGAGCCCACCU 3'
IL4Ra #58(AS) : 5' AGGUGGGCUCCUGCAAGACCU 3'
IL4Ra #59(S) : 5' AGUUCACACCAAUUGUC 3'
IL4Ra #59(AS) : 5' GACAUUUGGUGUGAACUGUCAG 3'
IL4Ra #60(S) : 5' UUUCAGAAUCUAUAAC 3'
IL4Ra #60(AS) : 5' GUUAUAGAUUCUGAAAUCUGC 3'
IL4Ra #61(S) : 5' UAUACGUGACCUACC 3'
IL4Ra #61(AS) : 5' GGUAGGUACGUUAUAGAUUC 3'
IL4Ra #62(S) : 5' CACCUGGAGUGAGUGG 3'
IL4Ra #62(AS) : 5' CCACUCACUCCAGGUGGUU 3'
IL4Ra #63(S) : 5' ACCUGGAGUGAGUGGA 3'
IL4Ra #63(AS) : 5' UCCACUCACUCCAGGUGGUU 3'
IL4Ra #64(S) : 5' UGUGCUAUGUCAGCAU 3'
IL4Ra #64(AS) : 5' AUGCUGACAUAGCACAACAGG 3'
IL4Ra #65(S) : 5' GUCAGCAUCACCAAGA 3'
IL4Ra #65(AS) : 5' UCUUGGUGAUGCUGACAUAGC 3'
IL4Ra #66(S) : 5' UCAGCAUCACCAAGAU 3'
IL4Ra #66(AS) : 5' AUCUUGGUGAUGCUGACAUAG 3'
IL4Ra #67(S) : 5' UGGUGGGAUCAAGAUUC 3'
IL4Ra #67(AS) : 5' GAAUCUGAUCCCCACCAUUCU 3'
IL4Ra #68(S) : 5' GGUGGGGAUCAGAUUCC 3'

[0081]

IL4Ra #68(AS) : 5' GGAAUCUGAUCCCCACCAUUCU 3'
IL4Ra #69(S) : 5' GUGCCACACUGGAAG 3'
IL4Ra #69(AS) : 5' CUUCCAGUGUGGGCACUUGGC 3'
IL4Ra #70(S) : 5' CUGGAAGAAUUGUCUU 3'
IL4Ra #70(AS) : 5' AAGACAAUUCUCCAGUGUGG 3'
IL4Ra #71(S) : 5' GUCCUCCAGCAUGGGG 3'
IL4Ra #71(AS) : 5' CCCCAUGCUGGAGGACAUUC 3'
IL4Ra #72(S) : 5' AGUGGCUAUCAGGAGU 3'
IL4Ra #72(AS) : 5' ACUCCUGAUAGCCACUGGUGG 3'
IL4Ra #73(S) : 5' GUGGCUAUCAGGAGUU 3'
IL4Ra #73(AS) : 5' AACUCCUGAUAGCCACUGGUG 3'

[0082]

[0083]

표 1에 열거된 asRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위

해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(fetal bovine serum)(FBS, Gibco), 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)(DMEM, Gibco)에서 A549 세포(ATCC)를 배양하였다. 형질감염 하루 전에,  $5 \times 10^3$  A549 세포를 96-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX(Invitrogen Inc.)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 0.1 nM의 asRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0084] 형질감염된 세포에서의 IL4R  $\alpha$  mRNA 수준은 형질감염 24 시간 후에 qRT-PCR을 사용하여 측정하였다. 구체적으로, qPCR용 Super Prep Cell Lysis & RT 키트(TOYOB0)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 총 RNA를 추출하고, cDNA를 합성하였다. IL4R  $\alpha$  TaqMan® Probe(Hs00166237\_m1)를 사용하여 IL4R  $\alpha$  유전자의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0085] 73 개의 asRNA 각각에 의한 IL4R  $\alpha$  억제의 수준을 도 1에 도시하였다. 후속 연구에서의 사용을 위해, 15 개의 asRNA 서열, #5, #6, #20, #32, #38, #40, #41, #44, #48, #56, #58, #59, #64, #67 및 #72를 선택하였다.

실시예 2: IL4R  $\alpha$ -표적화 asRNA를 사용한 IL4R  $\alpha$  mRNA 발현의 억제

[0087] 실시예 1에서 선택된 asRNA 서열을 IL4R  $\alpha$  mRNA 발현을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험하였다.

[0088] asRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95°C에서 5 분 동안, 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco) 및 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종(seed)하였다. RNAiMAX(Invitrogen Inc.)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 asRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0089] A549 세포에서의 IL4R  $\alpha$  mRNA 수준은 asRNA 형질감염 24 시간 후에 qRT-PCR을 사용하여 결정하였다. 구체적으로, RNAiPlus®(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. IL4R  $\alpha$  TaqMan® Probe(Hs00166237\_m1)를 사용하여 IL4R  $\alpha$ 의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S RNA를 증폭시켰다.

[0090] 15 개 asRNA의 IL4R  $\alpha$  억제 수준이 도 2에 제공된다. 후속 연구에서의 사용을 위해, IL4R  $\alpha$  mRNA의 40-50% 억제를 나타내는 asRNA #5 및 #6을 선택하였다.

실시예 3: IL4R  $\alpha$ -표적화 asRNA를 사용한 IL4R  $\alpha$  단백질 발현의 억제

[0092] 실시예 2에서 선택된 2 개의 asRNA를 IL4R  $\alpha$  단백질 발현을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험하였다.

[0093] asRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95°C에서 5 분 동안, 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX(Invitrogen Inc.)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 1 nM의 asRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0094] IL4R  $\alpha$  단백질 수준은 asRNA 형질감염 24 시간 후에 웨스턴 블로트를 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된 A549 세포를 1% SDS 용해 완충액(1% SDS, 100 mM Tris pH 8.0)으로 용해시켰다. 총 단백질 추출물 중 15  $\mu$ g을 8% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 3% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 항-IL4R  $\alpha$  항체(Acris) 및 항-GAPDH 항체(Santa Cruz)를 함유한 3% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 5% 탈지유에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL 기질(Thermo scientific)로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 IL4R  $\alpha$  및 GAPDH 빙드를 영상화하였다. 웨스턴 블로트의 결과를 도 3에 도시하였다.

실시예 4: 자가-전달을 위한 asRNA의 화학적 변형

[0096] asiRNA에 화학적 변형을 적용하고, 다른 전달 시약의 부재 하에서 변형 asiRNA의 세포 전달을 시험하였다. 하기 기재된 바에 있어서, 변형 중 일부는 asiRNA의 내포작용(endocytosis) 및 안정성을 개선하였다. 상기 세포 침투성 asiRNA(cp-asiRNA)는 전달 시약의 부재 하에서 세포 내로 전달될 수 있다.

[0097] A549 세포에서의 IL4R $\alpha$  mRNA 및 단백질 억제에 대하여 잠재적 cp-asiRNA(표 2)를 스크리닝하였다. 각각의 잠재적 cp-asiRNA를 전달 시약 없이 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 A549 세포와 함께 항온처리하였으며, IL4R $\alpha$  발현 수준을 qRT-PCR 및 웨스턴 블로트에 의해 측정하였다.

## 표 2

**표 2: 자가-전달 및 IL4R $\alpha$  억제에 대해 시험된 변형 asiRNA 서열.**  
(m= 2'-O-메틸 RNA. \*= 포스포로티오에이트 결합.)

명칭	서열
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #5 (s)	5' mUGmCGmUCmUCmCGmACmUA*mC*A*콜레스테롤 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #5 21(2,4) (AS)	5' UGUAGUCGGAGACGmCmAG*G*U*G*G 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #6 (s)	5' mGmGUmCUmCCmGAmCmAC*mA*U*콜레스테롤 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #6 21(2,4) (AS)	5' AUGUAGUCGGAGACmGmCA*G*G*U*G 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #6 21(7,4) (AS)	5' AUGUAGUCGGAGACmGmCmA*mG*mG*mU*mG 3'

[0098]

100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(FBS, Gibco) 및 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.

[0100]

표 2에 열거된 잠재적 cp-asiRNA를 Opti-MEM(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동에 의해 잠재적 cp-asiRNA의 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0101]

처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 각각의 시점에서 cp-asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0102]

cp-asiRNA 처치 48 시간 후에 RNAiPlus®(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. IL4R $\alpha$  TaqMan® Probe(Hs00166237\_m1)를 사용하여 IL4R $\alpha$ 의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0103]

IL4R $\alpha$  단백질 수준은 cp-asiRNA 처치 72 시간 후에 웨스턴 블로트를 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된 A549 세포를 1% SDS 용해 완충액(1% SDS, 100 mM Tris pH 8.0)으로 용해시켰다. A549 세포 총 단백질 추출물 중 15  $\mu$ g을 8% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 3% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 항-IL4R $\alpha$  항체(Acris) 및 항-GAPDH 항체(Santa Cruz)를 함유한 3% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 5% 탈지유에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL 기질(Thermo scientific)로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 IL4R $\alpha$  및 GAPDH 밴드를 영상화하였다.

[0104]

3 개의 잠재적 cp-asiRNA의 IL4R $\alpha$  억제 수준이 도 4 및 도 5에 제공된다. 결과적으로, 추가 연구를 위해 cp-asiRNA #5\_21(2, 4) 및 cp-asiRNA #6\_21(2, 4)을 선택하였다.

### 실시예 5: cp-asiRNA 구조체의 추가 화학적 변형.

[0106]

상이한 가닥 길이를 갖는 다른 잠재적 IL4R $\alpha$  cp-asiRNA 구조체를 합성하였으며, IL4R $\alpha$  발현을 억제하는 이의 능력에 대해 시험하였다(표 3).

## 표 3

**표 3: 추가 cp-asiRNA 서열.**  
(m= 2'-O-메틸 RNA. \*= 포스포로티오에이트 결합.)

명칭	서열
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #5 (s)	5' mUGmCGmUCmUCmCGmACmUA*mC*A*콜레스테롤 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #5 19(2,4) (AS)	5' UGUAGUCGGAGACGmC*mA*G*G*U 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #5 21(2,4) (AS)	5' UGUAGUCGGAGACGmCmAG*G*U*G*G 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #6 (s)	5' mGmGUmCUmCCmGAmCUmAC*mA*U*콜레스테롤 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #6 19(2,4) (AS)	5' AUGUAGUCGGAGACmG*mC*A*G*G 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #6 21 (2,4) (AS)	5' AUGUAGUCGGAGACmGmCA*G*G*U*G 3'

[0107]

[0108] 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(FBS, Gibco) 및 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.

[0109]

표 3에 열거된 잠재적 cp-asiRNA를 Opti-MEM(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동에 의해 잠재적 cp-asiRNA의 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0110]

처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 각각의 시점에서 cp-asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0111]

cp-asiRNA 처치 48 시간 후에 RNAiPlus®(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. IL4R $\alpha$  TaqMan® Probe(Hs00166237\_m1)를 사용하여 IL4R $\alpha$ 의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0112]

IL4R $\alpha$  단백질 수준은 cp-asiRNA 처치 72 시간 후에 웨스턴 블로트를 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된 A549 세포를 1% SDS 용해 완충액(1% SDS, 100 mM Tris pH 8.0)으로 용해시켰다. A549 세포 총 단백질 추출물 중 15  $\mu$ g을 8% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 3% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 항-IL4R $\alpha$  항체(Acris) 및 항-GAPDH 항체(Santa Cruz)를 함유한 3% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-큰큐레이트된 2 차 항체와 함께 5% 탈지유에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL 기질(Thermo scientific)로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 IL4R $\alpha$  및 GAPDH 밴드를 영상화하였다.

[0113]

도 6 및 도 7에 나타낸 바에 있어서, 상이한 안티센스 가닥 길이(21 또는 19 뉴클레오티드)를 갖는 cp-asiRNA는 유사한 mRNA 수준의 IL4R $\alpha$  억제를 나타내었다.

실시예 6: TRPA1-특이적 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA에 대한 스크리닝

[0115]

고효율로 TRPA1을 억제하는 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA(asiRNA)를 확인하기 위해, 102 개의 asiRNA를 합성하고 스크리닝하였다. 스크리닝된 asiRNA의 핵산 서열이 표 4에서 제공된다.

## 표 4

표 4: 예시적 TRPA1-표적화 asiRNA에 대한 핵산 서열.

서열
TRPA1#1(S) : 5' UGAAGGACGCUCUCCA 3'
TRPA1#1(AS) : 5' UGGAGAGCGUCCUUCAGAAUC 3'
TRPA1#2(S) : 5' GAAGGACGCUCUCCAC 3'
TRPA1#2(AS) : 5' GUGGAGAGCGUCCUUCAGAAU 3'
TRPA1#3(S) : 5' UGAAGGACGCUCUCCA 3'
TRPA1#3(AS) : 5' UGGAGAGCGUCCUUCAGAAUC 3'
TRPA1#4(S) : 5' AGGACGCUCUCCACUU 3'
TRPA1#4(AS) : 5' AAGUGGAGAGCGUCCUUCAGA 3'
TRPA1#5(S) : 5' GGACGCUCUCCACUUA 3'
TRPA1#5(AS) : 5' UAAGUGGAGAGCGUCCUUCAG 3'
TRPA1#6(S) : 5' GACGCUCUCCACUUAU 3'
TRPA1#6(AS) : 5' AUAAGUGGAGAGCGUCCUUA 3'

[0116]

TRPA1#7(S) : 5' UUUUGCAGCCAGUUAU 3'
TRPA1#7(AS) : 5' AUAACUGGCUGCAAAUGCAG 3'
TRPA1#8(S) : 5' UUUGCAGCCAGUUUAUG 3'
TRPA1#8(AS) : 5' CAUAACUGGCUGCAAAUGCA 3'
TRPA1#9(S) : 5' UUGCAGCCAGUUUAUGG 3'
TRPA1#9(AS) : 5' CCAUAACUGGCUGCAAAUGC 3'
TRPA1#10(S) : 5' UGCAGCCAGUUUAUGGG 3'
TRPA1#10(AS) : 5' CCCAUAAACUGGCUGCAAAUAG 3'
TRPA1#11(S) : 5' GCAGCCAGUUUAUGGGC 3'
TRPA1#11(AS) : 5' GCCCAUAACUGGCUGCAAAAU 3'
TRPA1#12(S) : 5' CAGCCAGUUUAUGGGCG 3'
TRPA1#12(AS) : 5' CGCCCAUAACUGGCUGCAAAA 3'
TRPA1#13(S) : 5' CAUAAGUGAUACGAGG 3'
TRPA1#13(AS) : 5' CCUCGUAUCACUUAUGUCUUG 3'
TRPA1#14(S) : 5' AUAAGUGAUACGAGGC 3'
TRPA1#14(AS) : 5' AAGACAUAAAGUGAUACGAGGC 3'
TRPA1#15(S) : 5' UAAGUGAUACGAGGCU 3'
TRPA1#15(AS) : 5' AGCCUCGUAUCACUUAUGUCU 3'
TRPA1#16(S) : 5' AAGUGAUACGAGGCUU 3'
TRPA1#16(AS) : 5' AAGCCUCGUAUCACUUAUGUC 3'
TRPA1#17(S) : 5' CAGUGACCACAAUGGC 3'
TRPA1#17(AS) : 5' GCCAUUGUGGUACUGAGAAA 3'
TRPA1#18(S) : 5' AGUGACCACAAUGGCU 3'
TRPA1#18(AS) : 5' AGCCAUUGUGGUACUGAGAA 3'
TRPA1#19(S) : 5' GUGACCACAAUGGCUG 3'

TRPA1#19(AS) : 5' CAGCCAUUGUGGUACUGAGA 3'
TRPA1#20(S) : 5' UGACCACAAUGGCUGG 3'
TRPA1#20(AS) : 5' CCAGCCAUUGUGGUACUGAG 3'
TRPA1#21(S) : 5' GACCACAAUGGCUGGA 3'
TRPA1#21(AS) : 5' UCCAGCCAUUGUGGUACUGA 3'
TRPA1#22(S) : 5' ACCACAAUGGCUGGAC 3'
TRPA1#22(AS) : 5' GUCCAGCCAUUGUGGUACUG 3'
TRPA1#23(S) : 5' CACUCAGACCAUGAAG 3'
TRPA1#23(AS) : 5' CUUCAUGGUCUGAGUGUACCC 3'
TRPA1#24(S) : 5' ACUCAGACCAUGAAGG 3'
TRPA1#24(AS) : 5' CCUUCAUUGGUCUGAGUGUACC 3'
TRPA1#25(S) : 5' CUCAGACCAUGAAGGU 3'
TRPA1#25(AS) : 5' ACCUUCAUGGUCUGAGUGUAC 3'
TRPA1#26(S) : 5' UCAGACCAUGAAGGUC 3'
TRPA1#26(AS) : 5' GACCUUCAUGGUCUGAGUGUA 3'
TRPA1#27(S) : 5' CAGACCAUGAAGGUCA 3'
TRPA1#27(AS) : 5' UGACCUUCAUGGUCUGAGUGU 3'
TRPA1#28(S) : 5' AGACCAUGAAGGUCAU 3'
TRPA1#28(AS) : 5' AUGACCUUCAUGGUCUGAGUG 3'
TRPA1#29(S) : 5' GACCAUGAAGGUCAUU 3'
TRPA1#29(AS) : 5' AAUGACCUUCAUGGUCUGAGU 3'
TRPA1#30(S) : 5' ACCAUGAAGGUCAUUC 3'
TRPA1#30(AS) : 5' GAAUGACCUUCAUGGUCUGAG 3'
TRPA1#31(S) : 5' CCAUGAAGGUCAUUCU 3'
TRPA1#31(AS) : 5' AGAAUGACCUUCAUGGUCUGA 3'

TRPA1#32(S) : 5' CAUGAAGGUCAUUCUU 3'
TRPA1#32(AS) : 5' AAGAAUGACCUUCAUGGUCUG 3'
TRPA1#33(S) : 5' AUGAAGGUCAUUCUUG 3'
TRPA1#33(AS) : 5' CAAGAAUGACCUUCAUGGUCU 3'
TRPA1#34(S) : 5' UGAAGGUCAUUCUUGA 3'
TRPA1#34(AS) : 5' UCAAGAAUGACCUUCAUGGUC 3'
TRPA1#35(S) : 5' GAAGGUCAUUCUUGAU 3'
TRPA1#35(AS) : 5' AUCAAGAAUGACCUUCAUGGU 3'
TRPA1#36(S) : 5' AAGGUCAUUCUUGAUAC 3'
TRPA1#36(AS) : 5' UAUCAAGAAUGACCUUCAUGG 3'
TRPA1#37(S) : 5' AGGUCAUUCUUGAUAC 3'
TRPA1#37(AS) : 5' GUAUCAAGAAUGACCUUCAUG 3'
TRPA1#38(S) : 5' GGUCAUUCUUGAUACU 3'
TRPA1#38(AS) : 5' AGUAUCAAGAAUGACCUUCAU 3'
TRPA1#39(S) : 5' GUCAUUCUUGAUACUA 3'
TRPA1#39(AS) : 5' UAGUAUCAAGAAUGACCUUCA 3'
TRPA1#40(S) : 5' UCAUUCUUGAUACUAA 3'
TRPA1#40(AS) : 5' UUAGUAUCAAGAAUGACCUUUC 3'
TRPA1#41(S) : 5' CAGAAGACAAGGUCCUG 3'
TRPA1#41(AS) : 5' CAGGACUUGUCUUCUGUGGAA 3'
TRPA1#42(S) : 5' UUUCCAACAGAAAAGG 3'
TRPA1#42(AS) : 5' CCUUUUCUGUUGGAAAUUUG 3'
TRPA1#43(S) : 5' GGCAAUGUGGAGCAAU 3'
TRPA1#43(AS) : 5' AUUGCUCACAUUGGCCACUGC 3'
TRPA1#44(S) : 5' GCAGGUGGAACUCAU 3'

TRPA1#44(AS) : 5' AUGAAGUUCCACCUGCAUAGC 3'
TRPA1#45(S) : 5' CAGGUGGAACUCAUA 3'
TRPA1#45(AS) : 5' UAUGAAGUUCCACCUGCAUAG 3'
TRPA1#46(S) : 5' AGGUGGAACUCAUAC 3'
TRPA1#46(AS) : 5' GUAUGAAGUUCCACCUGCAUA 3'
TRPA1#47(S) : 5' GGUGGAACUCAUACC 3'
TRPA1#47(AS) : 5' GGUAUGAAGUUCCACCUGCAU 3'
TRPA1#48(S) : 5' GUGGAACUCAUACCA 3'
TRPA1#48(AS) : 5' UGGUAUGAAGUUCCACCUGCA 3'
TRPA1#49(S) : 5' UGAUUAUGGAAAUACC 3'
TRPA1#49(AS) : 5' GGUAUUUCCAUAAUCAUCCAU 3'
TRPA1#50(S) : 5' AAUACCCCUCUGCAUU 3'
TRPA1#50(AS) : 5' AAUGCAGAGGGGUUUUCCAU 3'
TRPA1#51(S) : 5' UACCCCUCUGCAUUGU 3'
TRPA1#51(AS) : 5' ACAAUGCAGAGGGGUUUUCC 3'
TRPA1#52(S) : 5' ACCCCUCUGCAJUGUG 3'
TRPA1#52(AS) : 5' CACAAUGCAGAGGGGUUUUC 3'
TRPA1#53(S) : 5' UUGUGCUGUAGAAAAA 3'
TRPA1#53(AS) : 5' UUUUUCUACAGCACAAUGCAG 3'
TRPA1#54(S) : 5' ACGCUCUCCACUUAUA 3'
TRPA1#54(AS) : 5' UAUAAUGGGAGAGCGUCCUUC 3'
TRPA1#55(S) : 5' CCACUUUAUUAGCAA 3'
TRPA1#55(AS) : 5' UUGCUALUAAGUGGAGAGC 3'
TRPA1#56(S) : 5' GUGCCCAAGUAGACAU 3'
TRPA1#56(AS) : 5' AUGUCUACUUGGGCACCUUA 3'

TRPA1#57(S) : 5' UGCCCAAGUAGACAUUA 3'
TRPA1#57(AS) : 5' UAUGUCUACUUGGGCACUUU 3'
TRPA1#58(S) : 5' GCCCAAGUAGACAUAA 3'
TRPA1#58(AS) : 5' UUAUGUCUACUUGGGCACUU 3'
TRPA1#59(S) : 5' CCCAAGUAGACAUAAA 3'
TRPA1#59(AS) : 5' UUUUAUGUCUACUUGGGCACCU 3'
TRPA1#60(S) : 5' CAAGUAGACAUAAAAG 3'
TRPA1#60(AS) : 5' CUUUUAUGUCUACUUGGGCAC 3'
TRPA1#61(S) : 5' AAGUAGACAUAAAAGA 3'
TRPA1#61(AS) : 5' UCUUUUAUGUCUACUUGGGCA 3'
TRPA1#62(S) : 5' AGUAGACAUAAAAGAU 3'
TRPA1#62(AS) : 5' AUCUUUUUAUGUCUACUUGGGC 3'
TRPA1#63(S) : 5' AUUUAUGCAGAUGCAA 3'
TRPA1#63(AS) : 5' UUGCAUCUGCAUAAAUCAGG 3'
TRPA1#64(S) : 5' UAUGGGCGUAUCAAUA 3'
TRPA1#64(AS) : 5' UAUUGAUACGCCAUACUGG 3'
TRPA1#65(S) : 5' AUGGGCGUAUCAAUAC 3'
TRPA1#65(AS) : 5' GUAUUGAUACGCCAUACUG 3'
TRPA1#66(S) : 5' CGAGGCUUCUGAAUGA 3'
TRPA1#66(AS) : 5' UCAUUCAGAACGCCUCGUAUCA 3'
TRPA1#67(S) : 5' GAGGCUUCUGAAUGAA 3'
TRPA1#67(AS) : 5' UUCAUUCAGAACGCCUCGUAUCA 3'
TRPA1#68(S) : 5' AGGCUUCUGAAUGAAG 3'
TRPA1#68(AS) : 5' CUUCAUUCAGAACGCCUCGUAU 3'
TRPA1#69(S) : 5' UCUCAGUGACCACAAU 3'

TRPA1#69(AS) : 5' AUUGUGGUACUGAGAAACAA 3'
TRPA1#70(S) : 5' CUCAGUGACCACAAUG 3'
TRPA1#70(AS) : 5' CAUUGUGGUACUGAGAAACA 3'
TRPA1#71(S) : 5' ACACUCAGACCAUGAA 3'
TRPA1#71(AS) : 5' UUCAUGGUCUGAGUGUACCCG 3'
TRPA1#72(S) : 5' ACUGUCUUGGUCUCAU 3'
TRPA1#72(AS) : 5' AUGAGACCAAGACAGUAAGAU 3'
TRPA1#73(S) : 5' CUGUCUUGGUCUCAUA 3'
TRPA1#73(AS) : 5' UAUGAGACCAAGACAGUAAGA 3'
TRPA1#74(S) : 5' UGUCUUGGUCUCAUAC 3'
TRPA1#74(AS) : 5' GUAUGAGACCAAGACAGUAAG 3'
TRPA1#75(S) : 5' AUUUUUGGGUAUUGCA 3'
TRPA1#75(AS) : 5' UGCAAUACCCAAUUAUACUUG 3'
TRPA1#76(S) : 5' GGGUAUUGCAAAGAAG 3'
TRPA1#76(AS) : 5' CUUCUUUGCAAUACCCAAUUA 3'
TRPA1#77(S) : 5' UUUUCCAACAGAAAAG 3'
TRPA1#77(AS) : 5' CUUUUCUGUUGGAAAAUUUGC 3'
TRPA1#78(S) : 5' GCAAUGUGGAGCAAU 3'
TRPA1#78(AS) : 5' AAUUGCUCACAUUGCCACUG 3'
TRPA1#79(S) : 5' UUUUGGACUCAGCUUU 3'
TRPA1#79(AS) : 5' AAAGCUGAGUCCAAAAGCCAG 3'
TRPA1#80(S) : 5' UUUGGACUCAGCUUUU 3'
TRPA1#80(AS) : 5' AAAAGCUGAGUCCAAAAGCCA 3'
TRPA1#81(S) : 5' UUGGACUCAGCUUUUA 3'
TRPA1#81(AS) : 5' UAAAAGCUGAGUCCAAAAGCC 3'

TRPA1#82(S) : 5' CUAGGAGAUCAAUU 3'
TRPA1#82(AS) : 5' AAUUGAUACUCCUAGCAUCA 3'
TRPA1#83(S) : 5' UAGGAGAUCAAUUA 3'
TRPA1#83(AS) : 5' UAAUUGAUACUCCUAGCAUC 3'
TRPA1#84(S) : 5' GGAGAUCAAUUAUC 3'
TRPA1#84(AS) : 5' GAUAAUUGAUACUCCUAGCA 3'
TRPA1#85(S) : 5' GAGAUCAAUUAUCG 3'
TRPA1#85(AS) : 5' CGAUAAUUGAUACUCCUAGC 3'
TRPA1#86(S) : 5' AGAUAUCAAUUAUCGA 3'
TRPA1#86(AS) : 5' UCGAUAAUUGAUACUCCUAG 3'
TRPA1#87(S) : 5' AUUUUGUCCCCAUUG 3'
TRPA1#87(AS) : 5' CAAUUGGGACAAAUUUGUGA 3'
TRPA1#88(S) : 5' UAUUUGUCCCCAUUGU 3'
TRPA1#88(AS) : 5' ACAAUUGGGACAAAUUUGUG 3'
TRPA1#89(S) : 5' CCAAUUGUCCUCAUGA 3'
TRPA1#89(AS) : 5' UCAUGAGGACAAUUGGGACAA 3'
TRPA1#90(S) : 5' CAAUUGUCCUCAUGAA 3'
TRPA1#90(AS) : 5' UUCAUGAGGACAAUUGGGACA 3'
TRPA1#91(S) : 5' UGCUGAGGUCCAGAAA 3'
TRPA1#91(AS) : 5' UUUCUGGACCUUCAGCAAUGUC 3'
TRPA1#92(S) : 5' AGAGGAUAGCUAUGCA 3'
TRPA1#92(AS) : 5' UGCAUAGCUAUCUCUUCUCAAU 3'
TRPA1#93(S) : 5' GAGGAUAGCUAUGCAG 3'
TRPA1#93(AS) : 5' CUGCAUAGCUAUCUCUUCUCAA 3'
TRPA1#94(S) : 5' UAUGCAGGUGGAACUU 3'

TRPA1#94(AS) : 5' AAGUUCCACCUGCAUAGCUAU 3'
TRPA1#95(S) : 5' AUGCAGGUGGAACUUC 3'
TRPA1#95(AS) : 5' GAAGUUCCACCUGCAUAGCUA 3'
TRPA1#96(S) : 5' UGCAGGUGGAACUCA 3'
TRPA1#96(AS) : 5' UGAAGUUCCACCUGCAUAGCU 3'
TRPA1#97(S) : 5' AACAGCAUGAGCUAU 3'
TRPA1#97(AS) : 5' AUGAGCUCAUGCUGUUUUCC 3'
TRPA1#98(S) : 5' CAGAAGAUGGAGAUCA 3'
TRPA1#98(AS) : 5' UGAUCUCCAUCUUCUGAAUGA 3'
TRPA1#99(S) : 5' AGAAGAUGGAGAUCAU 3'
TRPA1#99(AS) : 5' AUGAUCUCCAUCUUCUGAAUG 3'
TRPA1#100(S) : 5' GAAGAUGGAGAUCAUC 3'
TRPA1#100(AS) : 5' GAUGAUCUCCAUCUUCUGAAU 3'
TRPA1#101(S) : 5' AAGAUGGAGAUCAUCU 3'
TRPA1#101(AS) : 5' AGAUGAUCUCCAUCUUCUGAA 3'
TRPA1#102(S) : 5' GAUGGAGAUCAUCUCU 3'
TRPA1#102(AS) : 5' AGAGAUGAUCUCCAUCUUCUG 3'

[0124]

[0125]

표 4에 열거된 asRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(FBS, Gibco) 및 100 단위/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)에서 배양된 5X10<sup>3</sup> A549 세포(ATCC)를 96-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX(Invitrogen Inc.)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 0.1 nM의 asRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0126]

형질감염된 세포에서의 TRPA1 mRNA 수준은 형질감염 24 시간 후에 qRT-PCR을 사용하여 측정하였다. 구체적으로, qPCR-용 SuperPrep Cell Lysis & RT 키트(TOYOB0)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 총 RNA를 추출하고, cDNA를 합성하였다. THUNDERBIRD® Probe qPCR Mix(TOYOB0)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 qRT-PCR을 수행하였다. TRPA1 TaqMan® Probe(Hs00175798\_m1)를 사용하여 TRPA1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0127]

102 개의 asRNA 각각에 의한 TRPA1 억제 수준이 도 9에 제공된다. 후속 연구에서의 사용을 위해, 상기 asRNA 서열 중 14 개 asRNA 서열, asRNA(#32), asRNA(#34), asRNA(#35), asRNA(#38), asRNA(#40), asRNA(#41), asRNA(#50), asRNA(#64), asRNA(#66), asRNA(#69), asRNA(#71), asRNA(#72), asRNA(#78) 및 asRNA(#81)를 선택하였다.

[0128]

**실시예 7: TRPA1-표적화 asRNA를 사용한 TRPA1 mRNA 및 단백질 발현의 억제**

[0129]

실시예 6에서 선택된 asRNA인, asRNA(#32), asRNA(#34), asRNA(#35), asRNA(#38), asRNA(#40), asRNA(#41), asRNA(#50), asRNA(#64), asRNA(#66), asRNA(#69), asRNA(#71), asRNA(#72), asRNA(#78) 및 asRNA(#81)를 TRPA1 mRNA 및 단백질 발현을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험하였다.

[0130]

asRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco) 및 100 단위/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신

을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX(Invitrogen Inc.)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 1 nM의 asirRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0131] asirRNA 형질감염 24 시간 후에, 총 RNA를 RNAiPlus®(TaKaRa)를 사용하여 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. TRPA1 TaqMan® Probe(Hs00175798\_m1)를 사용하여 TRPA1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0132] asirRNA 형질감염 48 시간 후에, TRPA1 단백질 수준을 웨스턴 블로트를 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된 A549 세포를 1% SDS 용해 완충액(1% SDS, 100 mM Tris pH 8.0)으로 용해시켰다. A549 세포의 총 단백질 추출물 중 30  $\mu$ g을 8% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 5% 탈지유(Seoul Milk) 및 1% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 5% 탈지유 및 항-TRPA1 항체(Novus) 및 항- $\beta$ -액틴 항체(Santa Cruz)를 함유한 1% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 5% 탈지유에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL 기질(Thermo scientific)로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 TRPA1 및  $\beta$ -액틴 랜드를 영상화하였다.

[0133] 14 개의 asirRNA의 TRPA1 억제 수준이 도 10에 제공된다.

[0134] 웨스턴 블로트의 결과를 도 11에 도시하였다. 후속 연구에서의 사용을 위해 asirRNA(#71) 및 asirRNA(#81)를 선택하였다.

#### 실시예 8: 자가-전달을 위한 asirRNA의 화학적 변형

[0135] asirRNA에 화학적 변형을 적용하고, 변형된 asirRNA의 세포 전달을 다른 전달 시약의 부재 하에서 시험하였다. 하기 기재된 바에 있어서, 변형 중 일부는 asirRNA의 내포작용 및 안정성을 개선하였다. 상기 세포 침투성 asirRNA(cp-asirRNA)는 전달 시약의 부재 하에서 세포 내로 전달될 수 있다.

[0136] A549 세포에서의 TRPA1 mRNA 및 단백질 억제에 대하여 잠재적 cp-asirRNA(표 5)를 스크리닝하였다. 각각의 잠재적 cp-asirRNA를 전달 시약 없이 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 A549 세포와 함께 항온처리하였으며, TRPA1 발현 수준을 qRT-PCR 및 웨스턴 블로트에 의해 측정하였다.

## 표 5

표 5: 자가-전달 및 TRPA1 억제에 대해 시험된 변형 asiRNA.

(m= 2'-O-메틸 RNA. \*= 포스포로티오에이트 결합.)

명칭	서열
TRPA1 cp-asiRNA #71 PS4 (s)	5' mACmACmUCmAGmACmCAmU*G*mA*A*콜레스테롤 3'
TRPA1 cp-asiRNA #71 21(2,4) (AS)	5' UUCAUGGUCUGAGUmGmUA*C*C*C*G 3'
TRPA1 cp-asiRNA #71 21(4,4) (AS)	5' UUCAUGGUCUGAGUmGmUmA*mC*C*C*G 3'
TRPA1 cp-asiRNA #71 21(7,4) (AS)	5' UUCAUGGUCUGAGUmGmUmA*mC*mC*mC*mG 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81 PS4 (s)	5' mUUmGGmACmUCmAGmCUmU*U*mU*A*콜레스테롤 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81 21(2,4) (AS)	5' UAAAAGCUGAGUCCmAmAA*A*G*C*C 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81 21(4,4) (AS)	5' UAAAAGCUGAGUCCmAmAmA*mA*G*C*C 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81 21(7,4) (AS)	5' UAAAAGCUGAGUCCmAmAmA*mA*mG*mC*mC 3'

[0138]

[0139] 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(FBS, Gibco), 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.

[0140]

표 2에 열거된 잠재적 cp-asiRNA를 Opti-MEM(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동에 의해 잠재적 cp-asiRNA의 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0141]

처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 각각의 시점에서 cp-asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0142]

asiRNA 형질감염 48 시간 후에 RNAiPlus®(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. TRPA1 TaqMan® Probe(Hs00175798\_m1)를 사용하여 TRPA1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0143]

TRPA1 단백질 수준은 asiRNA 형질감염 72 시간 후에 웨스턴 블로트를 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된 A549 세포를 1% SDS 용해 완충액(1% SDS, 100 mM Tris pH8.0)으로 용해시켰다. A549 세포의 총 단백질 추출물 중 30  $\mu$ g을 8% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 5% 탈지유(Seoul Milk) 및 1% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 5% 탈지유 및 항-TRPA1 항체(Novus) 및 항- $\beta$ -액틴 항체(Santa Cruz)를 함유한 1% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 5% 탈지유에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL 기질(Thermo scientific)로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 TRPA1 및  $\beta$ -액틴 랜드를 영상화하였다.

[0144] 6 개의 잠재적 cp-asiRNA의 TRPA1 억제 수준이 도 12 및 도 13에 제공된다. 추가 연구를 위해 cp-asiRNA #71\_21(4, 4) 및 cp-asiRNA #81\_21(4, 4)를 선택하였다.

[0145] 실시예 9: cp-asiRNA 구조체의 추가 화학적 변형.

[0146] 가닥 길이와 갯수가 상이한 포스포로티오에이트 결합 및 2'-O-메틸화 변형을 갖는 다양한 잠재적 TRPA1 cp-asiRNA 구조체를 합성하였으며, TRPA1 발현을 억제하는 이의 능력에 대해 시험하였다(표 6).

**표 6**

**표 6: 추가 cp-asiRNA 서열.**

(m= 2'-O-메틸 RNA. \*= 포스포로티오에이트 결합.)

명칭	서열
TRPA1 cp-asiRNA #71_PS3 (s)	5' mACmACmUCmAGmACmCAmUG*mA*A*콜레스테를 3'
TRPA1 cp-asiRNA #71_PS4 (s)	5' mACmACmUCmAGmACmCAmU*G*mA*A*콜레스테를 3'
TRPA1 cp-asiRNA #71_19(4,4) (AS)	5' UUCAUGGUCUGAGUmG*mU*mA*mC*C 3'
TRPA1 cp-asiRNA #71_21(4,4) (AS)	5' UUCAUGGUCUGAGUmGmUmA*mC*C*C*G 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81_PS3 (s)	5' mUUmGGmACmUCmAGmCUmUU*mU*A*콜레스테를 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81_PS4 (s)	5' mUUmGGmACmUCmAGmCUmU*U*mU*A*콜레스테를 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81_19(4,4) (AS)	5' UAAAAGCUGAGUCCmA*mA*mA*mA*G 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81_21(4,4) (AS)	5' UAAAAGCUGAGUCCmAmA*mA*G*C*C 3'

[0147]

[0148] A549 세포에서 TRPA1 mRNA 및 단백질 발현을 억제하는, 표 6에 열거된 잠재적 cp-asiRNA 각각의 1  $\mu$ M 또는 3  $\mu$ M의 능력을 시험하였다.

[0149] 10% 소태아혈청(FBS, Gibco), 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 표 3에 열거된 잠재적 cp-asiRNA를 Opti-MEM(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기 영동에 의해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0150] 처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 DMEM(Gibco)으로 세척한 다음, OPTI-MEM 배지에서 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 이 시점에서 cp-asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0151] asRNA 형질감염 48 시간 후에 RNAiPlus®(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. TRPA1 TaqMan® Probe(Hs00175798\_m1)를 사용하여 TRPA1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0152] TRPA1 단백질 수준은 asRNA 형질감염 72 시간 후에 웨스턴 블로트를 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된

A549 세포를 1% SDS 용해 완충액(1% SDS, 100 mM Tris pH 8.0)으로 용해시켰다. A549 세포의 총 단백질 추출물 중 30  $\mu$ g을 8% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 5% 탈지유(Seoul Milk) 및 1% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 5% 탈지유 및 항-TRPA1 항체(Novus) 및 항- $\beta$ -액틴 항체(Santa Cruz)를 함유한 1% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 5% 탈지유에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL 기질(Thermo scientific)로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 TRPA1 및  $\beta$ -액틴 빙글리를 영상화하였다.

[0153] 도 14 및 도 15에 나타낸 바와 같이, 표시된 TRPA1 cp-asiRNA는 유사한 mRNA 수준의 TRPA1 억제를 나타내었다.

실시예 10: TRPA1-특이적 cp-asiRNA를 사용한 TRPA1 단백질 발현의 억제

TRPA1 단백질 수준의 억제에 대한 cp-asiRNA의 효능을 시험하였다.

[0156] 각각의 잠재적 cp-asiRNA를 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 A549 세포와 함께 전달 시약 없이 항온처리하였으며, TRPA1 단백질 수준을 웨스턴 블롯에 의해 측정하였다.

[0157] 10% 소태아혈청(FBS, Gibco) 및 100 단위/mL 페니실린 및 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(DMEM, Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 잠재적 cp-asiRNA를 Opti-MEM(Gibco) 중 95 °C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. UV 투과조명기를 사용한 겔 전기영동에 의해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0158] 쳐치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 쳐치 직전에, A549 세포를 DMEM(Gibco)으로 세척한 다음, OPTI-MEM 배지에서 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 이 시점에서 cp-asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0159] TRPA1 단백질 수준은 asiRNA 형질감염 72 시간 후에 웨스턴 블롯을 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된 A549 세포를 1% SDS 용해 완충액(1% SDS, 100 mM Tris pH 8.0)으로 용해시켰다. A549 세포의 총 단백질 추출물 중 30  $\mu$ g을 8% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 5% 탈지유(Seoul Milk) 및 1% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 5% 탈지유 및 항-TRPA1 항체(Novus) 및 항-GAPDH 항체(Santa Cruz)를 함유한 1% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 5% 탈지유에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL 기질(Thermo scientific)로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 TRPA1 및 GAPDH 빙글리를 영상화하였다.

[0160] 웨스턴 블롯 에세이의 결과를 도 16에 도시하였다. 결과적으로, 센스 가닥 상에 3 개의 포스포로티오에이트 결합 및 4 개의 포스포로티오에이트 결합 및 4 개의 2'-O-메틸화를 갖는 19 뉴클레오티드 안티센스 가닥을 함유한 TRPA1 cp-asiRNA #8(TRPA1 cp-asiRNA #81\_PS3/19(4,4))은 최고 수준의 TRPA1 억제를 나타내었다.

실시예 11: F2RL1-표적화 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA에 대한 스크리닝

[0162] 고효율로 F2RL1을 억제하는 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA(asRNA)를 확인하기 위해, 100 개의 asRNA를 합성하고 스크리닝하였다. 스크리닝된 asRNA의 핵산 서열이 표 7에서 제공된다.

## 표 7

표 7: 예시적 F2RL1-표적화 asiRNA에 대한 핵산 서열.

서열
F2RL1#1(S) : 5'CCUCUCUGUCAUCUGG 3'
F2RL1#1(AS) : 5'CCAGAUGACAGAGAGGAGGUC 3'
F2RL1#2(S) : 5'CUCUCUGUCAUCUGGU 3'
F2RL1#2(AS) : 5'ACCAGAUGACAGAGAGGAGGU 3'
F2RL1#3(S) : 5'UCUCUGUCAUCUGGUU 3'
F2RL1#3(AS) : 5'AACCAGAUGACAGAGAGGAGG 3'
F2RL1#4(S) : 5'CUCUGUCAUCUGGUUC 3'
F2RL1#4(AS) : 5'GAACCAGAUGACAGAGAGGAG 3'
F2RL1#5(S) : 5'UCUGUCAUCUGGUUCC 3'
F2RL1#5(AS) : 5'GGAACCAGAUGACAGAGAGGA 3'
F2RL1#6(S) : 5'CUGUCAUCUGGUUCCC 3'
F2RL1#6(AS) : 5'GGGAACCAGAUGACAGAGAGG 3'
F2RL1#7(S) : 5'UGUCAUCUGGUUCCCC 3'
F2RL1#7(AS) : 5'GGGGAACCAGAUGACAGAGAG 3'
F2RL1#8(S) : 5'CACCAUCCCUUUGUAU 3'
F2RL1#8(AS) : 5'AUACAAAGGGAUGGUGACCAG 3'
F2RL1#9(S) : 5'ACCAUCCCUUUGUAUG 3'

[0163]

F2RL1#9(AS) : 5'CAUACAAAGGGAUUGGUGACCA 3'
F2RL1#10(S) : 5'CCAUCCCUUUGUAUGU 3'
F2RL1#10(AS) : 5'ACAUACAAAGGGAUUGGUGACC 3'
F2RL1#11(S) : 5'CAUCCCUUUGUAUGUC 3'
F2RL1#11(AS) : 5'GACAUACAAAGGGAUUGGUGAC 3'
F2RL1#12(S) : 5'ACAAAGGGAUUGGUGAC 3'
F2RL1#12(AS) : 5'GUCACCAUCCCUUUGUAUGUC 3'
F2RL1#13(S) : 5'UCAAUUACUUCUCU 3'
F2RL1#13(AS) : 5'AGAGGAAGUAAUUGAACAUUGU 3'
F2RL1#14(S) : 5'UCAAUUACUUCUCUC 3'
F2RL1#14(AS) : 5'GAGAGGAAGUAAUUGAACAUUG 3'
F2RL1#15(S) : 5'CUUUGUCUAUUACUUU 3'
F2RL1#15(AS) : 5'AAAGUAAUAGACAAAGGGGUC 3'
F2RL1#16(S) : 5'UUUGUCUAUUACUUUG 3'
F2RL1#16(AS) : 5'CAAAGUAAUAGACAAAGGGGU 3'
F2RL1#17(S) : 5'UUGUCUAUUACUUUGU 3'
F2RL1#17(AS) : 5'ACAAAGUAAUAGACAAAGGGG 3'
F2RL1#18(S) : 5'AUGGCCAACUCUGGCC 3'
F2RL1#18(AS) : 5'AGGCCAGAUUGGCCAUGUAAA 3'
F2RL1#19(S) : 5'UGGCUGACCUCCUCU 3'
F2RL1#19(AS) : 5'AGAGGAGGUACAGCCAAGGCCA 3'
F2RL1#20(S) : 5'GGCUGACCUCCUCUCU 3'
F2RL1#20(AS) : 5'AGAGAGGAGGUACAGCCAAGGC 3'
F2RL1#21(S) : 5'GCUGACCUCCUCUCUG 3'
F2RL1#21(AS) : 5'CAGAGAGGAGGUACAGCCAAGG 3'
F2RL1#22(S) : 5'CUGACCUCCUCUCUGU 3'
F2RL1#22(AS) : 5'ACAGAGAGGAGGUACAGCCAAG 3'
F2RL1#23(S) : 5'UGACCUCCUCUCUGUC 3'
F2RL1#23(AS) : 5'GACAGAGAGGAGGUACAGCCAA 3'
F2RL1#24(S) : 5'GACCUCCUCUCUGUCA 3'
F2RL1#24(AS) : 5'UGACAGAGAGGAGGUACAGCCA 3'
F2RL1#25(S) : 5'ACCUCCUCUCUGUCAU 3'
F2RL1#25(AS) : 5'AUGACAGAGAGGAGGUACAGCC 3'
F2RL1#26(S) : 5'CCUCCUCUCUGUCAUC 3'
F2RL1#26(AS) : 5'GAUGACAGAGAGGAGGUACAGC 3'
F2RL1#27(S) : 5'CUCCUCUCUGUCAUCU 3'
F2RL1#27(AS) : 5'AGAUGACAGAGAGGAGGUACAG 3'
F2RL1#28(S) : 5'UCCUCUCUGUCAUCUG 3'
F2RL1#28(AS) : 5'CAGAUGACAGAGAGGAGGUCA 3'

F2RL1#29(S) : 5'GUCAUCUGGUUCCCCU 3'
F2RL1#29(AS) : 5'AGGGGAACCAGAUGACAGAGA 3'
F2RL1#30(S) : 5'ACAUGGCAACAACUGG 3'
F2RL1#30(AS) : 5'CCAGUUUGCCAUGUAUGUG 3'
F2RL1#31(S) : 5'UAUUGGCUUUUCUAU 3'
F2RL1#31(AS) : 5'AUAGAAAAAGCCAAUAAGCAC 3'
F2RL1#32(S) : 5'AUUGGCUUUUCUAUG 3'
F2RL1#32(AS) : 5'CAUAGAAAAAGCCAAUAAGCA 3'
F2RL1#33(S) : 5'UUGGCUUUUUCUAUGG 3'
F2RL1#33(AS) : 5'CCAUAGAAAAAGCCAAUAAGC 3'
F2RL1#34(S) : 5'UUCUAUGGCAACAUGU 3'
F2RL1#34(AS) : 5'ACAUGUUGCCAUGAGAAAAGC 3'
F2RL1#35(S) : 5'UCUAUGGCAACAUGUA 3'
F2RL1#35(AS) : 5'UACAUGUUGCCAUGAGAAAAG 3'
F2RL1#36(S) : 5'CUCUCAUGACCUGCC 3'
F2RL1#36(AS) : 5'GGCAGGUCAUGAAGAGAAUGG 3'
F2RL1#37(S) : 5'UCUCAUGACCUGCCU 3'
F2RL1#37(AS) : 5'AGGCAGGUCAUGAAGAGAAUG 3'
F2RL1#38(S) : 5'CUUCAUGACCUGCCUC 3'
F2RL1#38(AS) : 5'GAGGCAGGUCAUGAAGAGAAU 3'
F2RL1#39(S) : 5'UUCAUGACCUGCCUCA 3'
F2RL1#39(AS) : 5'UGAGGCAGGUCAUGAAGAGAA 3'
F2RL1#40(S) : 5'UCAUGACCUGCCUCAG 3'
F2RL1#40(AS) : 5'CUGAGGCAGGUCAUGAAGAGA 3'
F2RL1#41(S) : 5'CAUGACCUGCCUCAGU 3'
F2RL1#41(AS) : 5'ACUGAGGCAGGUCAUGAAGAG 3'
F2RL1#42(S) : 5'UGCCUCAGUGUGCAGAG 3'
F2RL1#42(AS) : 5'UCUGCACACUGAGGCAGGUCA 3'
F2RL1#43(S) : 5'GCCUCAGUGUGCAGAG 3'
F2RL1#43(AS) : 5'CUCUGCACACUGAGGCAGGUCA 3'
F2RL1#44(S) : 5'CUCAGUGUGCAGAGGU 3'
F2RL1#44(AS) : 5'ACCUCUGCACACUGAGGCAGG 3'
F2RL1#45(S) : 5'UCAGUGUGCAGAGGU 3'
F2RL1#45(AS) : 5'UACCUCUGCACACUGAGGCAG 3'
F2RL1#46(S) : 5'CAUCGUGAACCCCAUG 3'
F2RL1#46(AS) : 5'CAUGGGGUUCACGAUGACCC 3'
F2RL1#47(S) : 5'AUCGUGAACCCCAUGG 3'
F2RL1#47(AS) : 5'CCAUGGGGUUCACGAUGACCC 3'
F2RL1#48(S) : 5'UCGUGAACCCCAUGGG 3'

F2RL1#48(AS) : 5'CCCAUGGGGUUCACGAUGACC 3'
F2RL1#49(S) : 5'CAGGAAGAAGGCAAAC 3'
F2RL1#49(AS) : 5'GUUUGCCUUCUUCUGGAGUG 3'
F2RL1#50(S) : 5'AGGAAGAAGGCAAACA 3'
F2RL1#50(AS) : 5'UGUUUGCCUUCUUCUGGAGU 3'
F2RL1#51(S) : 5'GGAAGAAGGCAAACAU 3'
F2RL1#51(AS) : 5'AUGUUUGCCUUCUUCUGGAG 3'
F2RL1#52(S) : 5'GUCACCAUCCCUUUGU 3'
F2RL1#52(AS) : 5'ACAAAGGGAUGGUGACCAGCA 3'
F2RL1#53(S) : 5'UCACCAUCCCUUUGUA 3'
F2RL1#53(AS) : 5'UACAAAGGGAUGGUGACCAGC 3'
F2RL1#54(S) : 5'AUCCCUUUGUAUGUCG 3'
F2RL1#54(AS) : 5'CGACAUACAAAGGGAUGGUGA 3'
F2RL1#55(S) : 5'UGUAUGUCGUGAAGCA 3'
F2RL1#55(AS) : 5'UGCUUCACGACAUACAAAGG 3'
F2RL1#56(S) : 5'GUAUGUCGUGAAGCAG 3'
F2RL1#56(AS) : 5'CUGCUUCACGACAUACAAAGG 3'
F2RL1#57(S) : 5'UAUGUCGUGAAGCAGA 3'
F2RL1#57(AS) : 5'UCUGCUUCACGACAUACAAAG 3'
F2RL1#58(S) : 5'GUCGUGAAGCAGACCA 3'
F2RL1#58(AS) : 5'UGGUCUGCUUCACGACAUACA 3'
F2RL1#59(S) : 5'UCGUGAAGCAGACCAU 3'
F2RL1#59(AS) : 5'AUGGUCUGCUUCACGACAUAC 3'
F2RL1#60(S) : 5'CGUGAAGCAGACCAUC 3'
F2RL1#60(AS) : 5'GAUGGUCUGCUUCACGACAUUA 3'
F2RL1#61(S) : 5'GUGAAGCAGACCAUCU 3'
F2RL1#61(AS) : 5'AGAUGGUCUGCUUCACGACAU 3'
F2RL1#62(S) : 5'GGGAGACAUGUUCAAU 3'
F2RL1#62(AS) : 5'AUUGAACAUUGUCUCCACCAA 3'
F2RL1#63(S) : 5'GGAGACAUGUUCAUU 3'
F2RL1#63(AS) : 5'AAUUGAACAUUGUCUCCACCA 3'
F2RL1#64(S) : 5'GAGACAUGUUCAAUUA 3'
F2RL1#64(AS) : 5'UAAUUGAACAUUGUCUCCAC 3'
F2RL1#65(S) : 5'AGACAUGUUCAAUUAC 3'
F2RL1#65(AS) : 5'GUAAUUGAACAUUGUCUCCAC 3'
F2RL1#66(S) : 5'GACAUGUUCAUUACU 3'
F2RL1#66(AS) : 5'AGUAUUGAACAUUGUCUCCCA 3'
F2RL1#67(S) : 5'ACAUGUUCAUUACUU 3'
F2RL1#67(AS) : 5'AAGUAUUGAACAUUGUCUCC 3'

F2RL1#68(S) : 5'CAUGUUCAAUUACUUC 3'
F2RL1#68(AS) : 5'GAAGUAAUUGAACAUUGUCUCC 3'
F2RL1#69(S) : 5'AUGUUCAAUUACUUC 3'
F2RL1#69(AS) : 5'GGAAGUAAUUGAACAUUGUCUCC 3'
F2RL1#70(S) : 5'UGUUCAAUUACUUCUCC 3'
F2RL1#70(AS) : 5'AGGAAGUAAUUGAACAUUGUCU 3'
F2RL1#71(S) : 5'CAAUUACUUCUCUCU 3'
F2RL1#71(AS) : 5'AGAGAGGAAGUAAUUGAACAU 3'
F2RL1#72(S) : 5'UCCUCUCUCUGGCCA 3'
F2RL1#72(AS) : 5'UGGCCAGAGAGAGGAAGUAAU 3'
F2RL1#73(S) : 5'CCUCUCUCUGGCCAUU 3'
F2RL1#73(AS) : 5'AAUGGCCAGAGAGAGGAAGUA 3'
F2RL1#74(S) : 5'CUCUCUCUGGCCAUUG 3'
F2RL1#74(AS) : 5'CAAUGGCCAGAGAGAGGAAGU 3'
F2RL1#75(S) : 5'UCUCUCUGGCCAUUGG 3'
F2RL1#75(AS) : 5'CCAAUUGGCCAGAGAGAGGAAG 3'
F2RL1#76(S) : 5'UGAAAACUCAGAGAAG 3'
F2RL1#76(AS) : 5'CUUCUCUGAGUUUCAUCCAU 3'
F2RL1#77(S) : 5'GAAAACUCAGAGAAGAAG 3'
F2RL1#77(AS) : 5'UCUUCUCUGAGUUUCAUCCA 3'
F2RL1#78(S) : 5'AAACUCAGAGAAGAGAA 3'
F2RL1#78(AS) : 5'UUCUUCUCUGAGUUUCAUCC 3'
F2RL1#79(S) : 5'AAACUCAGAGAAGAAA 3'
F2RL1#79(AS) : 5'UUUCUUCUCUGAGUUUCAUC 3'
F2RL1#80(S) : 5'ACUCAGAGAAGAAAAG 3'
F2RL1#80(AS) : 5'CUUUUCUUCUCUGAGUUUCA 3'
F2RL1#81(S) : 5'CUCAGAGAAGAAAAGG 3'
F2RL1#81(AS) : 5'CCUUUUUCUUCUCUGAGUUUUC 3'
F2RL1#82(S) : 5'CUGCAUCGACCCCUUU 3'
F2RL1#82(AS) : 5'AAAGGGGUCGAUGCAGCUGU 3'
F2RL1#83(S) : 5'UGCAUCGACCCCUUUG 3'
F2RL1#83(AS) : 5'CAAAGGGGUCGAUGCAGCUGU 3'
F2RL1#84(S) : 5'GCAUCGACCCCUUUGU 3'
F2RL1#84(AS) : 5'ACAAAGGGGUCGAUGCAGCUG 3'
F2RL1#85(S) : 5'CAUCGACCCCUUUGUC 3'
F2RL1#85(AS) : 5'GACAAAGGGGUCCGAUGCAGCU 3'
F2RL1#86(S) : 5'AUCGACCCCUUUGUCU 3'
F2RL1#86(AS) : 5'AGACAAAGGGGUCCGAUGCAGC 3'
F2RL1#87(S) : 5'UCGACCCCUUUGUCUA 3'

F2RL1#87(AS) : 5'UAGACAAAGGGGUCGAUGCAG 3'
F2RL1#88(S) : 5'CGACCCCUUUGUCUAU 3'
F2RL1#88(AS) : 5'AUAGACAAAGGGGUCGAUGCA 3'
F2RL1#89(S) : 5'GACCCCUUUGUCUAUU 3'
F2RL1#89(AS) : 5'AAUAGACAAAGGGGUCGAUGC 3'
F2RL1#90(S) : 5'ACCCCUUUGUCUAUUA 3'
F2RL1#90(AS) : 5'UAAAAGACAAAGGGGUCGAUG 3'
F2RL1#91(S) : 5'CCCCUUUGUCUAUUAC 3'
F2RL1#91(AS) : 5'GUAAUAGACAAAGGGGUCGAU 3'
F2RL1#92(S) : 5'CCCUUUGUCUAUUACU 3'
F2RL1#92(AS) : 5'AGUAUAGACAAAGGGGUCGA 3'
F2RL1#93(S) : 5'CCUUUGUCUAUUACUU 3'
F2RL1#93(AS) : 5'AAGUAUAGACAAAGGGGUCG 3'
F2RL1#94(S) : 5'UGUCUAUUACUUUGUU 3'
F2RL1#94(AS) : 5'ACAAAGUAAUAGACAAAGGG 3'
F2RL1#95(S) : 5'UGCGAAGUGUCCGCA 3'
F2RL1#95(AS) : 5'UGCGGACACUUCGGCAAAGGA 3'
F2RL1#96(S) : 5'GCCGAAGUGUCCGCAC 3'
F2RL1#96(AS) : 5'GUGCGGACACUUCGGCAAAGG 3'
F2RL1#97(S) : 5'CCGAAGUGUCCGCACU 3'
F2RL1#97(AS) : 5'AGUGCGGACACUUCGGCAAAG 3'
F2RL1#98(S) : 5'CGAAGUGUCCGCACUG 3'
F2RL1#98(AS) : 5'CAGUGCGGACACUUCGGCAA 3'
F2RL1#99(S) : 5'GAAGUGUCCGCACUGU 3'
F2RL1#99(AS) : 5'ACAGUGCGGACACUUCGGCAA 3'
F2RL1#100(S) : 5'AAGUGUCCGCACUGUA 3'
F2RL1#100(AS) : 5'UACAGUGCGGACACUUCGGCA 3'

[0168]

표 7에 열거된 asiRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0169]

스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100 µg/mL 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에, 5 x 10<sup>3</sup> A549 세포를 96-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX(Invitrogen)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 0.1 nM의 asiRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0170]

형질감염된 세포에서의 F2RL1 mRNA 수준은 형질감염 24 시간 후에 실시간 PCR을 사용하여 측정하였다. 구체적으로, qPCR-용 SuperPrep Cell Lysis & RT 키트(TOYOB0)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 총 RNA를 추출하고, cDNA를 합성하였다. THUNDERBIRD® Probe qPCR Mix(TOYOB0)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 실시간 PCR을 수행하였다. F2RL1 TaqMan® Probe(Hs00608346\_m1)를 사용하여 F2RL1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0171]

100 개의 asiRNA 각각에 의한 F2RL1 억제의 수준이 도 18에 제공된다. 후속 연구에서의 사용을 위해, 29 개의 asiRNA 서열, asiF2RL1#1, #22, #25, #26, #28, #29, #31, #34, #35, #45, #50, #51, #55, #57, #59, #64, #65, #67, #69, #73, #76, #77, #81, #84, #86, #87, #88, #92, 및 #100을 선택하였다.

[0172]

실시예 12: F2RL1-표적화 asiRNA를 사용한 F2RL1 mRNA 발현의 억제

[0173]

실시예 12에서 선택된 29 개의 asiRNA인, asiF2RL1 #1, #22, #25, #26, #28, #29, #31, #34, #35, #45, #50, #51, #55, #57, #59, #64, #65, #67, #69, #73, #76, #77, #81, #84, #86, #87, #88, #92, 및 #100을 F2RL1 발현을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험하였다.

[0174]

asiRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100 µg/mL 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549

세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX (Invitrogen)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 asRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0176] 구체적으로, RNAiso Plus(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. F2RL1 TaqMan® Probe(Hs00608346\_m1)를 사용하여 F2RL1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0177] 29 개의 asRNA의 F2RL1 억제 수준이 도 19에 제공된다. 후속 연구에서의 사용을 위해, 12 개의 asRNAs; asiF2RL1 #1, #22, #29, #50, #64, #67, #76, #77, #87, #88, #92, 및 #100을 선택하였다.

실시예 13: asRNA의 화학적 변형

[0179] 32 개의 asRNA에 화학적 변형을 적용하였다. 하기 기재된 바와 같이, 변형 중 일부는 asRNA의 내포작용 및 안정성을 개선하였다.

[0180] A549 세포에서의 F2RL1 mRNA 억제에 대해 32 개의 asRNA(표 2)를 시험하였다.

## 표 8

표 8: 변형 asiRNA 서열. m = 2'-O-메틸 RNA

F2RL1#29-1 : (S) 5' mGUmCAmUCmUGmGUmUCmCCmCU 3'
F2RL1#29-1 : (AS) 5' AGGGGAACCAGAUGACAGAGA 3'
F2RL1#29-2 : (S) 5' mGUmCAmUCmUGmGUmUCmCCmCU 3'
F2RL1#29-2 : (AS) 5' AGGGGAACCAGAUGmAmCAGAGA 3'
F2RL1#29-3 : (S) 5' mGUmCAmUCmUGmGUmUCmCCmCU 3'
F2RL1#29-3 : (AS) 5' AGGGGAACCAGAUGmAmCmAmGAGA 3'
F2RL1#29-4 : (S) 5' mGUmCAmUCmUGmGUmUCmCCmCU 3'
F2RL1#29-4 : (AS) 5' AGGGGAACCAGAUGmAmCmAmGmAmGmA 3'
F2RL1#50-1 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmAAmCA 3'
F2RL1#50-1 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUGGAGU 3'
F2RL1#50-2 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmAAmCA 3'
F2RL1#50-2 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUGGAGU 3'
F2RL1#50-3 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmAAmCA 3'
F2RL1#50-3 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUmGmGAGU 3'
F2RL1#50-4 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmAAmCA 3'
F2RL1#50-4 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUmGmGmAmGmU 3'
F2RL1#57-1 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCAmGA 3'
F2RL1#57-1 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAUACAAAG 3'
F2RL1#57-2 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCAmGA 3'
F2RL1#57-2 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAmUmACAAAG 3'
F2RL1#57-3 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCAmGA 3'
F2RL1#57-3 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAmUmAmCmAAAG 3'
F2RL1#57-4 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCAmGA 3'
F2RL1#57-4 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAmUmAmCmAmAmG 3'
F2RL1#64-1 : (S) 5' mGAmGAmCAmUGmUUmCAmAUmUA 3'
F2RL1#64-1 : (AS) 5' UAAUUGAACAUUGUCUCCCACC 3'
F2RL1#64-2 : (S) 5' mGAmGAmCAmUGmUUmCAmAUmUA 3'
F2RL1#64-2 : (AS) 5' UAAUUGAACAUUGUCmUmCCCACC 3'
F2RL1#64-3 : (S) 5' mGAmGAmCAmUGmUUmCAmAUmUA 3'
F2RL1#64-3 : (AS) 5' UAAUUGAACAUUGUCmUmCmCmAmCmC 3'
F2RL1#64-4 : (S) 5' mGAmGAmCAmUGmUUmCAmAUmUA 3'
F2RL1#64-4 : (AS) 5' UAAUUGAACAUUGUCmUmCmCmAmCmC 3'
F2RL1#67-1 : (S) 5' mACmAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'
F2RL1#67-1 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAUUGUCUCCC 3'
F2RL1#67-2 : (S) 5' mACmAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'
F2RL1#67-2 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAUUmGmUCUCCC 3'
F2RL1#67-3 : (S) 5' mACmAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'

F2RL1#67-3 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAUmGmUmCmUCCC 3'
F2RL1#67-4 : (S) 5' mACmAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'
F2RL1#67-4 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAUmGmUmCmUmCmCmC 3'
F2RL1#76-1 : (S) 5' mUGmAAmAAmCUmCAmGAmGAmAG 3'
F2RL1#76-1 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUCAUCCAU 3'
F2RL1#76-2 : (S) 5' mUGmAAmAAmCUmCAmGAmGAmAG 3'
F2RL1#76-2 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUUmCmAUCCAU 3'
F2RL1#76-3 : (S) 5' mUGmAAmAAmCUmCAmGAmGAmAG 3'
F2RL1#76-3 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUUmCmAmUmCCAU 3'
F2RL1#76-4 : (S) 5' mUGmAAmAAmCUmCAmGAmGAmAG 3'
F2RL1#76-4 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUUmCmAmUmCmAmU 3'
F2RL1#77-1 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-1 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUCAUCCA 3'
F2RL1#77-2 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-2 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUUmCmAmUCAUCCA 3'
F2RL1#77-3 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-3 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUUmCmAmUCCA 3'
F2RL1#77-4 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-4 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUUmCmAmUmCmCmA 3'
F2RL1#100-1 : (S) 5' mAAmGUmGUmCCmGCmACmUGmUA 3'
F2RL1#100-1 : (AS) 5' UACAGUGCGGACACUUCCGGCA 3'
F2RL1#100-2 : (S) 5' mAAmGUmGUmCCmGCmACmUGmUA 3'
F2RL1#100-2 : (AS) 5' UACAGUGCGGACACmUmUCGGCA 3'
F2RL1#100-3 : (S) 5' mAAmGUmGUmCCmGCmACmUGmUA 3'
F2RL1#100-3 : (AS) 5' UACAGUGCGGACACmUmUmCmGGCA 3'
F2RL1#100-4 : (S) 5' mAAmGUmGUmCCmGCmACmUGmUA 3'
F2RL1#100-4 : (AS) 5' UACAGUGCGGACACmUmUmCmGmGmCmA 3'

[0182]

표 8에 열거된 asRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu$ g/mL 폐니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX(Invitrogen)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 0.3 nM의 asRNA로 A549 세포를 형질감염 시켰다.

[0184]

형질감염된 세포에서의 F2RL1 mRNA 수준은 형질감염 24 시간 후에 실시간 PCR을 사용하여 측정하였다. 구체적으로, RNAiso Plus(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. 합성된 cDNA를 회석한 다음, THUNDERBIRD® Probe qPCR Mix(TOYOB)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 실시간 PCR을 수행하였다. F2RL1 TaqMan® Probe(Hs00608346\_m1)를 사용하여 F2RL1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0185]

32 개의 asRNA의 F2RL1 억제 수준이 도 20에 제공된다.

실시예 14: F2RL1-표적화 asRNA를 사용한 F2RL1 mRNA 발현의 억제

[0186]

실시예 12에서 선택된 12 개의 asRNA인, asiF2RL1#1, #22, #29, #50, #64, #67, #76, #77, #87, #88, #92, 및 #100을 F2RL1 발현을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험하였다.

[0187]

asRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다. 스크리닝을 위해, 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu$ g/mL 폐니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다.

RNAiMAX(Invitrogen)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 1 nM의 asiRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0189] 구체적으로, RNAiso Plus(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. F2RL1 TaqMan® Probe(Hs00608346\_m1)를 사용하여 F2RL1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0190] 12 개의 asiRNA의 F2RL1 억제 수준이 도 21에 제공된다.

[0191] 실시예 15: F2RL1-표적화 asiRNA를 사용한 F2RL1 단백질 발현의 억제

[0192] F2RL1 단백질의 억제에 대한 asiF2RL1의 효능을 시험하였다.

[0193] asiRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0194] 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu$ g/mL 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다. 형질감염 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. RNAiMAX(Invitrogen)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 1 nM의 asiRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0195] F2RL1 단백질 발현의 수준은 asiRNA 형질감염 72 시간 후에 웨스턴 블로트를 통해 결정하였다. 간략하게는, 형질감염된 A549 세포를 TX-100 용해 완충액(1% TX-100, 150 mM NaCl, 100 mM Tris (pH 8.8))으로 용해시켰다. A549 세포의 총 단백질 추출물 중 10  $\mu$ g을 10% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 3% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 항-F2RL1 항체(Abcam) 및 항-GAPDH 항체(Santa Cruz)를 함유한 3% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 1x TBST에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 F2RL1 및 GAPDH 밴드를 영상화하였다.

[0196] 웨스턴 블로트 에세이의 결과를 도 22에 도시하였다. 화학적 변형을 위해 asiF2RL1#22, #50, #77, 및 #92를 선택하였다.

[0197] 실시예 16: 자가-전달을 위한 asiRNA의 화학적 변형

[0198] 실시예 15에서 선택된 12 개의 asiRNA에 화학적 변형을 적용하고, 다른 전달 시약의 부재 하에서 변형 asiRNA의 세포 전달을 시험하였다. 하기 기재된 바에 있어서, 변형 중 일부는 asiRNA의 내포작용 및 안정성을 개선하였다. 상기 세포 침투성 asiRNA(cp-asiRNA)는 전달 시약의 부재 하에서 세포 내로 전달될 수 있다.

[0199] A549 세포에서의 F2RL1 mRNA 억제에 대하여 12 개의 잠재적 cp-asiRNA(표 9)를 스크리닝하였다. 각각의 잠재적 cp-asiRNA를 전달 시약 없이 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 A549 세포와 함께 항온처리하였으며, F2RL1 mRNA 수준을 실시간 PCR에 의해 측정하였다.

## 표 9

표 9: 자가-전달 및 F2RL1 억제에 대해 시험된 변형 asiRNA 서열. m = 2'-O-메틸 RNA, \* = 포스포로티오에이트 결합.

F2RL1#22-PS4/21(2,4) (S) : 5' mCUMGAmCCmUCmCUMCUMC*U*mG*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(2,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUAmGC*C*A*A*G 3'
F2RL1#22-PS4/21(4,4) (S) : 5' mCUMGAmCCmUCmCUMCUMC*U*mG*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUAmGmC*mC*A*A*G 3'
F2RL1#22-PS4/21(7,4) (S) : 5' mCUMGAmCCmUCmCUMCUMC*U*mG*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(7,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUAmGmC*mC*mA*mA*mG 3'
F2RL1#50-PS4/21(2,4) (S) : 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmA*A*mC*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#50-PS4/21(2,4) (AS) : 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUG*G*A*G*U 3'
F2RL1#50-PS4/21(4,4) (S) : 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmA*A*mC*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#50-PS4/21(4,4) (AS) : 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUmG*mG*A*G*U 3'
F2RL1#50-PS4/21(7,4) (S) : 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmA*A*mC*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#50-PS4/21(7,4) (AS) : 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUmG*mG*mA*mG*mU 3'
F2RL1#77-PS4/21(2,4) (S) : 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmA*A*mG*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#77-PS4/21(2,4) (AS) : 5' UCUUCUCUGAGUUUmCA*U*C*C*A 3'
F2RL1#77-PS4/21(4,4) (S) : 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmA*A*mG*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#77-PS4/21(4,4) (AS) : 5' UCUUCUCUGAGUUUmCmA*mU*C*C*A 3'
F2RL1#77-PS4/21(7,4) (S) : 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmA*A*mG*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#77-PS4/21(7,4) (AS) : 5' UCUUCUCUGAGUUUmCmA*mU*mC*mA 3'
F2RL1#92-PS4/21(2,4) (S) : 5' mCCmCUMUUmGUmCUMAUmU*A*mC*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#92-PS4/21(2,4) (AS) : 5' AGUAAUAGACAAAGmGmGG*U*C*G*A 3'
F2RL1#92-PS4/21(4,4) (S) : 5' mCCmCUMUUmGUmCUMAUmU*A*mC*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#92-PS4/21(4,4) (AS) : 5' AGUAAUAGACAAAGmGmGmG*mU*C*G*A 3'
F2RL1#92-PS4/21(7,4) (S) : 5' mCCmCUMUUmGUmCUMAUmU*A*mC*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#92-PS4/21(7,4) (AS) : 5' AGUAAUAGACAAAGmGmGmG*mU*mC*mG*mA 3'

[0200]

[0201] 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu$ g/mL 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.

[0202]

표 9에 열거된 잠재적 cp-asiRNA를 Opti-MEM 완충액(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0203]

처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 8 및 24 시간 동안 배양하였으며, 각각의 시점에서 asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0204]

F2RL1 mRNA 발현 수준은 asiRNA 처치 48 시간 후에 실시간 PCR을 사용하여 결정하였다. cp-asiRNA의 F2RL1 억제 수준이 도 23에 제공된다.

[0205]

실시예 17: F2RL1-표적화 cp-asiRNA를 사용한 F2RL1 mRNA 발현의 억제

[0206]

F2RL1 RNA의 억제에 대한 cp-asiRNA의 효능을 시험하였다.

[0207]

각각의 잠재적 cp-asiRNA를 전달 시약 없이 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 A549 세포와 함께 항온처리하였으며, F2RL1 mRNA 수준을 실시간 PCR을 사용하여 측정하였다.

[0208]

100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu$ g/mL 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.

[0209]

cp-asiRNA를 Opti-MEM 완충액(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

- [0210] 처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 이 시점에서 asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.
- [0211] F2RL1 mRNA 발현 수준은 asiRNA 처치 48 시간 후에 실시간 PCR에 의해 결정하였다. RNAiso Plus(TaKaRa)를 사용하여 총 RNA를 추출한 다음, RNA 500 ng을 사용하여 제조사의 지시에 따라 고성능 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 이용하여 cDNA 합성을 하였다. F2RL1 TaqMan® Probe(Hs00608346\_m1)를 사용하여 F2RL1의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.
- [0212] cp-asiRNA에 의한 F2RL1 억제 수준이 도 24에 제공된다.
- [0213] 실시예 18: F2RL1-표적화 cp-asiRNA를 사용한 F2RL1 단백질의 억제
- [0214] F2RL1 단백질의 억제에 대한 cp-asiRNA의 효능을 시험하였다.
- [0215] 각각의 잠재적 cp-asiRNA를 전달 시약 없이 1  $\mu\text{M}$  및 3  $\mu\text{M}$ 의 A549 세포와 함께 항온처리하였으며, F2RL1 단백질 수준을 웨스턴 블롯에 의해 검출하였다.
- [0216] 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  페니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.
- [0217] cp-asiRNA를 Opti-MEM 완충액(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.
- [0218] 처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 이 시점에서 asiRNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.
- [0219] F2RL1 단백질 발현 수준은 asiRNA 형질감염 72 시간 후에 웨스턴 블롯을 통해 결정하였다. 간략하게는, 치료된 A549 세포를 TX-100 용해 완충액(1% TX-100, 150 mM NaCl, 100 mM Tris (pH 8.8))으로 용해시켰다. 총 단백질 추출물 중 10  $\mu\text{g}$ 을 10% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 3% BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 항-F2RL1 항체(Abcam) 및 항-GAPDH 항체(Santa Cruz)를 함유한 3% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 1x TBST에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 F2RL1 및 GAPDH 밴드를 영상화하였다.
- [0220] 웨스턴 블롯 에세이의 결과를 도 25에 도시하였다.
- [0221] 실시예 19: 추가 F2RL1-표적화 cp-asiRNA를 사용한 F2RL1 mRNA 발현의 억제
- [0222] 가닥 길이와 갯수가 상이한 2'-0-메틸화 변형 및 포스포로티오에이트 결합을 갖는 다양한 잠재적 cp-asiF2RL1#22 및 #50 구조체를 합성하였으며, F2RL1 발현을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험하였다(표 10).

## 표 10

표 10: 추가 cp-asiRNA 서열. m = 2'-O-메틸 RNA,

\* = 포스포로티오에이트 결합.

F2RL1#50-PS3/19(5,4) (S) : 5' mA <b>G</b> mG <b>A</b> mAGmAAmGGm <b>C</b> AmAA*mC*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#50-PS3/19(5,4) (AS) : 5' UGUUUGCCUUCUUCmC*mU*mG*mG*mA 3'
F2RL1#50-PS3/21(7,4) (S) : 5' mA <b>G</b> mG <b>A</b> mAGmAAmGGm <b>C</b> AmAA*mC*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#50-PS3/21(7,4) (AS) : 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUmG*mG*mA*mG*mU 3'
F2RL1#50-PS4/19(5,4) (S) : 5' mA <b>G</b> mG <b>A</b> mAGmAAmGGm <b>C</b> AmA*A*mC*A*콜레스테롤 3'
F2RL1#50-PS4/19(5,4) (AS) : 5' UGUUUGCCUUCUUCmC*mU*mG*mG*mA 3'
F2RL1#22-PS3/19(4,4) (S) : 5' mC <b>U</b> mG <b>A</b> mCCmUCmC <b>U</b> mCU*mG*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/19(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGU <b>C</b> mA*mG*mC*mC*A 3'
F2RL1#22-PS3/21(4,4) (S) : 5' mC <b>U</b> mG <b>A</b> mCCmUCmC <b>U</b> mCU*mG*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGU <b>C</b> mAmGmC*mC*A*A*G 3'
F2RL1#22-PS4/19(4,4) (S) : 5' mC <b>U</b> mG <b>A</b> mCCmUCmC <b>U</b> mC*mG*U*콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/19(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGU <b>C</b> mA*mG*mC*mC*A 3'

[0223]

[0224] A549 세포에서 F2RL1 mRNA를 억제하는, 표 10에 열거된 잠재적 cp-asiRNA 각각의 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 능력을 시험하였다.

[0225] 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu$ g/mL 폐니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.

[0226] 표 4에 열거된 잠재적 cp-asiRNA를 Opti-MEM 완충액(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0227] 처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 이 시점에서 asirNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0228] F2RL1 mRNA 발현 수준은 asirNA 처치 48 시간 후에 결정하였다.

[0229] 8 개의 cp-asiRNA에 의한 F2RL1 억제 수준이 도 26에 제공된다.

[0230] 실시예 20: 추가 F2RL1-표적화 cp-asiRNA를 사용한 F2RL1 단백질 발현의 억제

[0231] F2RL1 단백질의 억제에 대한 cp-asiRNA의 효능을 시험하였다.

[0232] 각각의 잠재적 cp-asiRNA를 전달 시약 없이 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 A549 세포와 함께 배양하였으며, F2RL1 단백질 수준을 웨스턴 블롯에 의해 측정하였다.

[0233] 100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(Gibco), 100  $\mu$ g/mL 폐니실린/스트렙토마이신을 함유한 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.

[0234] cp-asiRNA를 Opti-MEM 완충액(Gibco) 중 95°C에서 5 분 동안 및 37°C에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0235] 처치 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처치 직전에, A549 세포를 둘베코 변형 이글스 배지(Gibco)로 세척한 다음, OPTI-MEM 완충액 중 잠재적 cp-asiRNA의 존재 하에서 24 시간 동안 배양하였으며, 이 시점에서 asirNA 함유 OPTI-MEM 배지를 혈청 함유 배지로 교체하였다.

[0236] F2RL1 단백질 발현의 수준은 asirNA 처치 72 시간 후에 웨스턴 블롯을 통해 결정하였다. 간략하게는, 치료된 A549 세포를 TX-100 용해 완충액(1% TX-100, 150 mM NaCl, 100 mM Tris (pH 8.8))으로 용해시켰다. 총 단백질 추출물 중 10  $\mu$ g을 10% SDS-PAGE 겔 상에 로딩시키고, 120 V에서 전기영동시켰다. 전기영동 후에, 1 시간 동안 300 mA에서 메탄올(Merck)에 의해 이미 활성화된 PVDF 막(Bio-rad)으로 단백질을 이동시켰다. 3%

BSA(Bioworld)로 1 시간 동안 실온에서 막을 차단한 다음, 항-F2RL1 항체(Abcam) 및 항-GAPDH 항체(Santa Cruz)를 함유한 3% BSA 중 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘쥬게이트된 2 차 항체와 함께 1x TBST에서 1 시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 막을 1x TBST로 10 분 동안 세척하였으며, 1x ECL로 1 분 동안 처리하였다. 이어, Chemidoc 기구(Bio-rad)를 사용하여 F2RL1 및 GAPDH 밴드를 영상화하였다.

[0237] 웨스턴 블로트 에세이의 결과를 도 27에 도시하였다.

실시예 21: 생체내(*in vivo*) 효능 연구

NC/Nga 마우스의 등 부분을 면도한 후에, 아토피 피부염을 유도하기 위해 큰다리먼지진드기 신체 추출(Df) 크림을 표시된 스케줄로 칠하였다. 11, 14 및 18 일차에, Biostir® AD 연고 적용 전에 피내 주사 또는 크림 유화된 cp-asiRNA의 도포에 의해 cp-asiRNA를 투여하였다(도 29). 피내 주사의 용량은 80  $\mu$ g/50  $\mu$ L \* 4 부위/마리(head)였으며, 크림 유화된 cp-asiRNA의 용량은 800  $\mu$ g/마리였다. 마우스 거동을 기록하였으며, 480 초 동안의 스크래칭 거동을 분석하였다. 큰다리먼지진드기 신체 추출(Df) 크림 처치된 샘플(1XPBS +Df)에서 스크래칭 시간 증가가 관찰되었다. 피내 주사(도 30a) 및 크림 유화된 cp-asiRNA 적용(도 30b) 조건 둘 다에서, IL4RA#5-PS3/19(4,4), TRPA1#81-PS3/19(4,4), F2RL1#22-PS4/19(4,4) 치료된 샘플은 비히를 대조군(1XPBS +Df)에 비해 감소된 스크래칭 시간을 나타내었다. 결과는 도 30에서 막대 그래프(평균±S.D)로서 표시된다. 결과는 스튜던트 *t*-검정(*Student's t*-test) 방법에 의해 통계적으로 분석하였다(n=5).

[0240] 경피 수분 손실(Transepidermal water loss)(TEWL)을 휴대용 증발계(VapoMeter, Delfin Technologies Ltd, Kuopio, Finland)를 사용하여 측정하였다. 큰다리먼지진드기 신체 추출(Df) 크림 처치된 샘플(1xPBS +Df)에서 TEWL 증가가 관찰되었다. 피내 주사(도 31a) 및 크림 유화된 cp-asiRNA 적용(도 31b) 조건 둘 다에서, IL4RA#5-PS3/19(4,4), TRPA1#81-PS3/19(4,4), F2RL1#22-PS4/19(4,4) 치료된 샘플은 비히를 대조군(1xPBS +Df)에 비해 감소된 TEWL을 나타내었다. 데이터는 평균±S.E.M으로 표현된다. 결과는 스튜던트 *t*-검정 방법에 의해 통계적으로 분석하였다(n=5).

[0241] 치료된 피부 영역의 조직학적 분석을 수행하였다. 상부 패널은 피부 단면의 H&E 염색을 나타내고, 하부 패널은 피부 단면 영상 분석에 의해 정량화된 표피 영역을 나타낸다. 표피 영역 두께 증가, 과각화증, 및 가시세포증이 큰다리먼지진드기 신체 추출(Df) 크림 처치된 샘플(+Df)에서 관찰되었다. 피내 주사(도 32a) 및 크림 유화된 cp-asiRNA 적용(도 32b) 조건 둘 다에서, IL4RA#5-PS3/19(4,4), TRPA1#81-PS3/19(4,4), F2RL1#22-PS4/19(4,4) 치료된 샘플은 비히를 대조군(+Df)에 비해 Df 치료에 의해 야기된 증상 감소를 나타내었다. 피내 주사(도 32a) 및 크림 유화된 cp-asiRNA 적용(도 32b) 조건 둘 다에서, IL4RA#5-PS3/19(4,4), TRPA1#81-PS3/19(4,4), F2RL1#22-PS4/19(4,4) 치료된 샘플은 비히를 대조군(1xPBS +Df)에 비해 감소된 수준의 표피 두께를 나타내었다. 데이터는 평균±S.E.M으로 표현된다. 결과는 스튜던트 *t*-검정 방법에 의해 통계적으로 분석하였다(n=5).

[0242] 치료된 피부 영역의 비만 세포 침투 분석을 수행하였다. 도 33은 피부 단면의 톨루이딘 블루 염색 및 염색된 피부 단면 영상의 정량화 결과를 나타낸다. 큰다리먼지진드기 신체 추출(Df) 크림 처치된 샘플(+Df)에서 비만 세포 침투 증가가 관찰되었다. 피내 주사(도 33a) 및 크림 유화된 cp-asiRNA 적용(도 33b) 조건 둘 다에서, IL4RA#5-PS3/19(4,4), TRPA1#81-PS3/19(4,4), F2RL1#22-PS4/19(4,4) 치료된 샘플은 비히를 대조군(+Df)에 비해 감소된 비만 세포 침투를 나타내었다. 피내 주사 및 크림 유화된 cp-asiRNA 적용 조건 둘 다에서, IL4RA#5-PS3/19(4,4), TRPA1#81-PS3/19(4,4), F2RL1#22-PS4/19(4,4) 치료된 샘플은 비히를 대조군(1xPBS +Df)에 비해 감소된 수준의 비만 세포 침투 부분을 나타내었다. 데이터는 평균±S.E.M으로 표현된다. 결과는 스튜던트 *t*-검정 방법에 의해 통계적으로 분석하였다(n=5).

**참고로 포함**

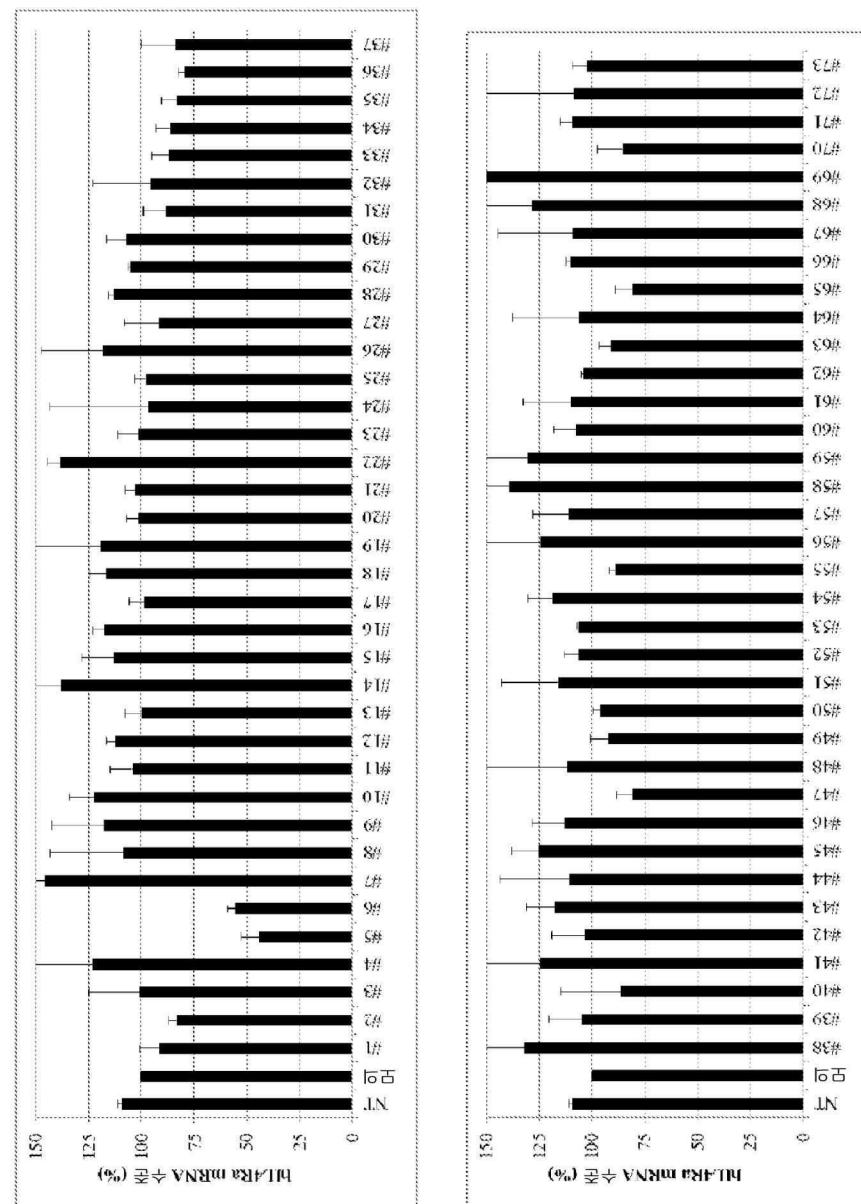
[0244] 본원에서 언급된 모든 간행물, 특히, 및 특히 출원은 각각의 개별 간행물, 특히 또는 특히 출원이 구체적 및 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 나타내진 것처럼, 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 상충되는 경우, 그 구체적 정의를 포함한 본 출원이 우선할 것이다.

**균등률**

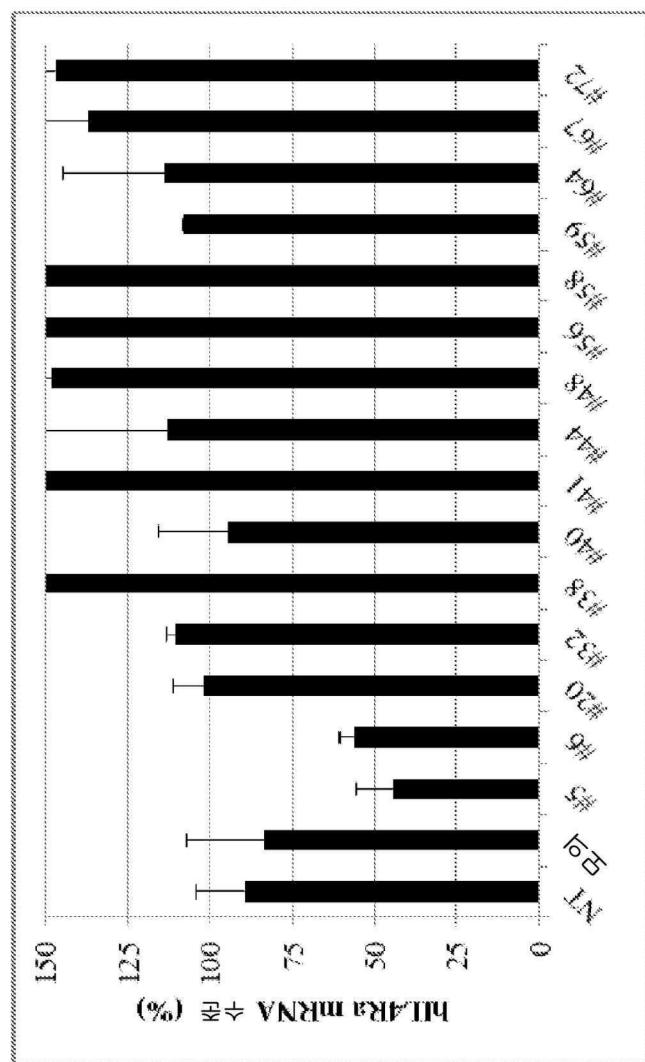
[0246] 당업자는 일상적 실험만을 사용하여 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시양태에 대한 많은 균등률을 인식하거나, 알아낼 수 있을 것이다. 상기 균등률은 다음 청구항에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

## 도면

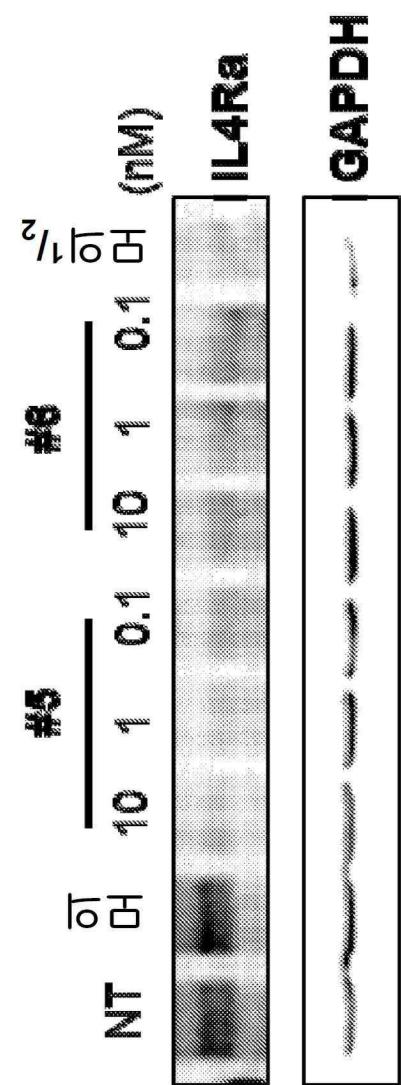
## 도면 1



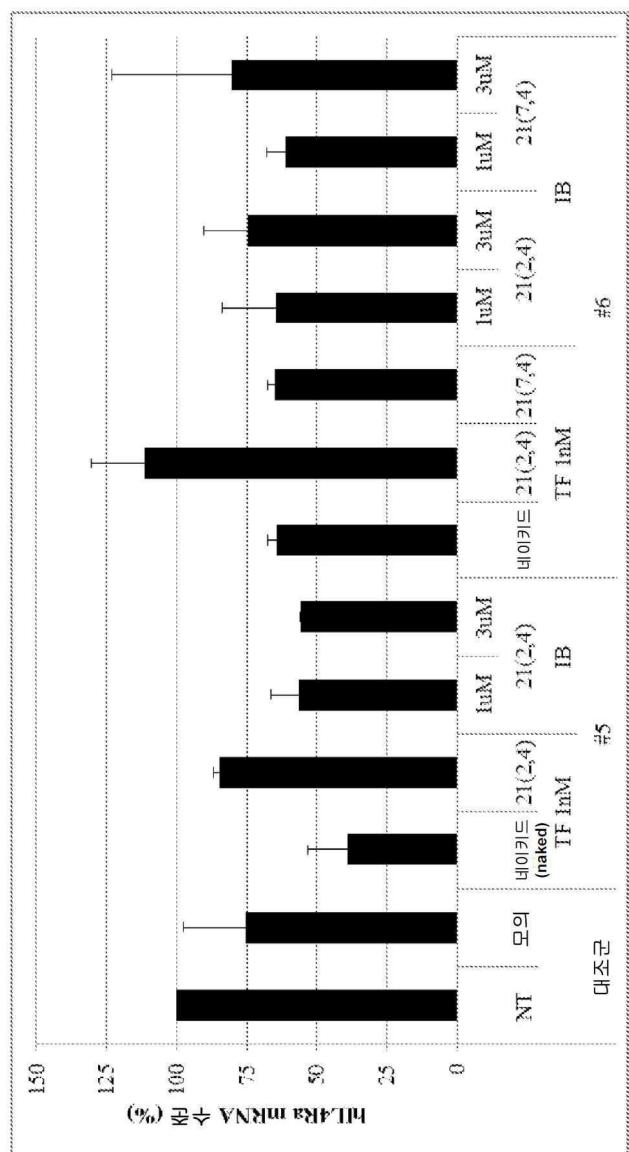
## 도면2



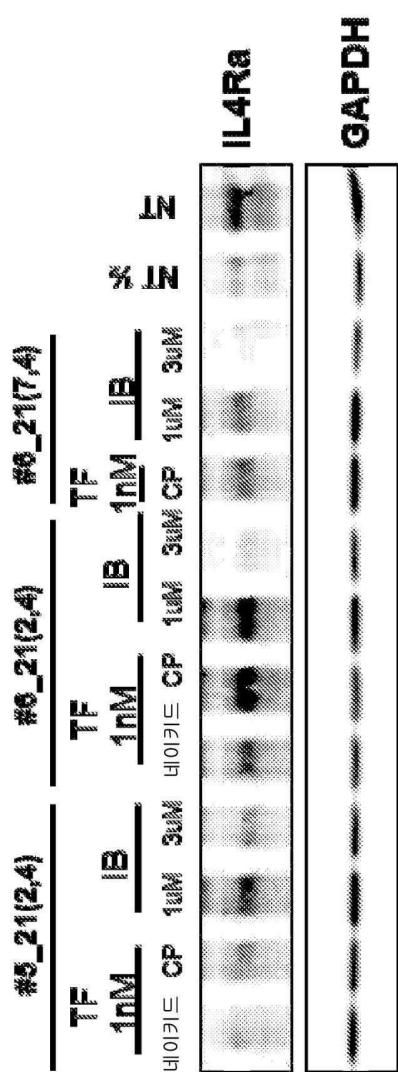
도면3



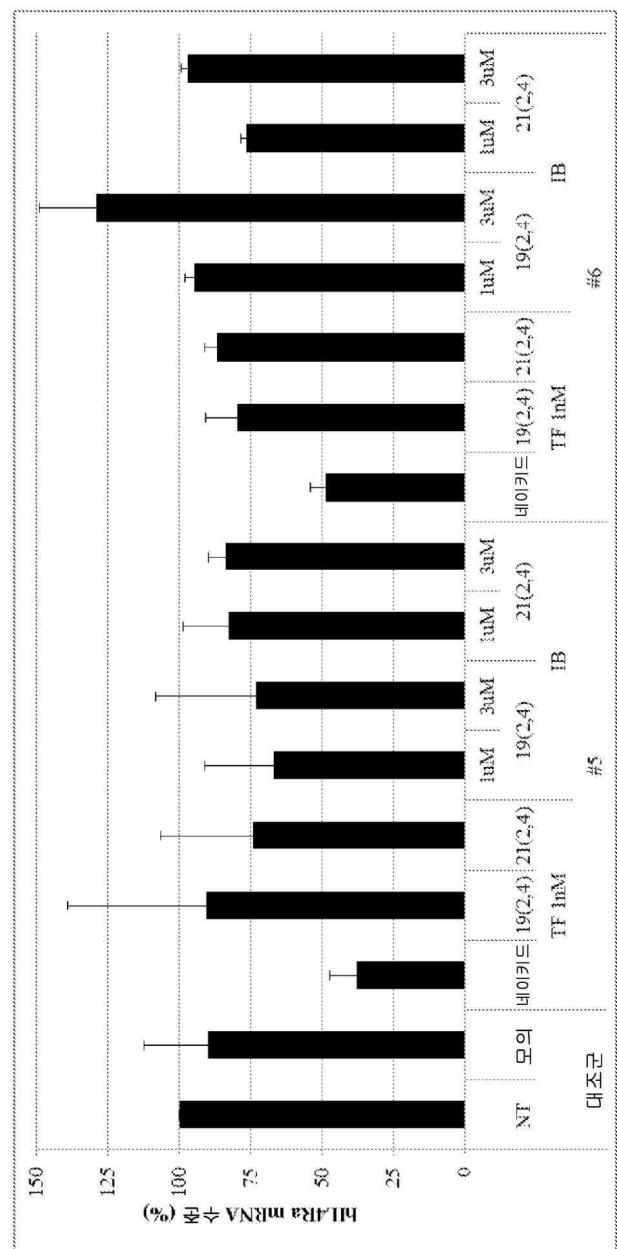
## 도면4



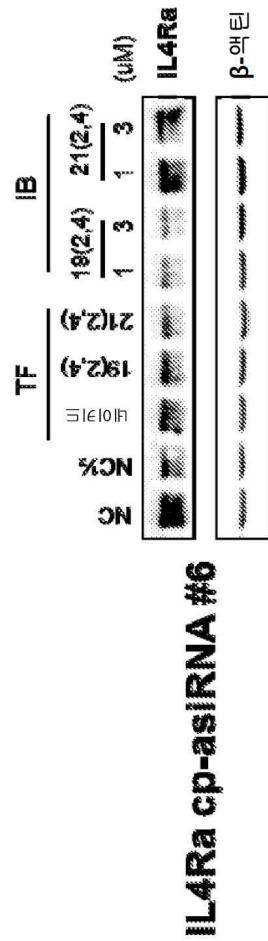
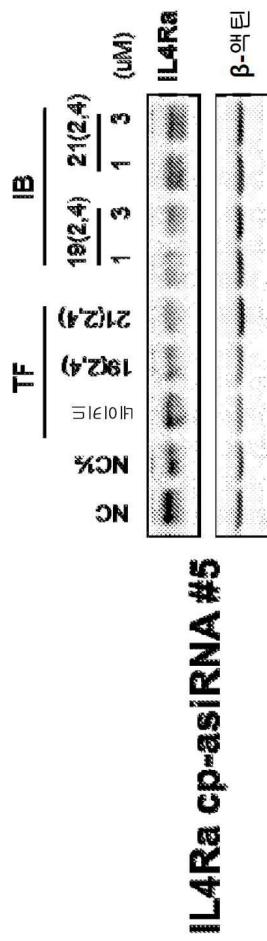
도면5



## 도면6



도면7



## 도면8a

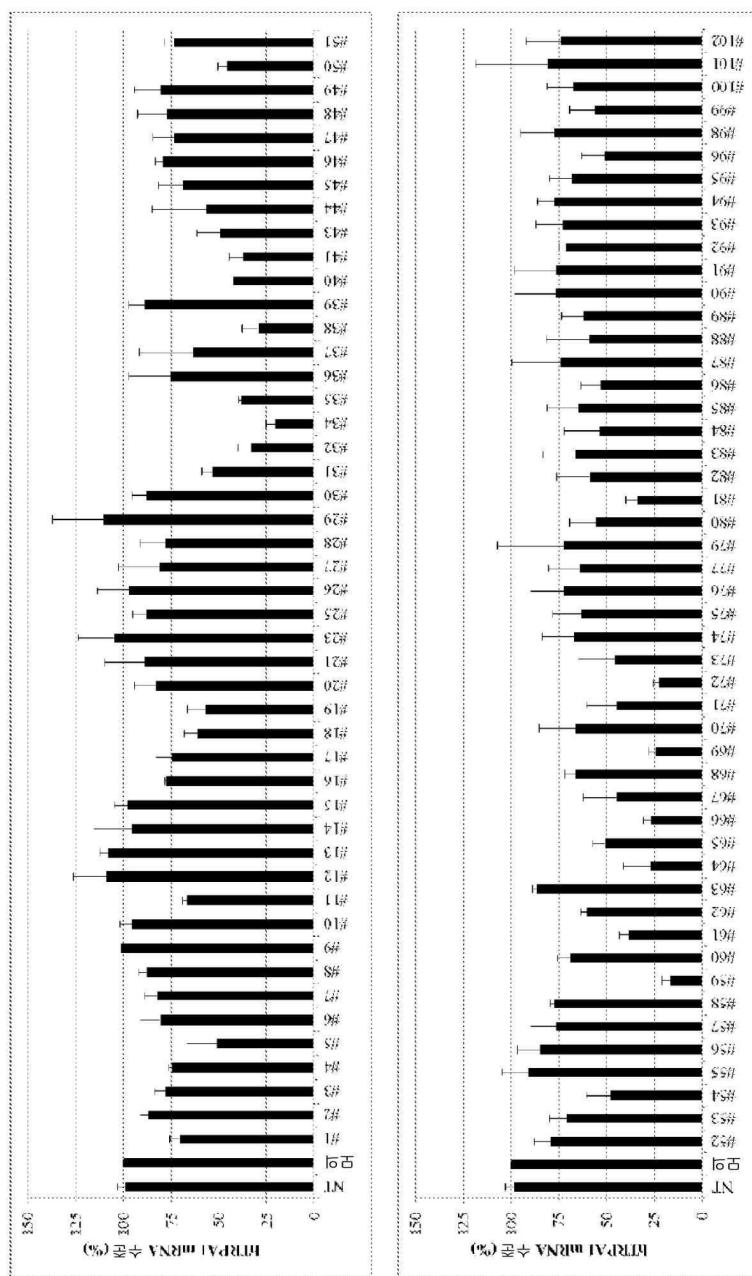
인간 IL4Ra mRNA 서열 (NM\_000418.3).

1 gggctccgc gcccaggaaa gccccgcgcg ggcggggcca gggaaaggccc acccagggggt  
 61 cccccacttc cgcctgggc gccccggacgg cgaatggagc agggggcgcc agataattaa  
 121 agatttacac acagctggaa gaaatcatag agaagccggg cgtggggct catgcctata  
 181 atcccagcac ttgggaggc tgaggcgggc agatcaactg agatcaggag ttggagacca  
 241 gcctgggtcc ttggcatctc ccaatggggt ggctttgctc tggctcctg ttccctgtga  
 301 gctgcctgtt cctgctgcag gtggcaagct ctggaaacat gaaggcttg caggagccca  
 361 cctgcgttc cgcactatcg agcatctcta ctgcgagtg gaagatgaat ggtccacca  
 421 attgcagcac cgagctccgc ctgttgacc agctggttt tctgctctcc gaagcccaca  
 481 cgtgtatccc tgagaacaac ggaggcggg ggtgcgtgtt ccacctgctc atggatgacg  
 541 tggtcagtgc ggataactat acactggacc tggggctgg gcagcagctg ctgtggaaagg  
 601 gtccttcaa gcccagcgg catgtgaaac ccagggcccc agggaaacctg acagttcaca  
 661 ccaatgttc cgcactctg ctgcgtaccc ggagcaaccc gtatccccct gacaattacc  
 721 tgtataatca tctcacatcg cagtcacaaca ttgggagtga aaacgaccccg gcagattca  
 781 gaatctataa cgtgacccatc ctggaaaccc ctccgcgtt cgcagccagc accctgaagt  
 841 ctgggatttc ctacagggca cgggtgaggg cctggctca gtgtataac accacctgga  
 901 gtgagttggag ccccagcacc aagtggcaca actcctacag ggagcccttc gagcagcacc  
 961 tcctgctggg cgtcagcgtt tcctgcattt tcatctggc cgtctgcctg ttgtctatg  
 1021 tcagcatcac caagattaag aaagaatggt gggatcagat tcccaaccca gcccgcagcc  
 1081 gcctcgtggc tataataatc caggatgtc aggggtcaca gtgggagaag cggtecccgag  
 1141 gcccaggaaacc agccaagtgc ccacactgga agaattgtt taccaagctc ttggccgtt  
 1201 ttctggagca caacatggaa agggatggaa atcctcaca ggctgcctaa gagatgcctt  
 1261 tccagggttc tggaaaatca gcatgggtcc cagtggagat cagcaagaca gtcctctggc  
 1321 cagagagcat cagcgtggt cgtatgttgg agttgttga ggccccgggt gagtgtgagg  
 1381 aggaggagga ggttagagga gaaaaaggaa gttctgtgc atgcctgag agcagcaggg  
 1441 atgacttcca ggaggagaagg gagggttgc tggccgggtt aacagagagc ctgtccctgg  
 1501 acctgctcgg agaggagaat gggggctttt gccagcagga catggggag tcatgccttc  
 1561 ttccacccatc gggaggtacg agtgcacatc tgcctggaa tgagttccca agtgcaggc  
 1621 ccaaggagggc acctccctgg ggcaaggagc agcctctca ctggagcca agtccctctg  
 1681 ccagccccgac ccagagtcaca gacaacctgtt ctgcacaga gacgcccctc gtcacatgcag  
 1741 gcaaccctgc ttacccgcagg ttcagcaact ccctgagccca gtcaccgtgtt cccagagagc

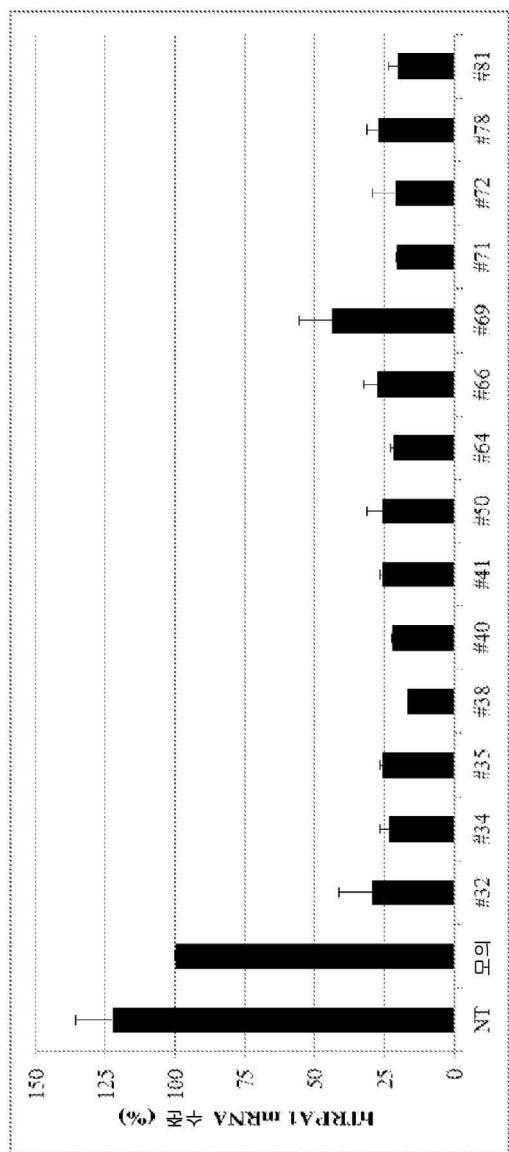
## 도면8b

1801 tgggtccaga cccactgctg gccagacacc tggaggaagt agaaccgcag atgccctgtg  
 1861 tcccccaagct ctctgagcca accactgtgc cccaaacctga gccagaaacc tgggagcaga  
 1921 tcctccgccc aaatgtccctc cagcatgggg cagctgcgc ccccgctcg gccccccacca  
 1981 gtggctatca ggagttgtatca catgcgggtgg agcagggtgg cacccaggcc agtgcgggtgg  
 2041 tgggttggg tcccccaaggg gaggctgggtt acaaggccctt ctcagccctg ctggccagca  
 2101 gtgctgtgtc cccagagaaaa tgtgggtttg gggctagcag tgggaaagag gggtaaagc  
 2161 ctffccaaga cctcattccct ggctgcccctg gggaccctgc cccagtcctt gtcccccattgt  
 2221 tcaccccttgg actggcaggc gagccaccc tcagtcgcga gagctcacat ctcccaagca  
 2281 gctccccaga gcacccctggg ctggagccgg gggaaaaggt agaggacatg ccaaagcccc  
 2341 cactccccca ggagcaggcc acagaccccc ttgtggacag cctggcagttt ggcattgtct  
 2401 actcagccct tacctgcac ctgtgcggcc acctgaaaca gtgtcatggc caggaggatg  
 2461 gtggccagac ccctgtcatg gccagtcctt gctgtggctg ctgctgtgg aacagggtct  
 2521 cggccctac aaccccccctg agggcccccac acccccttc aggtgggggtt ccactggagg  
 2581 ccagtctgtg tccggccctcc ctggcacccct cggcatctc agagaagagt aaatcctcat  
 2641 catccttcca tccctggccctt ggcaatgctc agagctcaag ccagaccccc aaaatcgtga  
 2701 actttgtctc cgtgggaccc acatacatgaa gggctcttta ggtcatgtc ctctgtgtc  
 2761 tgagtctgtca gatgaggact agggcttatac catgcctggg aaatgccacc tcttggagg  
 2821 cagccaggctt ggcagatttc caaaagactt gaagaaccat ggtatgaagg tgattggccc  
 2881 cactgacgtt ggcctaaccac tgggtgcag agactggacc ccggccagca ttgggtggg  
 2941 ctgcacat cccatgagag tagagggcac tgggtgcgc tgcccccacgg cagggccctg  
 3001 caggaaaactt gaggcccttgg cacccctcgat cttgtgaacg agttgtggc tgctccctcc  
 3061 acagttctg cagcagactg tccctgtgtt aactgcccacaa ggcatgtttt gcccaccaga  
 3121 tcatggccca cgtggaggcc cacctgcctc tgtctactg aactagaagc cgagccctaga  
 3181 aactaacaca gccatcaagg gaatgacttg ggccggcttg gggaaatcgat gagaatgt  
 3241 acttcaggga ggggtgtcat tgccttaggg tgctcattca ttaacagag cttcccttagg  
 3301 ttgatgctgg aggccagaatc ccggctgtca aggggtgttc agttaaaggag agcaacagag  
 3361 gacatgaaaa attgctatga ctaaaggcagg gacaatttgc tgccaaacac ccatggccag  
 3421 ctgtatggctt gggggctctt cgtatgcac gaaaccccccag aataaatatg ctcagccacc  
 3481 ctgtggccgg ggcacccatc acagcaggca taaggcacca gttaccctgc atgtggccc  
 3541 agacccctcagg tgcttagggaa ggccggaaacc ttgggttgag taatgctcgat ctgtgtttt  
 3601 tagtttcattt acctgttatac tttttttttt gaggagatg gaacagaagg ggtggagttt  
 3661 tgtataaata aagttttttt gttttttttt aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa

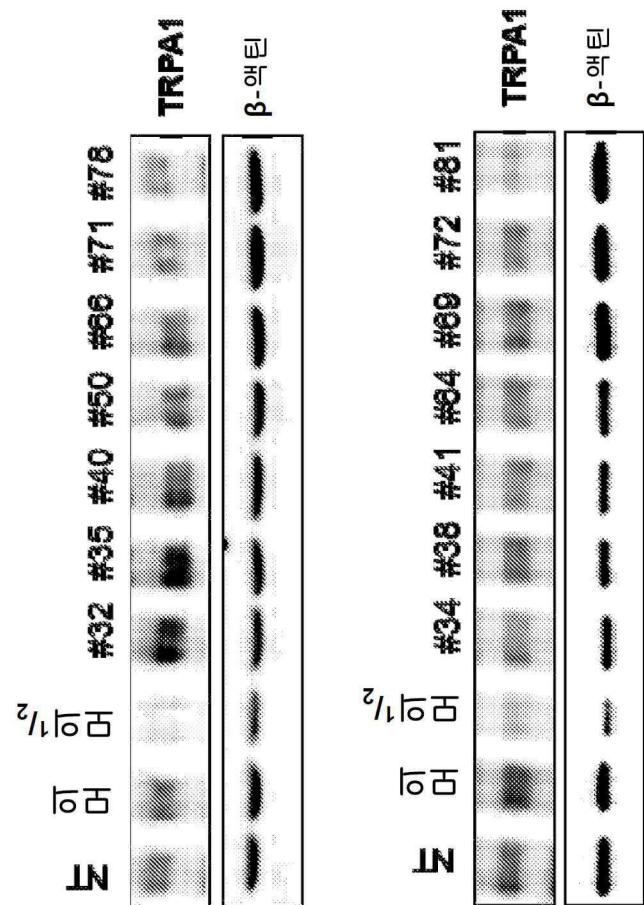
## 도면9



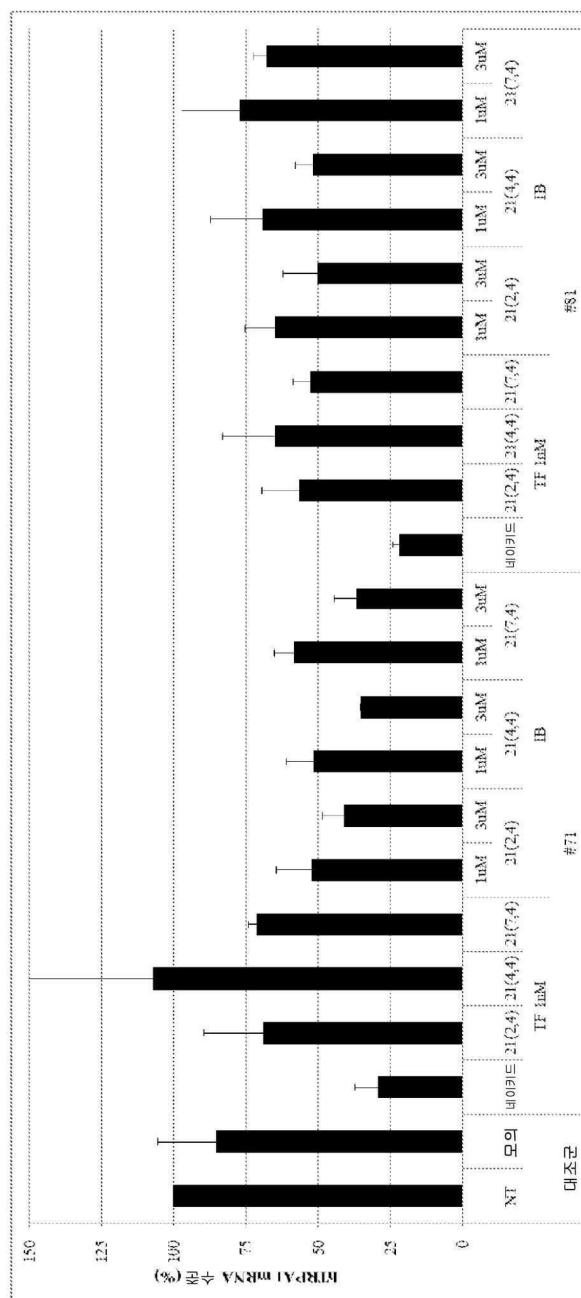
도면10



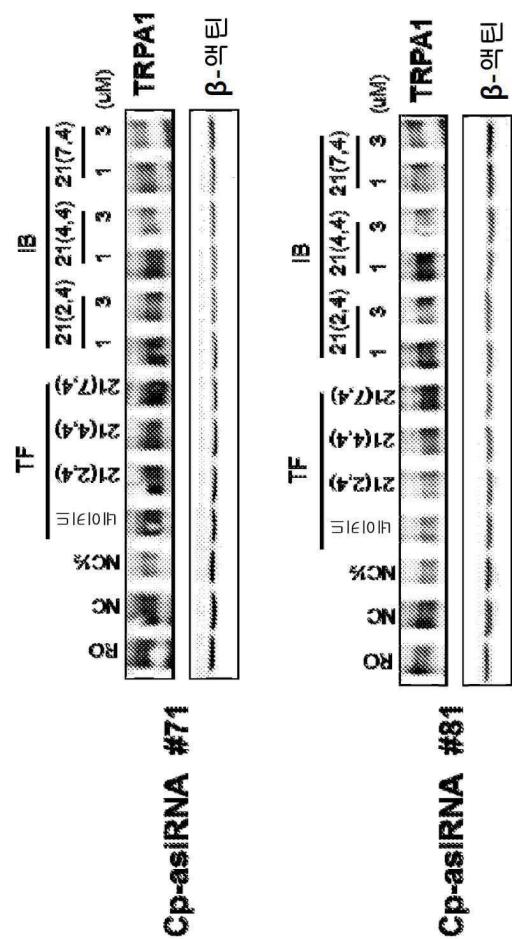
도면11



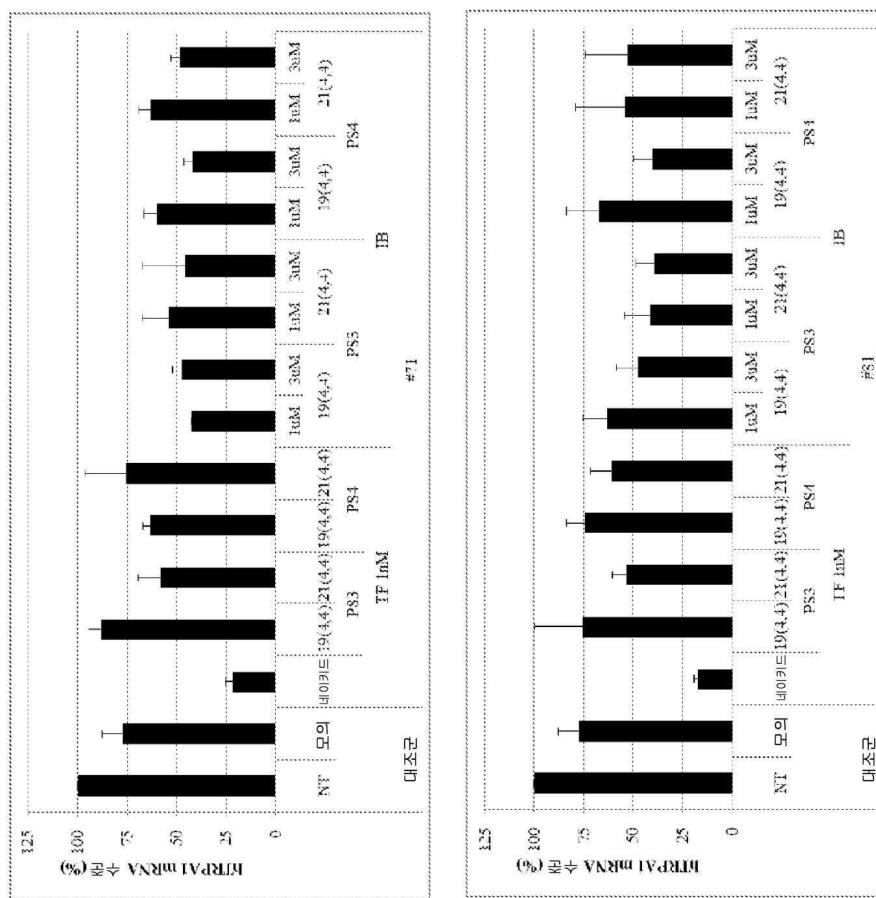
도면12



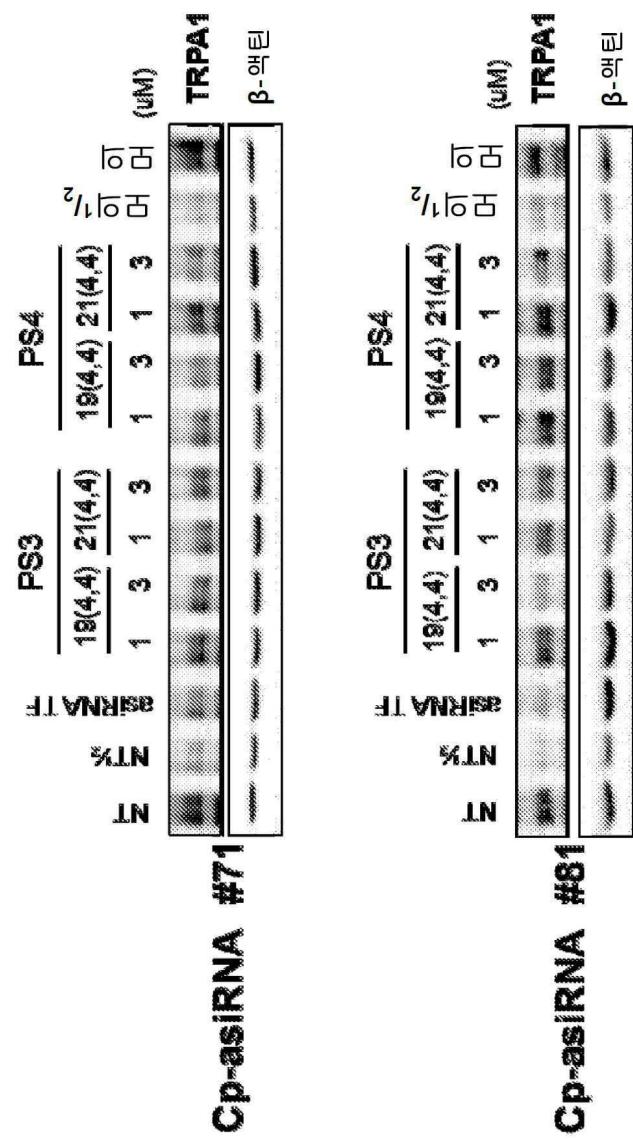
도면13



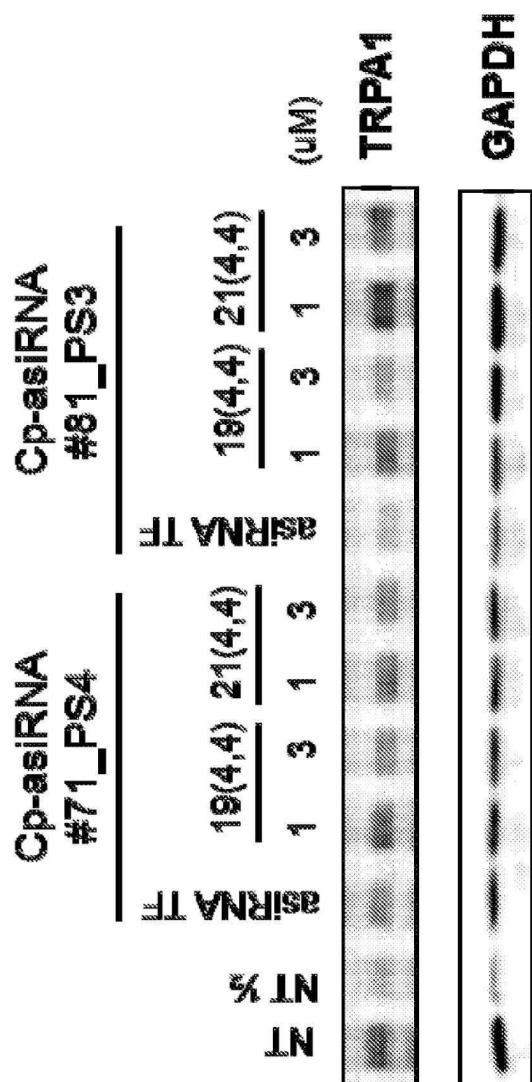
### 도면14



## 도면15



## 도면16



## 도면17a

인간 TRPA1 mRNA 서열 (NM\_007332)

1 ccagaagttc tccagggctt ccgcagagcg acttttcgc tgccctgttag ctgcagcg  
 61 ggagagctcg ggctcgccgcg gaccccagcg cctggcaggc tgacagcgct ctctcgcccc  
 121 aggtgcccgc gcgcgtggtg agcagctgca ccaggtggcg tccggggtgg ggtcaatgaa  
 181 ggcgcagctg aggaagatgt ggcccctgg agaaaagaag gagccccagg gcgttgtcta  
 241 tgaggatgtg ccggacgaca cggaggattt caaggaatcg cttaaggtgg ttttgaagg  
 301 aagtgcataat ggattacaaa actttaataa gcaaaagaaaa taaaaagat gtgacgat  
 361 ggacaccccttc ttcttcatt atgcgtgcgc agaaggccaa attgagctaa tggagaagat  
 421 caccagagat tcccttttgg aagtgtgc tgaaatggat gattatggaa ataccctct  
 481 gcattgtct gttagaaaaaccatgt aagcgtaag ttcttcctca gcagaggagc  
 541 aaacccaaat ctccgaaact tcaacatgtat ggccctctc cacatagctg tgccaggcat  
 601 gaataatgatgtgatgttgcatttgc gcatagaact attgtatgttgcatttgc  
 661 agaaaatgaa aacacagctg tgatcattgc gtgcaccaca aataatagcg aagcattgc  
 721 gattttgcatttgc aaaaaggat ctaagccatg taaaatcaat aaatggggat gtttccctat  
 781 tcaccaagct gcattttcag gttccaaaga atgcgtggaa atataactaa gttttggat  
 841 agagcatggg tacagtagac agtgcacat taactttatg aataatggaa aagccacccc  
 901 tctccacctg gctgtcaaa atggtgactt ggaaatgtatc aaaatgtgcc tggacaatgg  
 961 tgccacaaata gacccagtgg agaagggaaatgtgatgttgcatttgc  
 1021 gggagccact gagattgttgcatttgc aactgtatgtatgttgcatttgc tggatattgt  
 1081 taacacaacc gatggatgtc atgagaccat gttcacaga gtttcattgt ttgtatcc  
 1141 tgtagctgc gactattaa ttccatgtgg agcagatattaaataatgtc attctgt  
 1201 acgccttcataatatttcactgcgttc tgcatctgg aatattgttgcatttgc  
 1261 ctctaaagggt gccaaggtag acataaaaga taattttggat cgtattttc tgcatcc  
 1321 tgtacagcaa ctttatggat taaaaatct ggcacctgaa ttatgcaga tgcaacagat  
 1381 caaagagctg gtaatggat aagacaacgatgggtgtact cctctacatt atgcgtatgt  
 1441 acaggggggc cttgggtctg taaataacccatgtggctt aatgtgtccatgttgc  
 1501 aagcaagat aagaaatcac ctctgcattt tgccaggat tatggcgta tcaatacc

## 도면17b

1561 tcagaggctc ctacaagaca taagtatac gaggctctg aatgaaggtg accttcattgg  
 1621 aatgactcct ctccatctgg cagcaaagaa tggacatgtaaatgttc agcttcttct  
 1681 gaaaaaaggt gcattgttc tcagtacca caatggctgg acagcttgc atcatgcgtc  
 1741 catggcggg tacactcaga ccatgaaggt cattctgtatcaatttga agtgcacaga  
 1801 tcgcctggat gaagacggga acactgcact tcactttgtc gcaagggaa gcccacgcca  
 1861 agccgttgcg ctlttctga gccacaatgc tgacatagtc ctgacaacaagc agcaggccctc  
 1921 cttttgac ctgcacttc acaataagag gaaggagggtt gttttacga tcatcaggag  
 1981 caaaaatgg gatgaatgtc ttaagatttt cagtcataat tctccaggca ataaatgtcc  
 2041 aattacagaa atgatagaat acctccctga atgcataag gtacttttag atttctgcata  
 2101 gttgcattcc acagaagaca agtcctgccc agactattat atcgagtata atttcaata  
 2161 tcttcataat ccattagaat tcaccaaaaaa aacacccata caggatgtta tataatgacc  
 2221 gtttacagcc ctcacacgaa tggtaaaaaa taacccgcata gagcttctca atcatcctgt  
 2281 gtgtaaagaa tatttactca tggaaatgggtt ggcttatggat ttttagagctc atatgtgaa  
 2341 ttttagatct tactgtcttg gtctcataacc tatgaccatt ctgcgtgtca atataaaacc  
 2401 aggaatggcttcaactcaa ctggcatcat caatgaaact agtgcattt cagaaatact  
 2461 agataccacg aattcatatc taataaaaaac ttgtatgattt ttagtgtttt tatcaagttat  
 2521 atttgggtat tgcaaaaag cggggcaaat ttccaacag aaaaggaattt attttatggat  
 2581 tataagcaat gtttcaat ggattatcta cacgacgggc atcattttg tgctggccctt  
 2641 gtttggtaat ataccagtc atctgcagtg gcaatgtggat gcaattgtgtt tttacttcta  
 2701 ttggatgaat ttcttattgt atcttcaag atttgaaaat tggaaatttt ttattgttat  
 2761 gtttgggtat atttgaaaaa cttttgttagt gtttgcgtt gttttatctt tccttctt  
 2821 ggctttggat ctcagctttt acatccctt gaatttacag gatcccttca gctctccatt  
 2881 gctttctata atccagaccc tcagcatgtat gctaggatatcataatttccat gagatccctt  
 2941 ccttagaaccataatctgagaa atgaattggc acatccagttt ctgtcccttgc cacaacttgt  
 3001 ttccctcaca atatttgcc caatgttccatgaaatttt ctatgggtt tggcagttgg  
 3061 cgacattgtctt gagggtccaga aacatgcattt atgaagagg atagctatgc aggtggaaact  
 3121 tcataaccacg ttagagaaga agctgccact ttggtttcta cgccaaatggatcagaaatc

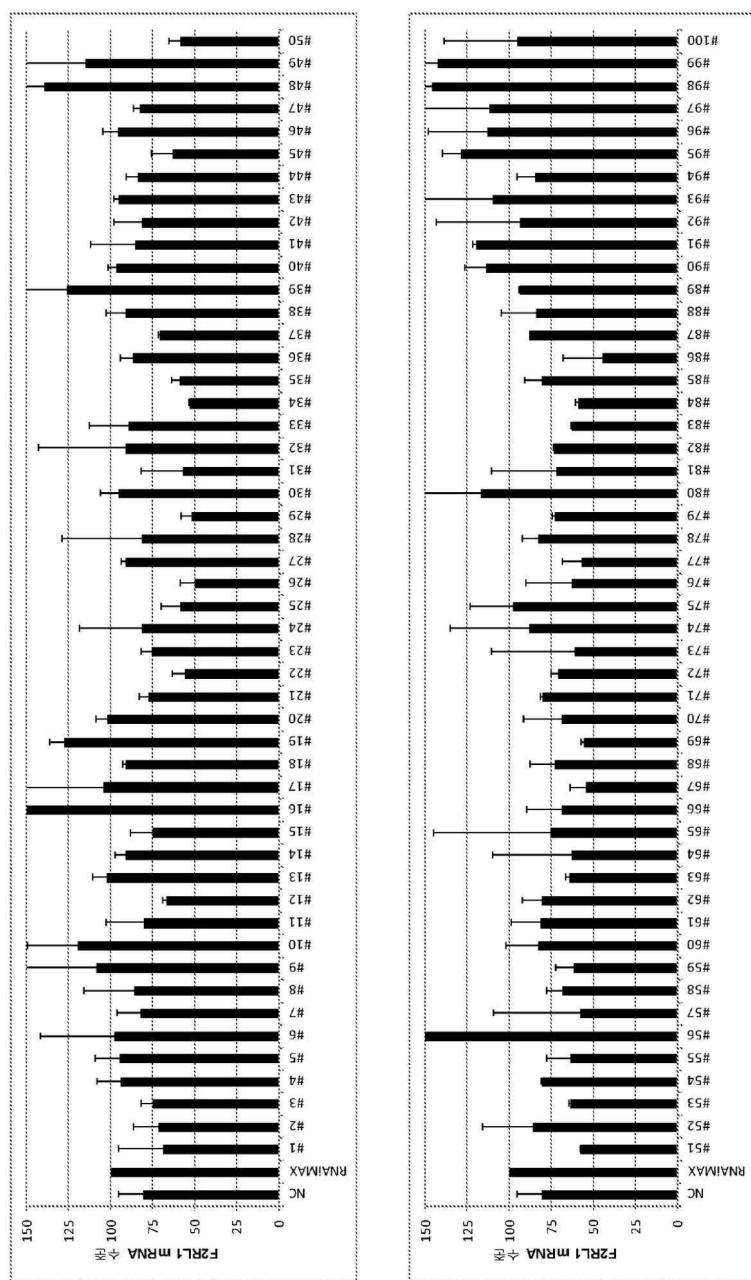
**도면17c**

3181 caccatcgta tatcccaaca aacccagatc tggggatc ttattccata tattctgttt  
 3241 ttatccatc actggggaaa taagacaaga aataccaaat gctgataaaat cttagaaat  
 3301 gaaatattta aagcagaaat accggctgaa ggatctact ttctctgg aaaaacagca  
 3361 tgagtcatt aaactgtatca ttcagaagat ggagatcatc tctgagacag aggtatgtga  
 3421 tagcattgt tctttcaag acaggtaa gaaagagcag atgaaacaaa ggaatagcag  
 3481 atgaaatact gtgtgagag cagtcaaggc aaaaacacac catctgagc cttagctcct  
 3541 cagacccca gtgaggctc taatggggg tgcattactt gctggctca acttcaatt  
 3601 taaaagagt gaggaagaag cagaatgattt catttgcgt cgtgtaaat catggctc  
 3661 gcatgctgta taaaagtaaa ccatcttta tcctcttattt atatttctta ccaatcacta  
 3721 tgtattgggg atatcttgc agatatgttc aaattggact ggactttgt gagatataat  
 3781 ctcattattt gaatgggttag aaaaatgattt tgctagaaca cacattttta atgaaaagaa  
 3841 gtaataatgt taactattaa gctaaatgc aaatgtcagt actgaattcc tgctgttaa  
 3901 ttacataata tgtgtatgctc tagaaaatag tcacaagtat taataatgcc ttatgtata  
 3961 gcttaataata ttaggttagt gcttaccaa cctaaatgc ttctggaaa gcttcatgtt  
 4021 gaaagaacct atgggtggca ccatgtggac tttctgtcc ctactgtat gaatagcccc  
 4081 accctcttg ctgtcccaa cacacctgtat gtcactttga gccatataatg tgaagtacaa  
 4141 attaataggc cttatgatat gcacgaattt tactatagat aatatatgtt gtttctgggtt  
 4201 ttgttgcata atgagcataa taaaatgtaaa acctatataatg tttccctgtt attattgtat  
 4261 gagcctttgtt ttaggatggaaaacacaat ggcctcatca catattccctt tttttttttt  
 4321 gatgtctact caaatcatga attaatcaca tacctcatca ttaatctttt caaggctt  
 4381 ctattgtttt gctgtatccc ctccatcatc ctgatttagca tgtttttccctt ctcactaccc  
 4441 ccaggagata ttcaactgtaa tgaatatgtc ttggctatg tatgtgtccct tttttatgt  
 4501 tgtacagtgt tggttgagt ctgttattttt ttacacatg gttttatgc tataacttct  
 4561 atttctgtttt ttgtttctta ttctcttattt aattctcaact tatttccat tttttctact  
 4621 catttctattt tggttacttctt ttactgtga catgtgtttt acaagataca actgtgttac  
 4681 tgtattccat ctgtacggg gccttgggtt tggctacta ttcatgttg tgcacccacc  
 4741 caccacccac actggacattt tctagagatg gacagctgg tttcccttccat cttctgcac

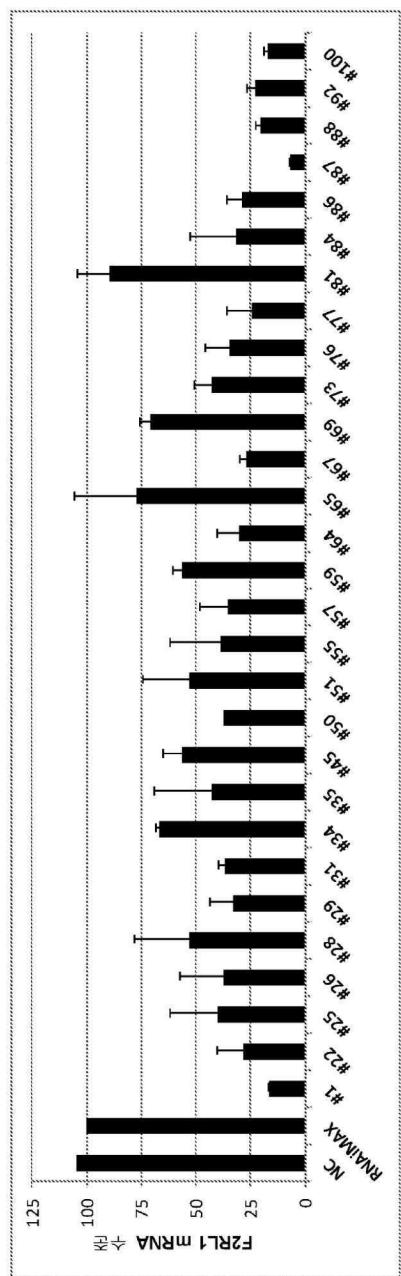
**도면17d**

4801 tcattctcaa acatactgtat gtcataaca accagcagag tgctgaggga cgatatgtac  
 4861 tattacaaaa ccagacactt ttacattcat ggtccaaacag atcacatggc cttagggca  
 4921 tggtcatat accttaatctt ttatgtatgaa taatatctttt gtttttataaatttttttt  
 4981 cagaagggtt ggaaaatcac tatacagaag caaatccaa agatctccatg atcataaaga  
 5041 caaggggtctt ttcatgtttt ccctcttccatc aaaccttggtagtgcattgtca caatataat  
 5101 ctcgtcaac attactgtatg tgcataaca gttggaaaca ctgtaccatg cttgtcatgc  
 5161 gaaatattta aataaacaga ttgtcttaca

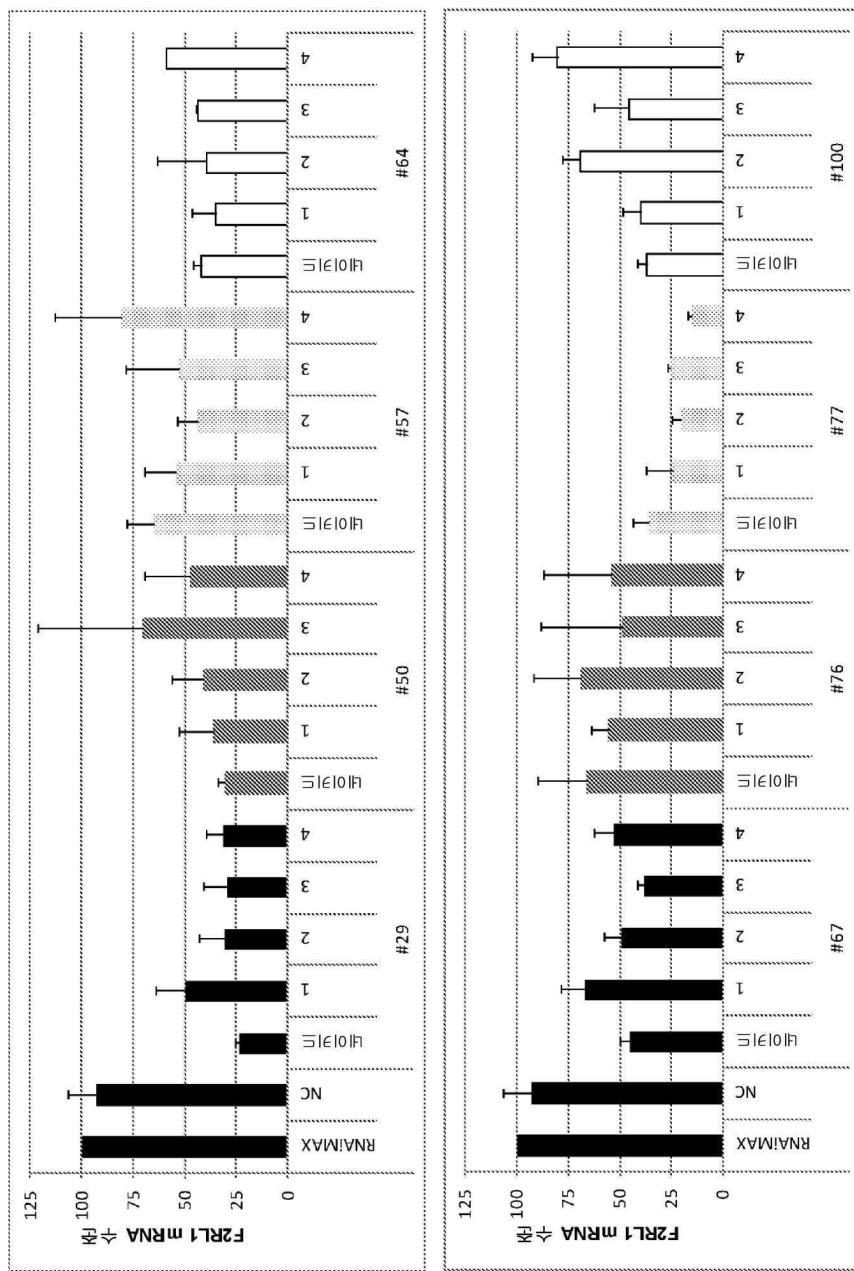
## 도면18



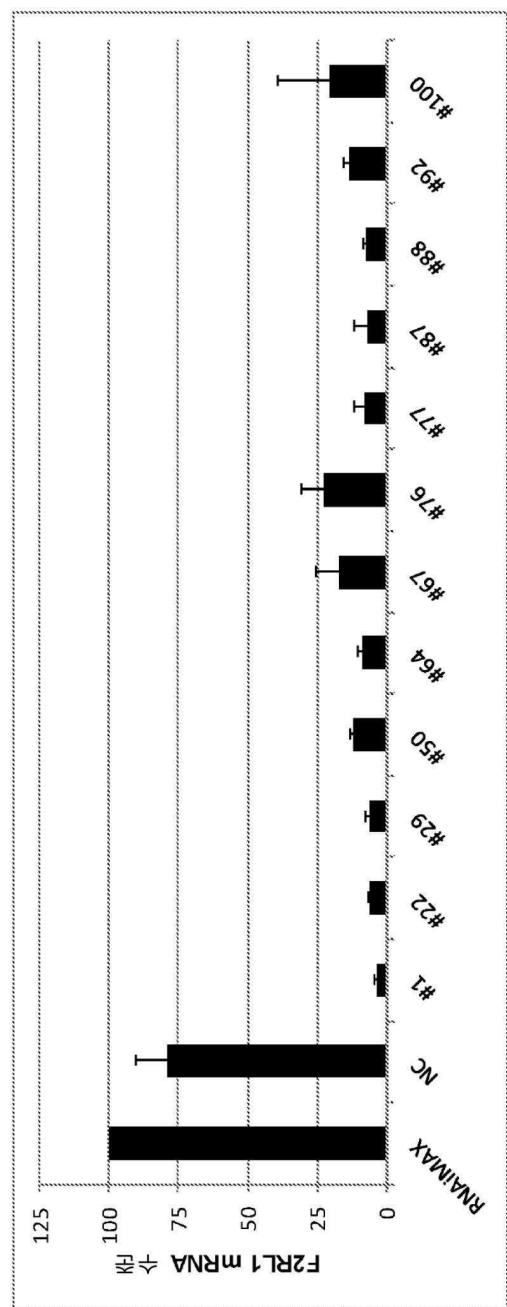
도면19



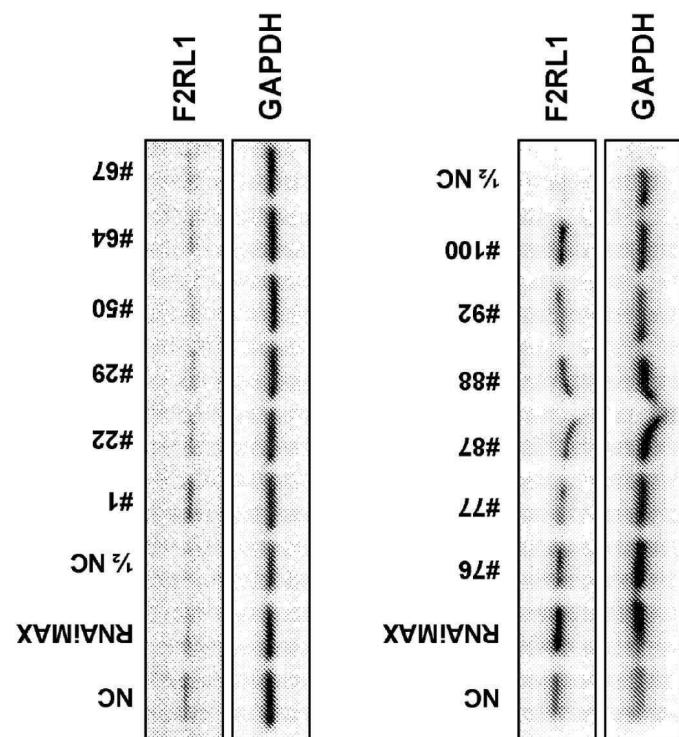
도면20



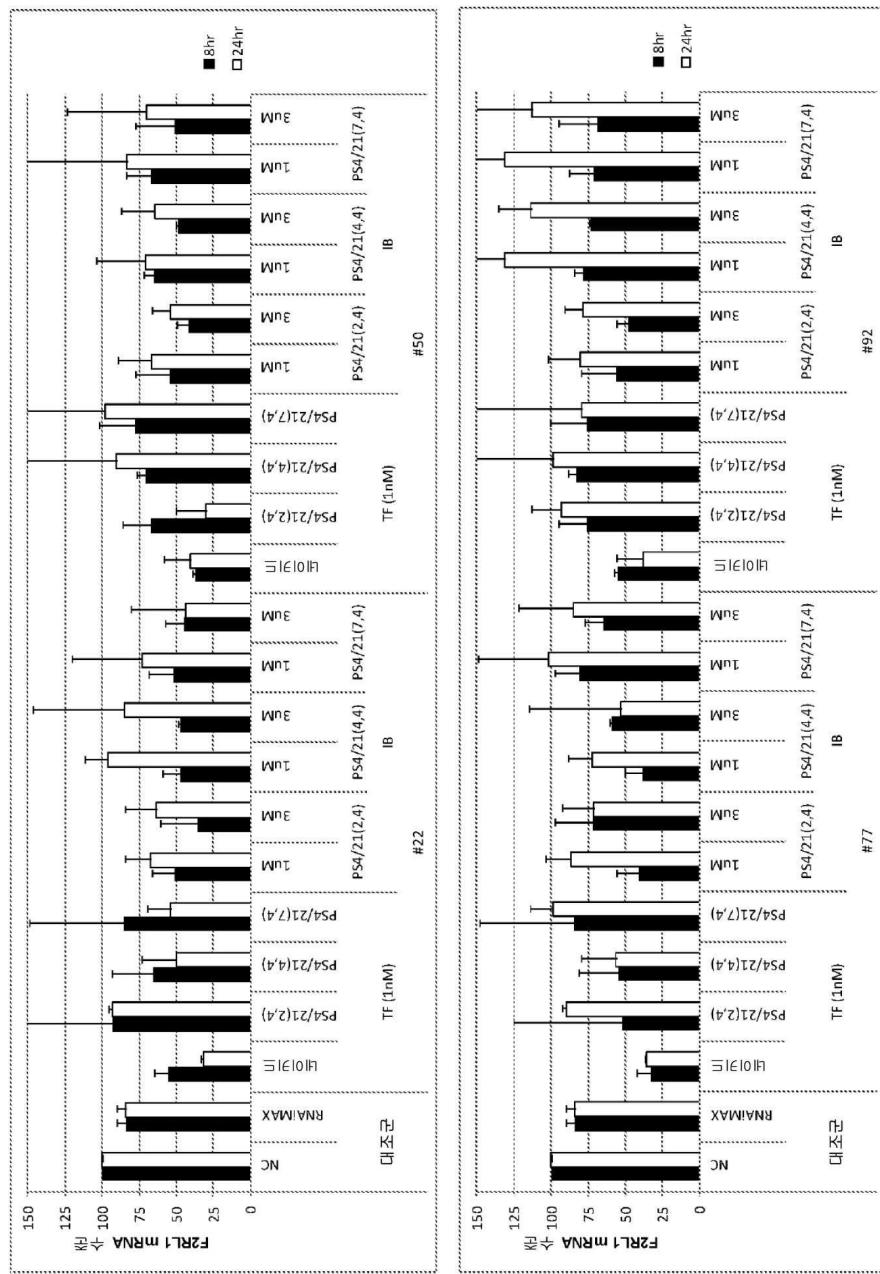
도면21



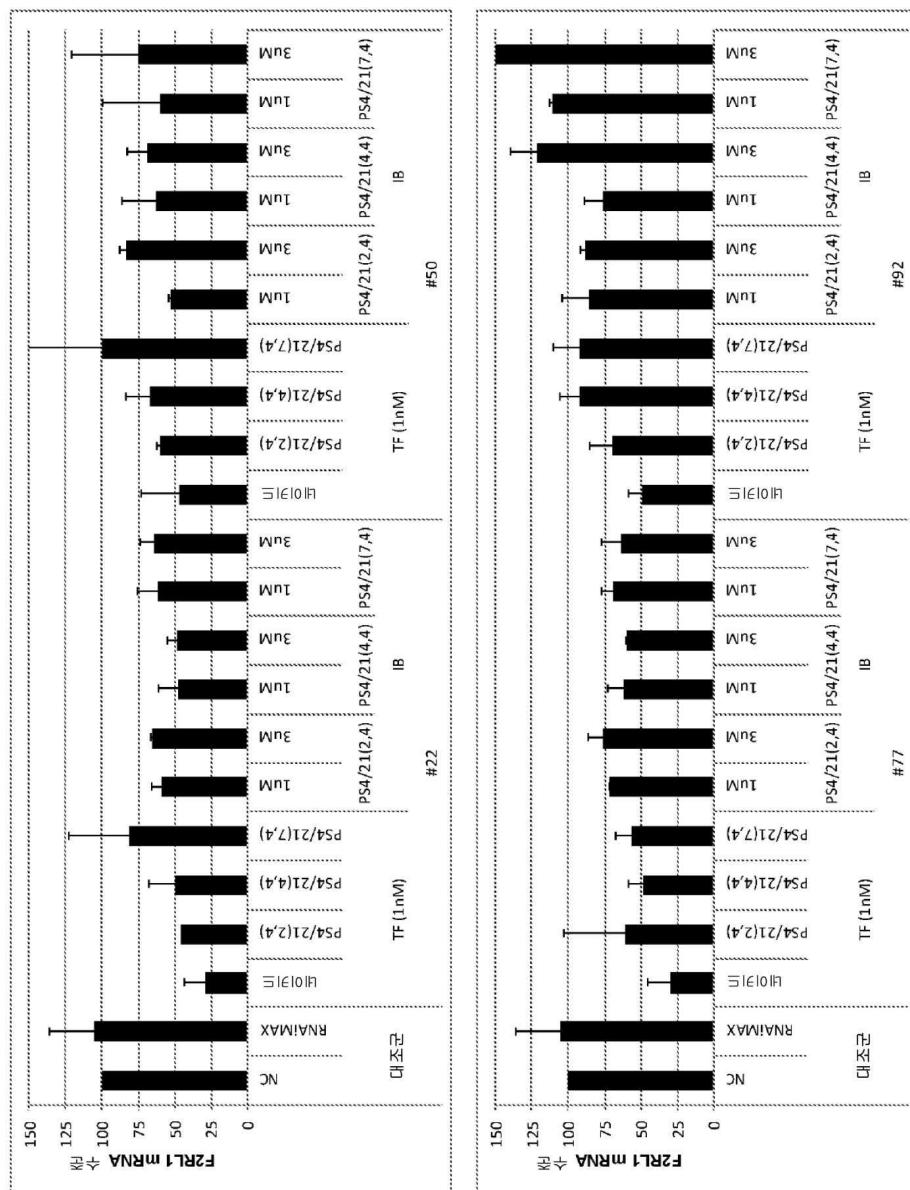
도면22



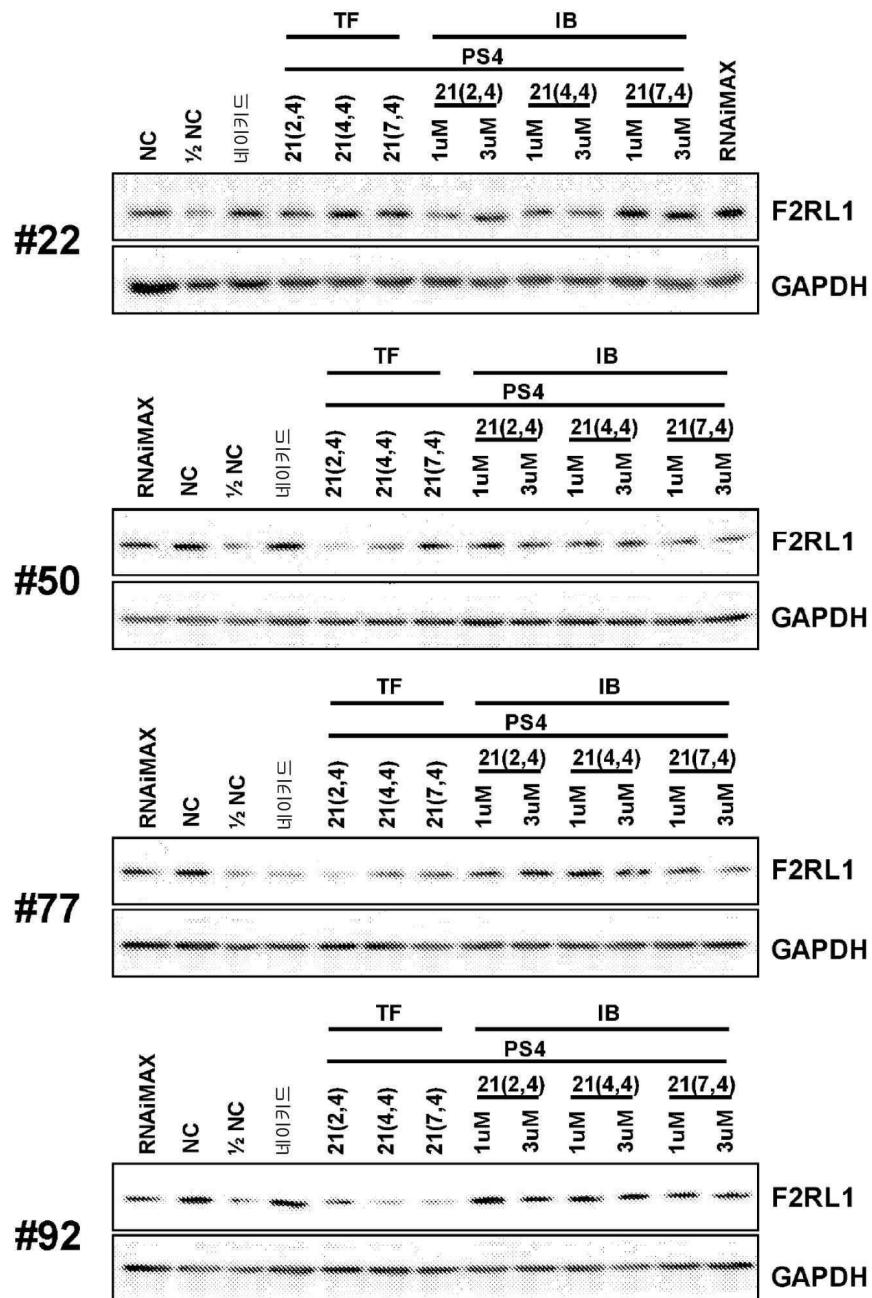
### 도면23



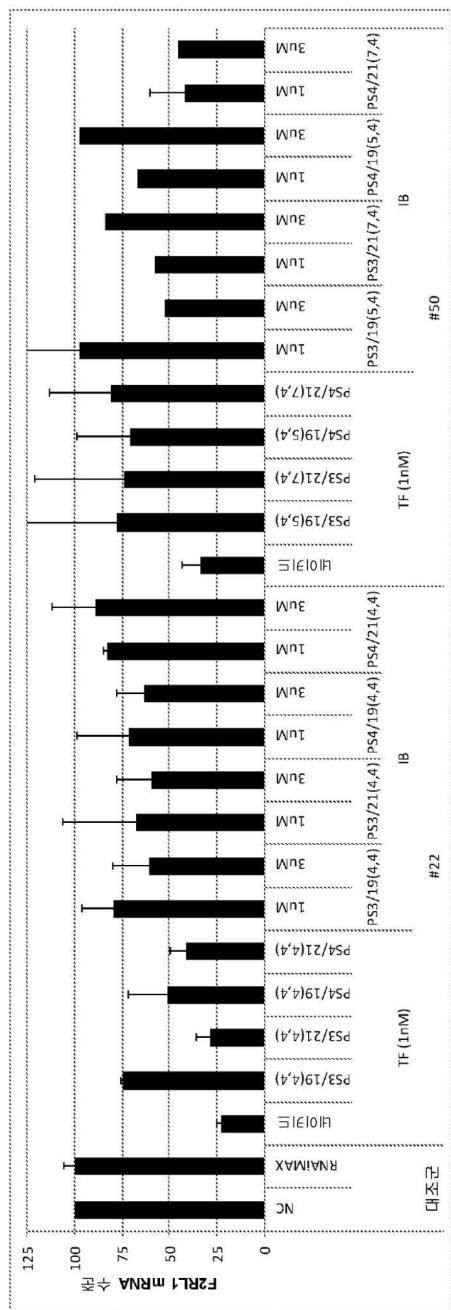
## 도면24



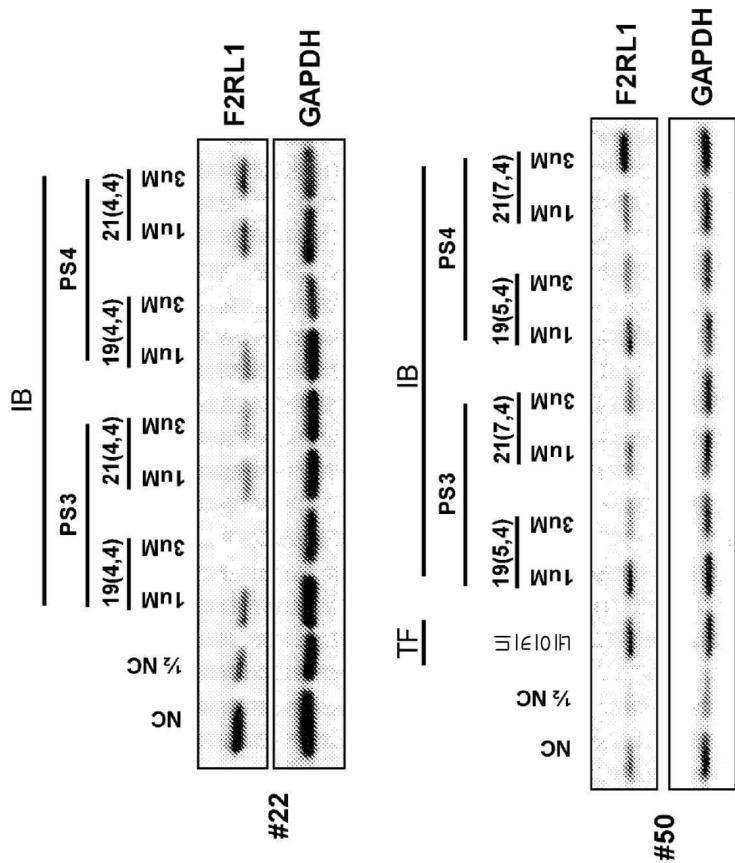
## 도면25



## 도면26



## 도면27



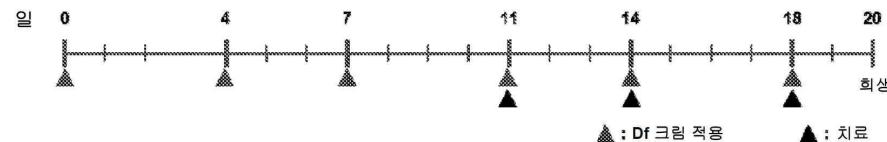
### 도면28a

### 인간 F2RL1 mRNA 서열 (NM\_005242)

### 도면 28b

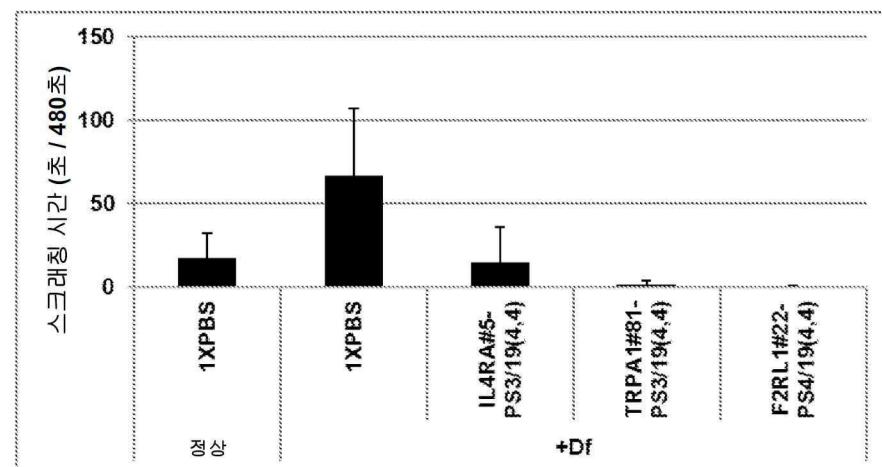
1801 aggaaaccaa gataaatgag ctgcagaat caggttcca atcaacagca gtgagttggg  
1861 attggacagt agaattcaa tgtccagtg gtgaggctct tgtaccactt catcaaaatc  
1921 atggatctg gctgggtcgc gtgcctatg cctgtaatc tagcaacttg ggaggctgag  
1981 gcaggcaatc acttgaggc aggaggtcga gaccagccctg gccatcatgg cggaaacctca  
2041 tctctactaa aatacacaaaa gtaaccagg tgggtggtc acgttgtaa tcccaagtatc  
2101 tcaggaggct gaggcacaag aatttgcacttactt cactttaact caggaggcag aggttgtcagg  
2161 gagccgagat tgcaccactg cactccagct tgggtgat aataaaataa aatagtctgt  
2221 aatcttgtc aaaaatgcaga ttccctcagat tcaataatga gagctcagac tgggaacagg  
2281 gcccaggaat ctgtgtgta caaacctgc tgggtttat gcacacagag atttgagaac  
2341 cattgttctg aatgtgtcattt ccatttgc aagtgcgtg ataatttttgc aaaaagagaag  
2401 caaacaatgg tggcttttgc aatgttgcgt tataatgaaa tgggtttgtt gacttattag  
2461 gactttgaat tatttcttta ttaaccctct gagtttttgtt atgttatttattt attaaagaaaa  
2521 aatgcaatca ggatttaaa catgttataa caaattttgtt ataaatttttgc atgacttcag  
2581 tggaaattttc aggttgtctg agtaatagat tgggttgc ttttttttttgc ctttttttttgc  
2641 ttagttttt aaaaaataat tgggtggat ttttttttttgc ttttttttttgc ctttttttttgc  
2701 aataaaaaat tataaaggct tcagagggtt tggaccacat ctctttggaa aatgtttgc  
2761 aacatattta agagatactt gatgcaaaaa tgactttata caacgttgc attttgtact  
2821 tttaaaaata attttttat tggtaatttgc attttataat aacaaaattt tttttacaac  
2881 tta

### 도면29



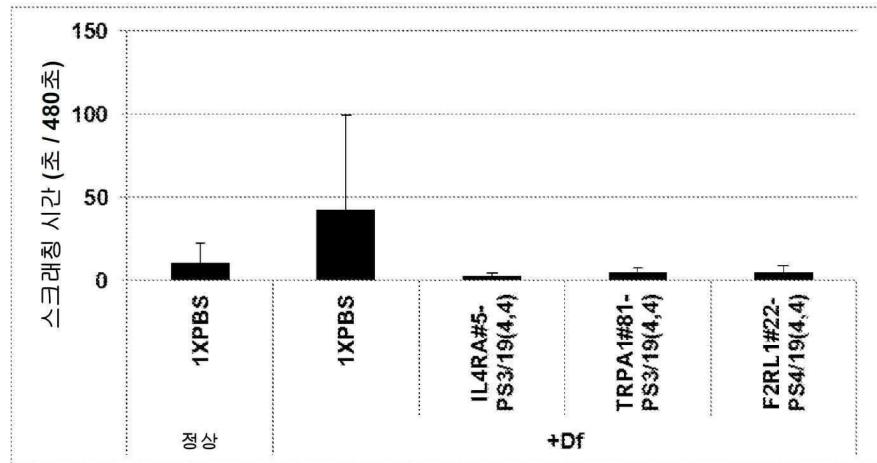
### 도면30a

### a. 피내 주사



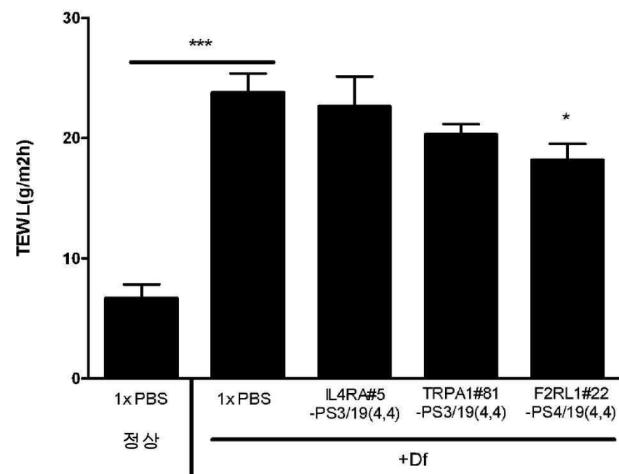
도면30b

## b. 크림 유화된 cp-asiRNA 적용



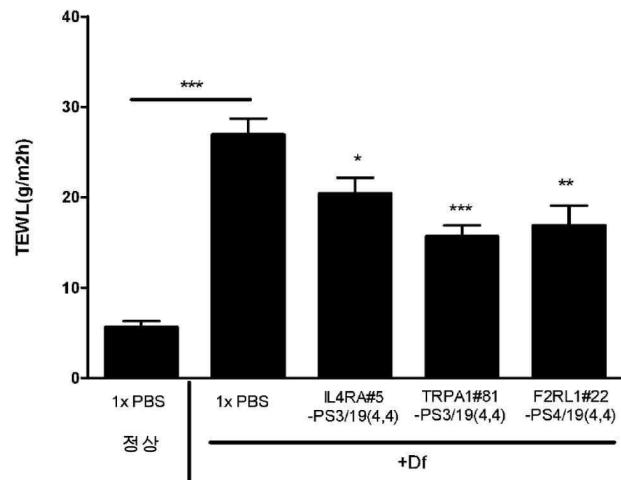
도면31a

## a. 피내 주사



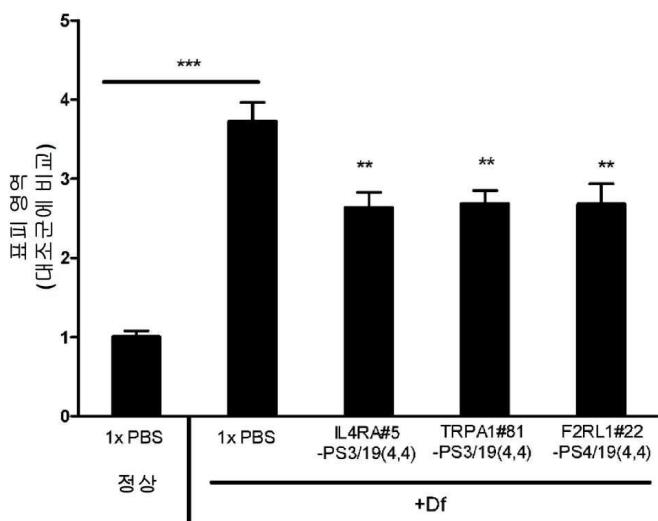
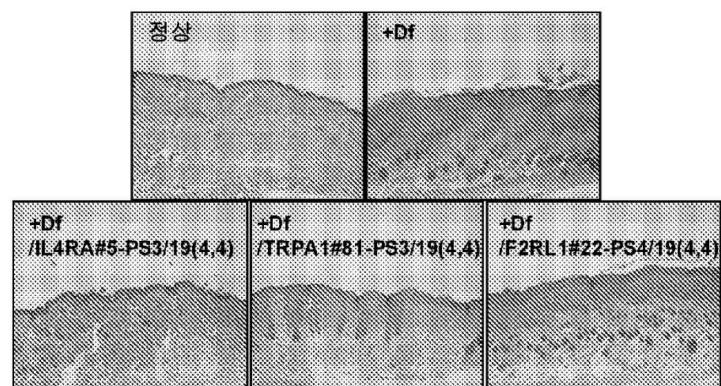
도면31b

## b. 크림 유화된 cp-asiRNA 적용



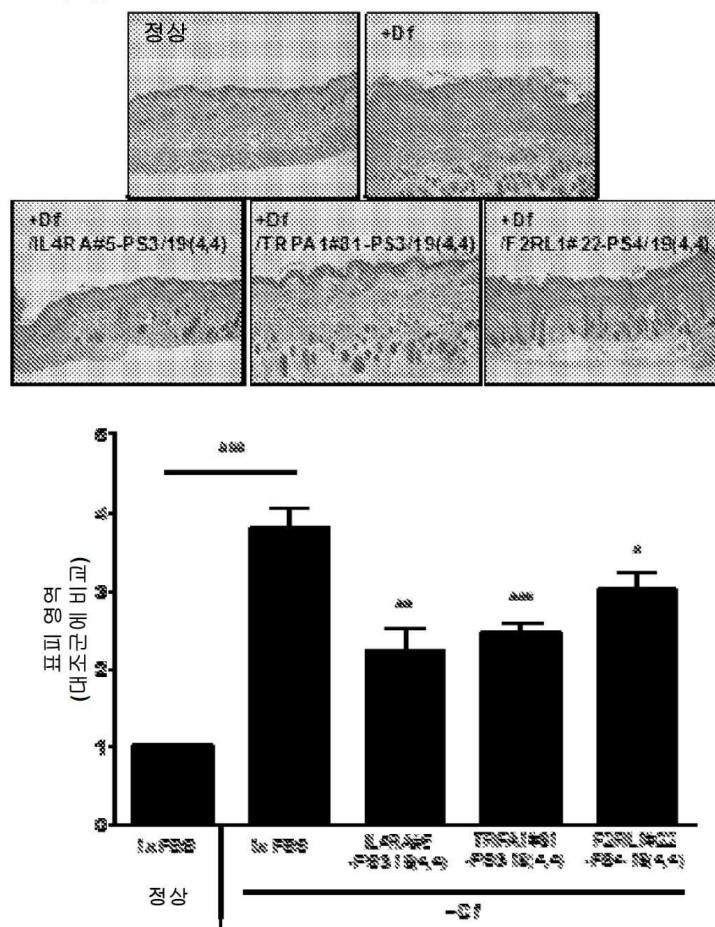
도면32a

## a. 피내 주사



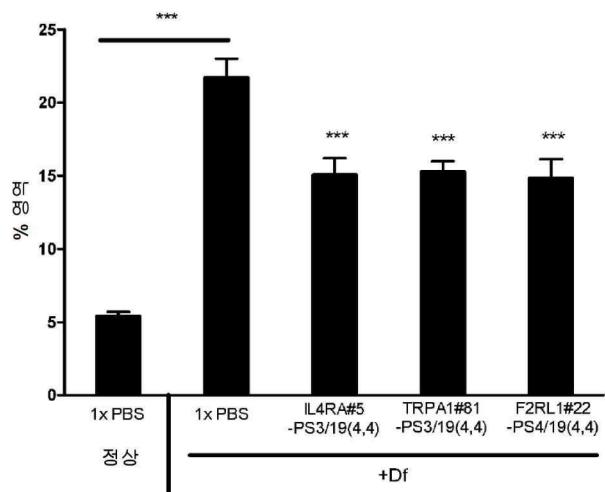
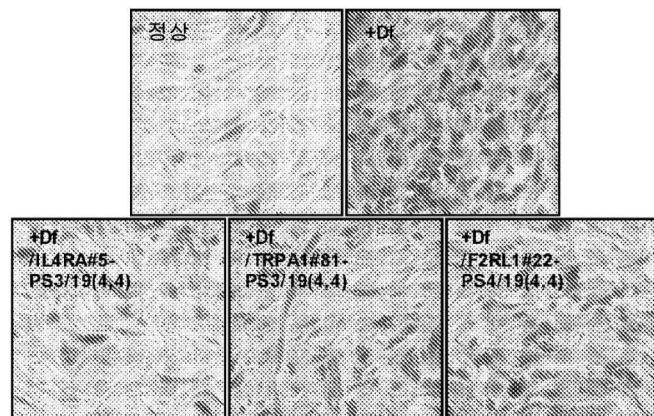
도면32b

## b. 크림 유화된 cp-asRNA 적용



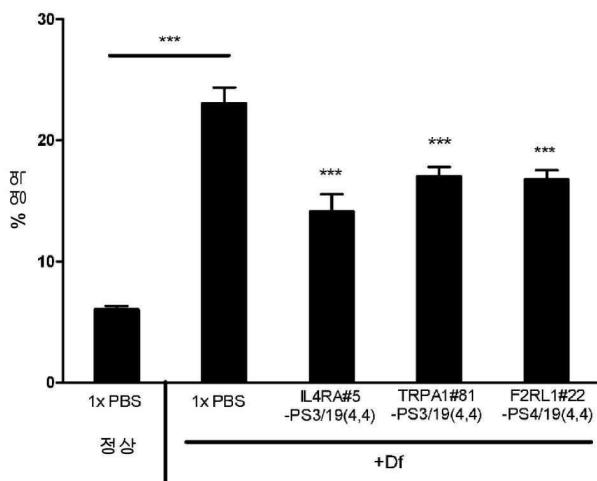
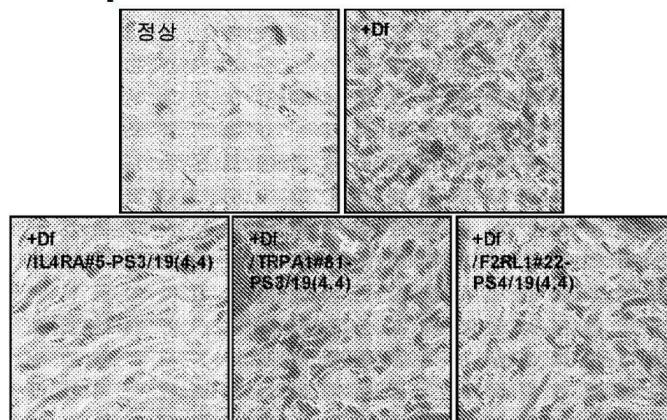
도면33a

## a. 피내 주사



도면33b

## b. 크림 유화된 cp-asiRNA 적용



## 서열 목록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; LEE, DONG-KI

HONG, SUN WOO

LEE, HANNA

YU, DAYEON

EOM, JI

&lt;120&gt; TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS AND ASTHMA USING RNA COMPLEXES

THAT TARGET IL4R-ALPHA, TRPA1, OR F2RL1

&lt;130&gt; OPH-00701

&lt;140&gt; 15/422,186

&lt;141&gt; 2017-02-01

<150> 62/290,298

<151> 2016-02-02

<160> 680

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

aucaccaaga uuaaga 16

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

ucuuuaucuu ggugaugcug a 21

<210> 3

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

ucaccaagau uaagaa 16

<210> 4

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 4

uucuuuaucu uggugaugcu g 21

<210> 5

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

gccuucucaa gccugc 16

<210> 6

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

gcaggcugua gaaggccuug u 21

<210> 7

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

ccuucucaag ccugcu 16

<210> 8

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 8

agcaggcuug agaaggccuu g 21

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 9

ugcgcucuccg acuaca 16

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 10

uguagucgga gacgcaggug g 21

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 11

gcgcucuccga cuacau 16

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 12

auguagucgg agacgcaggug g 21

<210> 13  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 13

guggaaggc uccuuc 16

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

gaaggagccc uuccacagca g 21

<210> 15

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

uggaaggc cuuca 16

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

ugaaggagcc cuuccacagc a 21

<210> 17

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 17

caucaccaag auuaag

16

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 18

cuuuaucuug gugaugcuga c

21

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 19

caccaagauu aagaaaa

16

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 20

uuucuuuauc uuggugaugc u

21

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 21

ugggaucaga uucccc

16

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 22

ugggaaucug aucccaccau u

21

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 23

gggaucagau uc当地

16

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 24

uugggaauu gaucccacca u

21

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

aagacagucc ucuggc 16

<210> 26

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

gccagaggac ugucuugcug a 21

<210> 27

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

agacaguccu cuggcc 16

<210> 28

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

ggccagagga cugucuugcu g 21

<210> 29

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 29

gacaguccuc uggcca

16

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 30

uggccagagg acugucuugc u

21

<210> 31

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 31

acaguccucu ggccag

16

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 32

cuggccagag gacugucuug c

21

<210> 33

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 33

caguccucug gccaga 16  
<210> 34  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 34

ucuggccaga ggacugucuu g 21  
<210> 35  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 35

aguccucugg ccagag 16  
<210> 36  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 36

cucuggccag aggacugucu u 21  
<210> 37  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 37

guccucuggc cagaga 16

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 38

ucucuggcca gaggacuguc u 21

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 39

cuccagcaug gggcag 16

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 40

cugccccaug cuggaggaca u 21

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 41

ggcuaucagg aguuug	16
<210> 42	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 42	
caaacuccug auagccacug g	21
<210> 43	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 43	
gcuaucagga guuugu	16
<210> 44	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 44	
acaaacuccu gauagccacu g	21
<210> 45	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 45	
cuucucaagg cugcua	16

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 46

aagcaggcuu gagaaggccu u

21

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 47

aauggggugg cuuugc

16

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 48

gcaaagccac cccauuggga g

21

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 49

augggguggc uuugcu

16

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 50

agcaaaggcca ccccauugggg a

21

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 51

cgucuccgac uacauag

16

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 52

cauguagucg gagacgcagg u

21

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 53

gacaguucac accaaau

16

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 54

auugguguga acugucaggu u 21

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 55

acaguucaca ccaaugg 16

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 56

cauuggugug aacugucagg u 21

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 57

caguucacac caaugg 16

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 58

acauggugu gaacugucag g 21

<210> 59

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

aguucacacc aauguc 16

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

gacauuggug ugaacuguca g 21

<210> 61

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

cuggagugag uggagc 16

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 62

gcuccacuca cuccaggugg u 21

<210> 63

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 63

cagcaucacc aagauu 16

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 64

aaucuuggug augcugacau a 21

<210> 65

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 65

agcaucacca agauua 16

<210> 66

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 66

uaaucuuggu gaugcugaca u

21

&lt;210&gt; 67

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 67

gcaucaccaa gauuaa

16

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 68

uuaaucuagg ugaugcugac a

21

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 69

uaagaaagaa uggugg

16

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 70

ccaccuuuc uucuuuaucu u

21

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 71

aagaaagaau gguggg

16

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 72

cccaccaauuc uuucuuuauc u

21

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 73

agaaagaaug guggga

16

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 74

ucccaccauu cuuucuuuaau c

21

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 75

gauucccaac ccagcc

16

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 76

ggcuggguug ggaauucugau c

21

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 77

agcaagacag uccucu

16

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 78

agaggacugu cuugcugauc u

21

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

gcaagacagu ccucug

16

<210> 80

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

cagaggacug ucuugcugau c

21

<210> 81

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

caagacaguc cucugg

16

<210> 82

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

ccagaggacu gucuugcuga u

21

<210> 83

<211> 16

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 83

guuguuugag gccccg 16

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 84

cggggccuca aacaacucca c 21

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 85

aacagagagc cuguuc 16

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 86

gaacaggcuc ucuguuagcc g 21

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 87

cugggagcag auccuc

16

<210> 88

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

gaggaucugc ucccaggguuu c

21

<210> 89

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

cuaucaggag uuugua

16

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

uacaaacucc ugauagccac u

21

<210> 91

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 91  
ggcugguuac aaggcc 16  
<210> 92  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 92  
ggccuuguaa ccagccucuc c 21  
<210> 93  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 93  
gcugguuaca aggccu 16  
<210> 94  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 94  
ggccuugua accagccucu c 21  
<210> 95  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 95

cugguuacaa ggcuuu

16

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 96

aaggccuugu aaccagccuc u

21

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 97

ugguuacaag gccuuc

16

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 98

gaaggccuug uaaccagccu c

21

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 99

gguuacaagg ccuucu	16
<210> 100	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 100	
agaaggccuu guaaccagcc u	21
<210> 101	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 101	
guuacaaggc cuucuc	16
<210> 102	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 102	
gagaaggccu uguaacccgc c	21
<210> 103	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 103	
uuacaaggcc uucuca	16
<210> 104	

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 104

ugagaaggcc uugguaaccag c

21

&lt;210&gt; 105

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 105

gugccggccac cugaaaa

16

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 106

uuucaggugg ccgcacaggu g

21

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 107

gcuguggcug cugcug

16

&lt;210&gt; 108

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

cagcagcagc cacagcaagg a

21

<210> 109

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

agccgagccu agaaac

16

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

guuucuaggc ucggcuucua g

21

<210> 111

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 111

gggaacauga aggucu

16

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

agaccucau guucccagag c 21

<210> 113

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

cuugcaggag cccacc 16

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

ggugggcucc ugcaagaccu u 21

<210> 115

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

uugcaggagc ccaccc 16

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

aggugggcuc cugcaagacc u 21

<210> 117

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

aguucacacc aauguc 16

<210> 118

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

gacauuggug ugaacuguca g 21

<210> 119

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

uuucagaauc uauaac 16

<210> 120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 120  
guuaugauu cugaaucug c 21  
<210> 121  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 121  
uuaaacguga ccuacc 16  
<210> 122  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 122  
gguaggucac guuaugauu c 21  
<210> 123  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 123  
caccuggag u gagugg 16  
<210> 124  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 124

ccacucacuc cagguggugu u 21

<210> 125

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

accuggagug agugga

16

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

uccacucacu ccagguggug u

21

<210> 127

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 127

ugugcuaugu cagcau

16

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

augcugacau agcacaacag g

21

<210> 129

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

gucagcauca ccaaga 16

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

ucuuggugau gcugacauag c 21

<210> 131

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

ucagcaucac caagau 16

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

aucuugguga ugcugacaua g 21

<210> 133

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 133

uggugggauc agauuc

16

&lt;210&gt; 134

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 134

gaaucugauc ccaccauucu u

21

&lt;210&gt; 135

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 135

ggugggauca gauucc

16

&lt;210&gt; 136

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 136

ggaaucugau cccaccauuc u

21

&lt;210&gt; 137

&lt;211&gt; 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

gugcccacac uggaag

16

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

cuuccagugu gggcacuugg c

21

<210> 139

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

cuggaagaau ugucuu

16

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

aagacaauuc uuccagugug g

21

<210> 141

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 141

guccuccagc augggg

16

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 142

cccccaugcug gaggacauuu c

21

<210> 143

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 143

aguggcuauc aggagu

16

<210> 144

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 144

acuccugaua gccacuggug g

21

<210> 145

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 145  
 guggcuauc a ggaguu 16  
 <210> 146  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 146  
 aacuccugau agccacuggu g 21  
 <210> 147  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 147  
 ugcgucucgg acuaca 16  
 <210> 148  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 148  
 uguagucgga gacgcaggug g 21  
 <210> 149  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

&lt;400&gt; 149

gcgucuccga cuacau 16

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 150

auguagucgg agacgcaggu g 21

&lt;210&gt; 151

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 151

auguagucgg agacgcaggu g 21

&lt;210&gt; 152

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 152

ugcgcucucg acuaca 16

&lt;210&gt; 153

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 153

uguagucgga gacgcagg	19
<210> 154	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 154	
uguagucgga gacgcaggug g	21
<210> 155	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 155	
gcgucuccga cuacau	16
<210> 156	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 156	
auguagucgg agacgcagg	19
<210> 157	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 157	
auguagucgg agacgcaggu g	21

<210> 158

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

ugaaggacgc ucucca 16

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

uggagagcgu ccuucagaaau c 21

<210> 160

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

gaaggacgcu cuccac 16

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

guggagagcg uccuucagaa u 21

<210> 162

<211> 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 162

ugaaggacgc ucuucca

16

&lt;210&gt; 163

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 163

uggagagcgu ccuucagaau c

21

&lt;210&gt; 164

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 164

aggacgcucu ccacuu

16

&lt;210&gt; 165

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 165

aaguggagag cguccuucag a

21

&lt;210&gt; 166

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

ggacgcucuc cacuua 16

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

uaagguggaga gcgguccuca g 21

<210> 168

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

gacgcucucc acuuau 16

<210> 169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

auaaggagg agcguccuuc a 21

<210> 170

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

uuuugcagcc aguuau

16

<210> 171

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

auaacuggcu gcaaaaugca g

21

<210> 172

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

uuugcagcca guuaug

16

<210> 173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

cauaacuggc ugcaaaaugc a

21

<210> 174

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 174  
uugcagccag uuaugg 16  
<210> 175  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 175  
ccauaacugg cugcaaaaug c 21  
<210> 176  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 176  
ugcagccagu uauggg 16  
<210> 177  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 177  
ccauaacug gcugcaaaaau g 21  
<210> 178  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 178

gcagccaguu augggc 16

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

gccccauaac ggcugcaaaa u 21

<210> 180

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

cagccaguua ugccc 16

<210> 181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

cgcggcauaac uggcugcaaa a 21

<210> 182

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

cauaagugau acgagg 16

<210> 183  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 183

ccucguauca cuuaugucuu g 21

<210> 184

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 184

auaagugaua cgaggc 16

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 185

aagacauaag ugauacgagg c 21

<210> 186

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 186

uaagugauac gaggcu 16

<210> 187

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 187

agccucguau cacuuauuguc u

21

&lt;210&gt; 188

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 188

aagugauacg aggcuu

16

&lt;210&gt; 189

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 189

aagccucgua ucacuuauugu c

21

&lt;210&gt; 190

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 190

cagugaccac aauggc

16

&lt;210&gt; 191

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

gccaugugg ucacugagaa a

21

<210> 192

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

agugaccaca auggcu

16

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

agccauugug gucacugaga a

21

<210> 194

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

gugaccacaa uggcug

16

<210> 195

<211> 21

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 195

cagccauugu gguacugag a 21

&lt;210&gt; 196

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 196

ugaccacaaau ggcugg 16

&lt;210&gt; 197

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 197

ccagccauug uggucacuga g 21

&lt;210&gt; 198

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 198

gaccacaaug gcugga 16

&lt;210&gt; 199

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 199

uccagccau gggucacug a

21

<210> 200

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 200

accacaaugg cuggac

16

<210> 201

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

guccagccau uguggucacu g

21

<210> 202

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

cacucagacc augaag

16

<210> 203

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 203  
ccucaugguc ugaguguacc c 21  
<210> 204  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 204  
acucagacca ugaagg 16  
<210> 205  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 205  
ccuucauggu cugaguguac c 21  
<210> 206  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 206  
cucagaccau gaagg 16  
<210> 207  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 207

accuucaagg ucugagugua c 21

&lt;210&gt; 208

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 208

ucagaccaug aagguc 16

&lt;210&gt; 209

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 209

gaccuucaug gucugagugu a 21

&lt;210&gt; 210

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 210

cagaccauga agguga 16

&lt;210&gt; 211

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 211

ugaccuucau ggucugagug u	21
<210> 212	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 212	
agaccaugaa ggucau	16
<210> 213	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 213	
augaccuuca uggucugagu g	21
<210> 214	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 214	
gaccaugaag gucauu	16
<210> 215	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 215	
aaugaccuuuc auggucugag u	21
<210> 216	

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 216

accaugaagg ucaauuc

16

&lt;210&gt; 217

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 217

gaaugaccuu cauggucuga g

21

&lt;210&gt; 218

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 218

ccaugaaggu caauucu

16

&lt;210&gt; 219

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 219

agaaugaccu ucauggucug a

21

&lt;210&gt; 220

&lt;211&gt; 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

caugaagguc auucuu

16

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

aagaauagacc uucauggucu g

21

<210> 222

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

augaagguc uucuug

16

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 223

caagaauagac cuucaugguc u

21

<210> 224

<211> 16

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 224

ugaaggucau ucuuga 16

&lt;210&gt; 225

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 225

ucaagaauga ccuucauggu c 21

&lt;210&gt; 226

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 226

gaaggucuu cuugau 16

&lt;210&gt; 227

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 227

aucaagaau accucaagg u 21

&lt;210&gt; 228

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 228

aaggcuauuc uugaua 16

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

uaucaggaa gaccuucaug g 21

<210> 230

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

aggcuauuc ugaauac 16

<210> 231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 231

guaucaagaa ugaccuucau g 21

<210> 232

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 232  
ggucauucuu gauacu 16  
<210> 233  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 233  
aguaaucaaga augaccuuca u 21  
<210> 234  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 234  
gucaauucuug auacua 16  
<210> 235  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 235  
uagauaucaag aaugaccuuc a 21  
<210> 236  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 236

ucauucuuga uacuaa	16
<210> 237	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 237	
uuaguaucaa gaaugaccuu c	21
<210> 238	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 238	
cagaagacaa guccug	16
<210> 239	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 239	
caggacuugu cuucugugga a	21
<210> 240	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 240	
uuuccaacag aaaagg	16

&lt;210&gt; 241

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 241

ccuuuucugu ugaaaaauuu g

21

&lt;210&gt; 242

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 242

ggcaaugugg agcaau

16

&lt;210&gt; 243

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 243

auugcuccac auugccacug c

21

&lt;210&gt; 244

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 244

gcagguggaa cuucau

16

&lt;210&gt; 245

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 245

augaaguucc accugcauag c

21

&lt;210&gt; 246

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 246

cagguggaac uucaua

16

&lt;210&gt; 247

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 247

uaugaaguuc caccugcaua g

21

&lt;210&gt; 248

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 248

agguggaacu ucauac

16

&lt;210&gt; 249

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 249

guauagaaguu ccaccugcau a

21

&lt;210&gt; 250

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 250

gguggaacuu cauacc

16

&lt;210&gt; 251

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 251

gguauagaagu uccaccugca u

21

&lt;210&gt; 252

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 252

guggaacuuc auacca

16

&lt;210&gt; 253

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 253

ugguaugaag uuccaccugc a

21

&lt;210&gt; 254

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 254

ugauuaugga aauacc

16

&lt;210&gt; 255

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 255

gguaauuucca uaaucaucca u

21

&lt;210&gt; 256

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 256

aauacccuc ugcacuu

16

&lt;210&gt; 257

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
 <400> 257  
 aaugcagagg gguauuucca u 21  
 <210> 258  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 258  
 uacccucug cauugu 16  
 <210> 259  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 259  
 acaaugcaga ggguaauuc c 21  
 <210> 260  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 260  
 accccucugc auugug 16  
 <210> 261  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

&lt;400&gt; 261

cacaaugcag agggguauuu c

21

&lt;210&gt; 262

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 262

uugugcugua gaaaaa

16

&lt;210&gt; 263

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 263

uuuuucuaca gcacaaugca g

21

&lt;210&gt; 264

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 264

acgcucucca cuuaua

16

&lt;210&gt; 265

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 265

uauaagugga gagcguuu c 21

<210> 266

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

### oligonucleotide

<400> 266

ccacuuauau uagcaa 16

<210> 267

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

### oligonucleotide

<400> 267

uugcuaauau aaguggagag c 21

<210> 268

<211> 16

<212> RNA

## <213> Artificial Sequence

<223> Description

ol i.

<400> 268

gugcccaag

<210> 269

<211> 21

<212> RNA

## <213> Artificial Sequence

### <223> Description

O 11.

<400> 269

<210> 270

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

ugcccaagua gacaua 16

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

uaugucuacu ugcccaccuu u 21

<210> 272

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

gcccagaug acauaa 16

<210> 273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

uuauugucuac uugggcaccu u 21

<210> 274

<211> 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 274

cccaaguaga cauaaa

16

&lt;210&gt; 275

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 275

uuuaugucua cuugggcacc u

21

&lt;210&gt; 276

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 276

caaguagaca uaaaag

16

&lt;210&gt; 277

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 277

cuuuuaugc uacuugggca c

21

&lt;210&gt; 278

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 278

aguagacau aaaaga 16

&lt;210&gt; 279

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 279

ucuuuuaugu cuacuuggc a 21

&lt;210&gt; 280

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 280

aguagacaua aaagau 16

&lt;210&gt; 281

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 281

aucuuuuau g ucuacuuggg c 21

&lt;210&gt; 282

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 282

auuuaugcag augcaa 16

<210> 283

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

uugcaucugc auaaauucag g 21

<210> 284

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

uaugggcgua ucaaua 16

<210> 285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

uauugauacg cccauaacug g 21

<210> 286

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 286  
augggcguau caauac 16  
<210> 287  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 287  
guauugauac gcccauaacu g 21  
<210> 288  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 288  
cgaggcucu gaauga 16  
<210> 289  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 289  
ucauucagaa gccucguau a 21  
<210> 290  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 290

gaggcuucug aaugaa

16

&lt;210&gt; 291

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 291

uucaauacaga agccucguau c

21

&lt;210&gt; 292

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 292

aggcuucuga augaag

16

&lt;210&gt; 293

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 293

cuucaauucag aagccucguau u

21

&lt;210&gt; 294

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 294

ucucagugac cacaau

16

<210> 295  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 295 auugugguca cugagaaaca a 21

<210> 296  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 296 cucagugacc acaaug 16

<210> 297  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 297 cauugugguc acugagaaac a 21

<210> 298  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 298 acacucagac caugaa 16  
 <210> 299

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 299

uucauggucu gaguguaccc g 21

&lt;210&gt; 300

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 300

acugucuagg ucucau 16

&lt;210&gt; 301

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 301

augagaccaa gacaguaaga u 21

&lt;210&gt; 302

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 302

cugucuuggu cucaua 16

&lt;210&gt; 303

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 303

uaugagacca agacaguaag a

21

&lt;210&gt; 304

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 304

ugucuugguc ucauac

16

&lt;210&gt; 305

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 305

guauagaccc aagacaguua g

21

&lt;210&gt; 306

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 306

auauuugggu auugca

16

&lt;210&gt; 307

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 307

ugcaauaccc aaaaauacuu g

21

&lt;210&gt; 308

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 308

ggguauugca aagaag

16

&lt;210&gt; 309

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 309

cuucuuugca auacccaaau a

21

&lt;210&gt; 310

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 310

uuuuccaaca gaaaag

16

&lt;210&gt; 311

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 311

cuuuucuguu gaaaaauuug c

21

<210> 312

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

gcaaugugga gcaauu

16

<210> 313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

aauugcucca cauugccacu g

21

<210> 314

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

uuuuggacuc agcuuu

16

<210> 315

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 315  
aaagcugagu cccaaagcca g 21  
<210> 316  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 316  
uuuggacuca gcuuuu 16  
<210> 317  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 317  
aaaagcugag uccaaaagcc a 21  
<210> 318  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 318  
uuggacucag cuuuua 16  
<210> 319  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 319

uaaaagcuga guccaaaagc c

21

&lt;210&gt; 320

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 320

cuaggagaua ucaauu

16

&lt;210&gt; 321

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 321

aaugugauauc uccuagcauc a

21

&lt;210&gt; 322

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 322

uaggagauau caauua

16

&lt;210&gt; 323

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 323

uaauugauau cuccuagcau c	21
<210> 324	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 324	
ggagauauca auuauc	16
<210> 325	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 325	
gauaaugau aucuccuagc a	21
<210> 326	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 326	
gagauaucaa uuaucg	16
<210> 327	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 327	
cgauaauga uaucuccuag c	21
<210> 328	

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 328

agauaucaau uaucga

16

&lt;210&gt; 329

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 329

ucgauauaauug auaucuccua g

21

&lt;210&gt; 330

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 330

auauuuggucc caauug

16

&lt;210&gt; 331

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 331

caauugggac aaaaauuugug a

21

&lt;210&gt; 332

&lt;211&gt; 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

uauuuguccc aauugu

16

<210> 333

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

acaauuggga caaauauugu g

21

<210> 334

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

ccaaugucc ucauga

16

<210> 335

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 335

ucaugaggac aauugggaca a

21

<210> 336

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 336

caauuguccu caugaa 16

<210> 337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 337

uucaugagga caauugggac a 21

<210> 338

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 338

ugcugagguc cagaaa 16

<210> 339

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

uuucuggacc ucagcaaugu c 21

<210> 340

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

agaggauagc uaugca 16

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

ugcauagcua uccucuucaa u 21

<210> 342

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

gaggauagcu augcag 16

<210> 343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

cugcauagcu auccucuca a 21

<210> 344

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 344  
uaugcaggug gaacuu 16  
<210> 345  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 345  
aguuccacc ugcauagcua u 21  
<210> 346  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 346  
augcaggugg aacuuc 16  
<210> 347  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 347  
gaaguuccac cugcauagcu a 21  
<210> 348  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 348

ugcaggugga acuuca	16
<210> 349	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 349	
ugaaguucca ccugcauagc u	21
<210> 350	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 350	
aacagcauga gcucau	16
<210> 351	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 351	
augagcuau gcuguuuuuc c	21
<210> 352	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 352	
cagaagaugg agauca	16

&lt;210&gt; 353

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 353

ugaucuccau cuucugaaug a

21

&lt;210&gt; 354

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 354

agaagaugga gaucau

16

&lt;210&gt; 355

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 355

augaucucca ucuucugaa g

21

&lt;210&gt; 356

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 356

gaagauggag aucauc

16

&lt;210&gt; 357

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 357

gaugaucucc aucuucugaa u

21

&lt;210&gt; 358

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 358

aagauggaga ucaucu

16

&lt;210&gt; 359

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 359

agaugaucuc caucuucuga a

21

&lt;210&gt; 360

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 360

gauggagagauc aucucu

16

&lt;210&gt; 361

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 361

agagaugauc uccaucuucu g

21

&lt;210&gt; 362

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 362

acacucagac caugaa

16

&lt;210&gt; 363

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 363

uucauggucu gaguguaccc g

21

&lt;210&gt; 364

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 364

uucauggucu gaguguaccc g

21

&lt;210&gt; 365

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 365

uucauggucu gaguguaccc g

21

<210> 366

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 366

uuggacucag cuuuua

16

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 367

uaaaagcuga guccaaaagc c

21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 368

uaaaagcuga guccaaaagc c

21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 369  
 uaaaagcuga guccaaaagc c 21  
 <210> 370  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 370  
 acacucagac caugaa 16  
 <210> 371  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 371  
 acacucagac caugaa 16  
 <210> 372  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 372  
 uucaaggucu gaguguacc 19  
 <210> 373  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

&lt;400&gt; 373

uucauggucu gaguguaccc g

21

&lt;210&gt; 374

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 374

uuggacucag cuuuua

16

&lt;210&gt; 375

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 375

uuggacucag cuuuua

16

&lt;210&gt; 376

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 376

uaaaagcuga guccaaaag

19

&lt;210&gt; 377

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 377

aaaaaggcuga guccaaaagc c	21
<210> 378	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 378	
ccucucuguc aucugg	16
<210> 379	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 379	
ccagaugaca gagaggaggu c	21
<210> 380	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 380	
cucucuguca ucuggu	16
<210> 381	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 381	
accagaugac agagaggagg u	21

&lt;210&gt; 382

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 382

ucucugucau cugguu

16

&lt;210&gt; 383

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 383

aaccagauga cagagaggag g

21

&lt;210&gt; 384

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 384

cucugucauc ugguuc

16

&lt;210&gt; 385

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 385

gaaccagaug acagagagga g

21

&lt;210&gt; 386

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 386

ucugucaucu gguucc

16

&lt;210&gt; 387

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 387

ggaaccagau gacagagagg a

21

&lt;210&gt; 388

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 388

cugucaucug guuccc

16

&lt;210&gt; 389

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 389

gggaaccaga ugacagagag g

21

&lt;210&gt; 390

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

ugucaucugg uucccc 16

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

ggggaaaccag augacagaga g 21

<210> 392

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

caccauuccu uuguaau 16

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

auacaaaggg auggugacca g 21

<210> 394

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

accauuccuu uguau

16

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

cauacaaagg gauggugacc a

21

<210> 396

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

ccauccuuu guaugh

16

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

acauacaaag ggauggugac c

21

<210> 398

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 398  
cauccccuug uauguc 16  
<210> 399  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 399  
gacauacaaa gggauugguga c 21  
<210> 400  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 400  
acaaagggau ggugac 16  
<210> 401  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 401  
gucaccaucc cuuuguaugu c 21  
<210> 402  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 402

uucaauuacu uccucu

16

&lt;210&gt; 403

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 403

agaggaagua auugaacau g

21

&lt;210&gt; 404

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 404

ucaauuacuu ccucuc

16

&lt;210&gt; 405

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 405

gagaggaagu aaugaacau g

21

&lt;210&gt; 406

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 406

cuuugucuau uacuuu

16

&lt;210&gt; 407

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 407

aaaguaauag acaaagggu c

21

&lt;210&gt; 408

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 408

uuugucuauu acuuug

16

&lt;210&gt; 409

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 409

caaaguaaua gacaaagggu u

21

&lt;210&gt; 410

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 410

uugucuauua cuuugu

16

&lt;210&gt; 411

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 411

acaaaguaau agacaaaggg g 21

&lt;210&gt; 412

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 412

auggccaauc uggccu 16

&lt;210&gt; 413

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 413

aggccagauu ggc当地 guaa a 21

&lt;210&gt; 414

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 414

uuggcugacc uccucu 16

&lt;210&gt; 415

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 415

agaggagguc agccaaggcc a

21

&lt;210&gt; 416

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 416

ggcugaccuc cucucu

16

&lt;210&gt; 417

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 417

agagaggagg ucagccaagg c

21

&lt;210&gt; 418

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 418

gcugaccucc ucucug

16

&lt;210&gt; 419

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 419

cagagaggag guccggcaag g 21

&lt;210&gt; 420

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 420

cugaccuccu cucugu 16

&lt;210&gt; 421

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 421

acagagaggga ggucagccaa g 21

&lt;210&gt; 422

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 422

ugaccuccuc ucuguc 16

&lt;210&gt; 423

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 423

gacagagagg aggucagcca a

21

<210> 424

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 424

gaccuccucu cuguca

16

<210> 425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

ugacagagag gaggucagcc a

21

<210> 426

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 426

accuccucuc ugucau

16

<210> 427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 427  
augacagaga ggaggucagc c 21  
<210> 428  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 428  
ccuccucucu gucauc 16  
<210> 429  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 429  
gaugacagag aggaggucag c 21  
<210> 430  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 430  
cuccucucug ucaucu 16  
<210> 431  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 431

agaugacaga gaggaggguca g 21

&lt;210&gt; 432

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 432

uccucucugu caucug 16

&lt;210&gt; 433

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 433

cagaugacag agaggagguc a 21

&lt;210&gt; 434

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 434

gucaucuggu ucccu 16

&lt;210&gt; 435

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 435

aggggaacca gaugacagag a	21
<210> 436	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 436	
acauggcaac aacugg	16
<210> 437	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 437	
ccaguuguug ccauguaugu g	21
<210> 438	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 438	
uauuggcuuu uucuau	16
<210> 439	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 439	
auagaaaaag ccaauaagca c	21
<210> 440	

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 440

auuggcuuuu ucuaug

16

&lt;210&gt; 441

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 441

cauagaaaaa gccaaauaagc a

21

&lt;210&gt; 442

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 442

uuggcuuuuu cuaugg

16

&lt;210&gt; 443

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 443

ccauagaaaa agccaaauaag c

21

&lt;210&gt; 444

&lt;211&gt; 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 444

uucuauggca acaaugu

16

<210> 445

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 445

acauguugcc auagaaaaag c

21

<210> 446

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 446

ucuaaggcaa caugua

16

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 447

uacauugc cauagaaaaa g

21

<210> 448

<211> 16

<212> RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 448

cucucauga ccugcc 16

&lt;210&gt; 449

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 449

ggcaggucuau gaagagaaug g 21

&lt;210&gt; 450

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 450

ucuucaugac cugccu 16

&lt;210&gt; 451

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 451

aggcaggucu ugaagagaaug g 21

&lt;210&gt; 452

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 452

cuucaugacc uggccuc 16

<210> 453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

gaggcagguc augaagagaa u 21

<210> 454

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 454

uucaugaccu gccuca 16

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

ugaggcagggu caugaagaga a 21

<210> 456

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 456  
ucaugaccug ccucag 16  
<210> 457  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 457  
cugaggcagg ucaugaagag a 21  
<210> 458  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 458  
caugaccugc cucagu 16  
<210> 459  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 459  
acugaggcag gucaugaaga g 21  
<210> 460  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 460

ugccucagug ugcaga	16
<210> 461	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 461	
ucugcacacu gaggcagguc a	21
<210> 462	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 462	
gccucagugu gcagag	16
<210> 463	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 463	
cucugcacac ugaggcaggu c	21
<210> 464	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 464	
cucagugugc agaggu	16

&lt;210&gt; 465

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 465

accucugcac acugaggcag g

21

&lt;210&gt; 466

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 466

ucagugugca gaggua

16

&lt;210&gt; 467

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 467

uaccucugca cacugaggca g

21

&lt;210&gt; 468

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 468

caucgugaac cccaug

16

&lt;210&gt; 469

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 469

caugggguuc acgaugaccc a

21

&lt;210&gt; 470

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 470

aucgugaacc ccaugg

16

&lt;210&gt; 471

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 471

ccaugggguu cacgaugacc c

21

&lt;210&gt; 472

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 472

ucgugaaccc cauggg

16

&lt;210&gt; 473

&lt;211&gt; 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 473

cccauggggu ucacgaugac c

21

<210> 474

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 474

caggaagaag gcaaac

16

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 475

guuugccuuc uuccuggagu g

21

<210> 476

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 476

aggaagaagg caaaca

16

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 477

uguuugccuu cuuccuggag u

21

&lt;210&gt; 478

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 478

ggaagaaggc aaacau

16

&lt;210&gt; 479

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 479

auguuugccu ucuuccugga g

21

&lt;210&gt; 480

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 480

gucaccaucc cuuugu

16

&lt;210&gt; 481

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
 <400> 481  
 acaaaggau ggugaccagc a 21  
 <210> 482  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 482  
 ucaccauucc uuugua 16  
 <210> 483  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 483  
 uacaaaggga uggugaccag c 21  
 <210> 484  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 484  
 auccuuugu augucg 16  
 <210> 485  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

&lt;400&gt; 485

cgacauacaa agggauggug a

21

&lt;210&gt; 486

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 486

uguaugucgu gaagca

16

&lt;210&gt; 487

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 487

ugcuucacga cauacaaagg g

21

&lt;210&gt; 488

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 488

guauugucgug aagcag

16

&lt;210&gt; 489

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 489

cugcuucacg acauacaaag g	21
<210> 490	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 490	
uaugucguga agcaga	16
<210> 491	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 491	
ucugcuucac gacauacaaa g	21
<210> 492	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 492	
gucgugaaggc agacca	16
<210> 493	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 493	
uggucugcua cacgacauac a	21

<210> 494

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 494

ucgugaagca gaccau 16

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 495

auggucugcu ucacgacaua c 21

<210> 496

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 496

cgugaaggc accauc 16

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 497

gauggucugc uucacgacau a 21

<210> 498

<211> 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 498

gugaaggcaga ccaucu

16

&lt;210&gt; 499

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 499

agaugggucug cuucacgaca u

21

&lt;210&gt; 500

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 500

gggagacaaug uucaau

16

&lt;210&gt; 501

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 501

auugaacaaug ucucccacca a

21

&lt;210&gt; 502

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 502

ggagacaugu ucaauu 16

&lt;210&gt; 503

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 503

aauugaacau gucucccacc a 21

&lt;210&gt; 504

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 504

gagacauguu caauua 16

&lt;210&gt; 505

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 505

uaauugaaca ugucuccac c 21

&lt;210&gt; 506

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 506

agacauguuc aaauac

16

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 507

guauauugaac augucuccca c

21

<210> 508

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

gacauguuca aaauacu

16

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 509

aguauauugaa caugucuccc a

21

<210> 510

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 510  
acauguucaa uuacuu 16  
<210> 511  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 511  
aguauuuga acaugucucc c 21  
<210> 512  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
oligonucleotide  
<400> 512  
cauguucaau uacuuc 16  
<210> 513  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 513  
gaaguaauug aacaugucuc c 21  
<210> 514  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 514

auguucaauu acuuucc

16

&lt;210&gt; 515

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 515

ggaaguaauu gaacaugucu c

21

&lt;210&gt; 516

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 516

uguucaauua cuuccu

16

&lt;210&gt; 517

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 517

aggaaguaau ugaacauguc u

21

&lt;210&gt; 518

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 518

caauuacuuc cucucu

16

&lt;210&gt; 519

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 519

agagaggaag uaaauugaaca u

21

&lt;210&gt; 520

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 520

uuccucucuc uggcca

16

&lt;210&gt; 521

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 521

uggccagaga gaggaaguua u

21

&lt;210&gt; 522

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 522

ccucucucug gc当地

16

&lt;210&gt; 523

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 523

aauggccaga gagaggaagu a 21

&lt;210&gt; 524

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 524

cucucucugg ccauug 16

&lt;210&gt; 525

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 525

caauggccag agagaggaag u 21

&lt;210&gt; 526

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 526

ucucucuggc cauugg 16

&lt;210&gt; 527

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 527

ccaauggcca gagagaggaa g

21

&lt;210&gt; 528

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 528

ugaaaacuca gagaag

16

&lt;210&gt; 529

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 529

cuucucugag uuuucaucca u

21

&lt;210&gt; 530

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 530

gaaaacucag agaaga

16

&lt;210&gt; 531

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 531

ucuucucuga guuuucaucc a 21

<210> 532

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 532

aaaacucaga gaagaa 16

<210> 533

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 533

uucuucucug aguuuucauc c 21

<210> 534

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 534

aaacucagag aagaaaa 16

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 535

uuucuucucu gaguuuucau c

21

<210> 536

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 536

acucagagaa gaaaag

16

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 537

cuuuucuucu cugaguuuuc a

21

<210> 538

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 538

cucagagaag aaaagg

16

<210> 539

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 539

ccuuuucuuc ucugaguuuu c 21

<210> 540

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 540

cugcaucgac cccuuu 16

<210> 541

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 541

aaaggggucg augcagcugu u 21

<210> 542

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 542

ugcaucgacc ccuuug 16

<210> 543

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

&lt;400&gt; 543

caaagggguc gaugcagcug u

21

&lt;210&gt; 544

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 544

gcaucgaccc cuuugu

16

&lt;210&gt; 545

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 545

acaaggggu cgaugcagcu g

21

&lt;210&gt; 546

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 546

caucgacccc uuuguc

16

&lt;210&gt; 547

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 547

gacaaagggg ucgaugcagc u	21
<210> 548	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 548	
aucgaccccu uugucu	16
<210> 549	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 549	
agacaaaggg gucgaugcag c	21
<210> 550	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 550	
ucgaccccuu ugucua	16
<210> 551	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 551	
uagacaaagg ggucgaugca g	21
<210> 552	

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 552

cgacccuuu gucuau

16

&lt;210&gt; 553

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 553

auagacaaag gggucgaugc a

21

&lt;210&gt; 554

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 554

gacccuuuug ucuauu

16

&lt;210&gt; 555

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 555

aauagacaaa gggucgaug c

21

&lt;210&gt; 556

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 556

accccuuugu cuauua

16

&lt;210&gt; 557

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 557

uaauagacaa aggggucgau g

21

&lt;210&gt; 558

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 558

ccccuuuguc uauuac

16

&lt;210&gt; 559

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 559

guauuagaca aaggggucga u

21

&lt;210&gt; 560

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 560

ccuuuugucu auuacu 16

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 561

aguauauagac aaaggggucg a 21

<210> 562

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 562

ccuuugucua uuacuu 16

<210> 563

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 563

aaguaauaga caaagggguc g 21

<210> 564

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 564

ugucuauac uuuguu 16

<210> 565

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 565

aacaaaguua uagacaaagg g 21

<210> 566

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 566

ugccgaagug uccgca 16

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 567

ugcggacacu ucggcaaagg a 21

<210> 568

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 568

gccgaagugu ccgcac 16  
<210> 569  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 569

gugcggacac uucggcaaag g 21  
<210> 570  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 570

ccgaaguguc cgcacu 16  
<210> 571  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 571

agugcggaca cuucggcaaa g 21  
<210> 572  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 572

cgaagugucc	gcacug	16
<210> 573		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 573		
cagugcggac	acuucggcaa	21
<210> 574		
<211> 16		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 574		
gaaguguccg	cacugu	16
<210> 575		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 575		
acagugcggaa	cacuucggca	21
<210> 576		
<211> 16		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 576		
aaguguccgc	acugua	16

&lt;210&gt; 577

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 577

uacagugcgg acacuucggc a

21

&lt;210&gt; 578

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 578

gucaucuggu ucccu

16

&lt;210&gt; 579

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 579

aggggaacca gaugacagag a

21

&lt;210&gt; 580

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 580

gucaucuggu ucccu

16

&lt;210&gt; 581

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 581

aggggAACCA gaugacAGAG a

21

&lt;210&gt; 582

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 582

gucaucUGGU UCCCCU

16

&lt;210&gt; 583

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 583

aggggAACCA gaugacAGAG a

21

&lt;210&gt; 584

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 584

gucaucUGGU UCCCCU

16

&lt;210&gt; 585

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 585

aggggaacca gaugacagag a

21

&lt;210&gt; 586

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 586

aggaagaagg caaaca

16

&lt;210&gt; 587

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 587

uguuugccuu cuuccuggag u

21

&lt;210&gt; 588

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 588

aggaagaagg caaaca

16

&lt;210&gt; 589

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 589

uguuugccuu cuuccuggag u

21

&lt;210&gt; 590

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 590

aggaagaagg caaaca

16

&lt;210&gt; 591

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 591

uguuugccuu cuuccuggag u

21

&lt;210&gt; 592

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 592

aggaagaagg caaaca

16

&lt;210&gt; 593

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
 <400> 593  
 uguuugccuu cuuccuggag u 21  
 <210> 594  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 594  
 uaugucguga agcaga 16  
 <210> 595  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 595  
 ucugcuucac gacauacaaa g 21  
 <210> 596  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 596  
 uaugucguga agcaga 16  
 <210> 597  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

&lt;400&gt; 597

ucugcuucac gacauacaaa g

21

&lt;210&gt; 598

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 598

uaugucguga agcaga

16

&lt;210&gt; 599

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 599

ucugcuucac gacauacaaa g

21

&lt;210&gt; 600

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 600

uaugucguga agcaga

16

&lt;210&gt; 601

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 601

ucugcuucac gacauacaaa g	21
<210> 602	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 602	
gagacauguu caauua	16
<210> 603	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 603	
uaauugaaca ugucucccac c	21
<210> 604	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 604	
gagacauguu caauua	16
<210> 605	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 605	
uaauugaaca ugucucccac c	21

&lt;210&gt; 606

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 606

gagacauguu caauua

16

&lt;210&gt; 607

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 607

uaauugaaca ugucucccac c

21

&lt;210&gt; 608

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 608

gagacauguu caauua

16

&lt;210&gt; 609

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 609

uaauugaaca ugucucccac c

21

&lt;210&gt; 610

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 610

acauguucaa uuacuu

16

&lt;210&gt; 611

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 611

aaguaauuga acaugucucc c

21

&lt;210&gt; 612

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 612

acauguucaa uuacuu

16

&lt;210&gt; 613

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 613

aaguaauuga acaugucucc c

21

&lt;210&gt; 614

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 614

aacaugucaa uuacuu 16

<210> 615

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 615

aaguaauuga acaaugucucc c 21

<210> 616

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 616

aacaugucaa uuacuu 16

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

aaguaauuga acaaugucucc c 21

<210> 618

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 618

ugaaaaacuca gagaag

16

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 619

cuucucugag uuuucaucca u

21

<210> 620

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 620

ugaaaaacuca gagaag

16

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 621

cuucucugag uuuucaucca u

21

<210> 622

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 622  
ugaaaaacuca gagaag 16  
<210> 623  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 623  
cuucucugag uuuucaucca u 21  
<210> 624  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
oligonucleotide  
<400> 624  
ugaaaaacuca gagaag 16  
<210> 625  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 625  
cuucucugag uuuucaucca u 21  
<210> 626  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 626

gaaaacucag agaaga

16

&lt;210&gt; 627

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 627

ucuucucuga guuuucaucc a

21

&lt;210&gt; 628

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 628

gaaaacucag agaaga

16

&lt;210&gt; 629

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 629

ucuucucuga guuuucaucc a

21

&lt;210&gt; 630

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 630

gaaaacucag agaaga

16

<210> 631  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 631  
 ucuucucuga guuuucaucc a 21

<210> 632  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 632  
 gaaaacucag agaaga 16

<210> 633  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 633  
 ucuucucuga guuuucaucc a 21

<210> 634  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 634  
 aaguguccgc acugua 16  
 <210> 635

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 635

uacagugcgg acacuucggc a 21

&lt;210&gt; 636

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 636

aaguguccgc acugua 16

&lt;210&gt; 637

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 637

uacagugcgg acacuucggc a 21

&lt;210&gt; 638

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 638

aaguguccgc acugua 16

&lt;210&gt; 639

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 639

uacagugcgg acacuucggc a

21

&lt;210&gt; 640

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 640

aaguguccgc acugua

16

&lt;210&gt; 641

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 641

uacagugcgg acacuucggc a

21

&lt;210&gt; 642

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 642

cugaccuccu cucugu

16

&lt;210&gt; 643

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 643

acagagagga ggucagccaa g 21

&lt;210&gt; 644

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 644

cugaccuccu cucugu 16

&lt;210&gt; 645

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 645

acagagagga ggucagccaa g 21

&lt;210&gt; 646

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 646

cugaccuccu cucugu 16

&lt;210&gt; 647

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<400> 647

acagagagga ggucagccaa g

21

<210> 648

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 648

aggaagaagg caaaca

16

<210> 649

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 649

uguuugccuu cuuccuggag u

21

<210> 650

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 650

aggaagaagg caaaca

16

<210> 651

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
<400> 651  
uguuugccuu cuuccuggag u 21  
<210> 652  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 652  
aggaagaagg caaaca 16  
<210> 653  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 653  
uguuugccuu cuuccuggag u 21  
<210> 654  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide  
<400> 654  
gaaaacucag agaaga 16  
<210> 655  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

&lt;400&gt; 655

ucuucucuga guuuucaucc a

21

&lt;210&gt; 656

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 656

gaaaacucag agaaga

16

&lt;210&gt; 657

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 657

ucuucucuga guuuucaucc a

21

&lt;210&gt; 658

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 658

gaaaacucag agaaga

16

&lt;210&gt; 659

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 659

ucuuucucuga guuuucaucc a	21
<210> 660	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 660	
cccuuugucu auuacu	16
<210> 661	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 661	
aguauauagac aaaggggucg a	21
<210> 662	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 662	
cccuuugucu auuacu	16
<210> 663	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 663	
aguauauagac aaaggggucg a	21
<210> 664	

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 664

cccuuugugu auuacu

16

&lt;210&gt; 665

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 665

aguauauagac aaagggguucg a

21

&lt;210&gt; 666

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 666

aggaagaagg caaaca

16

&lt;210&gt; 667

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 667

uguuugccuu cuuccugga

19

&lt;210&gt; 668

&lt;211&gt; 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 668

aggaagaagg caaaca

16

<210> 669

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 669

uguuugccuu cuuccuggag u

21

<210> 670

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 670

aggaagaagg caaaca

16

<210> 671

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 671

uguuugccuu cuuccugga

19

<210> 672

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 672

cugaccuccu cucugu 16

<210> 673

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 673

acagagagga ggucagcca 19

<210> 674

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 674

cugaccuccu cucugu 16

<210> 675

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 675

acagagagga ggucagccaa g 21

<210> 676

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 676

cugaccuccu cucugu 16

<210> 677

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 677

acagagagga ggucagcca 19

<210> 678

<211> 3710

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 678

gggtctccgc gcccaggaaa gccccgcgcg gcgcgggcca gggaaaggcc acccagggg 60

cccccaactc ccgttgggc gcccggacgg cgaatggagc aggggcgcgc agataattaa 120

agatttacac acagctggaa gaaatcatag agaagccggg cgtggtggt catgcctata 180

atcccaagcac tttggaggc tgaggcgggc agatcacttg agatcaggag ttcgagacca 240

gcctggtgcc ttggcatctc ccaatgggt ggcttgctc tggctcctg ttccctgtga 300

gctgcctggt cctgctgcag gtggcaagct ctggaaacat gaaggtcttg caggagccca 360

cctgcgtctc cgactacatg agcatctcta cttgcgagtg gaagatgaat ggtccacca 420

attgcagcac cgagctccgc ctgttgtacc agctggttt tctgctctcc gaagcccaca 480

cgtgtatccc tgagaacaac ggaggcgcgg ggtgcgtgt ccacctgctc atggatgacg 540

tggtcagtgc ggataactat acactggacc tgtggctgg gcagcagctg ctgtggaagg 600

gctccttcaa gcccagcgg catgtgaaac ccagggcccc agggaaacctg acagttcaca 660

ccaatgtctc cgacactctg ctgctgaccc ggagcaaccc gtatccccct gacaattacc 720

tgtataatca tctcacctat gcagtcaaca tttggagtga aaacgacccg gcagattca 780

gaatctataa cgtgacctac ctagaaccct ccctccgcat cgccagccagc accctgaagt 840

ctgggatttc ctacagggca cgggtgaggg cctgggctca gtgctataac accacctgga 900

gtgagtgag cccagcacc aagtggcaca actcctacag ggagccctc gagcagcacc	960
tcctgctgg cgtcagcgtt tcctgcatt tcatcctggc cgtctgcctg ttgtgctatg	1020
tcagcatcac caagattaag aaagaatgtt gggatcagat tcccaaccca gcccgcagcc	1080
gcctcgtagc tataataatc caggatgctc aggggtcaca gtgggagaag cggccccgag	1140
gccaggaacc agccaagtgc ccacactgga agaattgtct taccaagctc ttgcctgtt	1200
ttctggagca caacatgaaa agggatgaag atcctcacaa ggctgccaag gagatgcctt	1260
tccagggctc tgaaaatca gcatgggcc cagtgagat cagcaagaca gtcctctggc	1320
cagagagcat cagcgtggc cgatgtgtt agttgttga ggccccgtg gagtgtgagg	1380
aggaggagga ggttagagaa gaaaaaggaa gcttctgtc atgccttagc agcagcaggg	1440
atgacttcca ggagggaaagg gaggcattt tggcccgct aacagagagc ctgttctgg	1500
acctgctcg agaggagaat gggggctttt gccagcagga catggggag tcatgccttc	1560
ttccacccctc gggaaagtacg agtgcctaca tgccctggta tgagttccca agtgcaggc	1620
ccaaggagcc acctccctgg ggcaaggagc agcctctcca cctggagcca agtccctcg	1680
ccagcccgac ccagagtcca gacaacctga cttgcacaga gacgcccctc gtcattcgac	1740
gcaaccctgc ttacccgcgc ttccgcact ccctgagccca gtcaccgtgt cccagagac	1800
tgggtccaga cccactgctg gccagacacc tggaggaagt agaaccggat atgcctgtg	1860
tccccagct ctctgagccca accactgtc cccacctga gccagaaacc tggagcaga	1920
tcctccgccc aaatgtcctc cagcatgggg cagctgcgc cccgtctcg gccccacca	1980
gtggctatca ggagttgtt catgcgggtt agcagggtgg cacccaggcc agtgcgggtt	2040
tggcttggg tccccagga gaggctgggta acaaggcctt ctcaaggctg cttggccagca	2100
gtgctgtgtc cccagagaaa tgtgggtttt gggctagcag tggggaaagag gggataagc	2160
ctttccaaga cctcattcct ggctgccctg gggaccctgc cccagtcct gtcccttgt	2220
tcaccttgg actggacagg gagccaccc tcagtcgcgc gagtcacat ctcccaagca	2280
gctccccaga gcacccgtt ctggagccgg gggaaaaggt agaggacatg ccaagcccc	2340
cacttccccca ggagcaggcc acagaccccc ttgtggacag cctggcgcgtt ggcattgtct	2400
actcagccct tacctgccac ctgtgcggcc acctgaaaca gtgtcatggc caggaggatg	2460
gtggccagac ccctgtcatg gccagtcctt gctgtggctg ctgtgtggaa gacaggtcct	2520
cgccccctac aaccccccgtt agggccccag acccctctcc aggtgggtt ccactggagg	2580
ccagtcgtgtc tcggccctcc ctggcacccct cggccatctc agagaagagt aaatccat	2640
catccttcca tcctgcccctt ggcaatgctc agagctcaag ccagaccccc aaaatcgtga	2700
actttgtctc cgtgggaccc acatacatga gggctctta ggtgcgttgc ctctgttgc	2760

tgagtctgca gatgaggact agggcttatac catgcctggg aatgccacc tcctggaagg 2820  
cagccaggtc ggcagatttc caaaagactt gaagaaccat ggtatgaagg tgattggccc 2880  
cactgacgtt ggcctaacad tgggtgcag agactggacc ccccccagca ttgggctggg 2940

ctcgccacat cccatgagag tagagggcac tgggtcgccg tgccccacgg caggcccctg	3000
caggaaaact gaggcccttg ggcacctcg a ttgtgaacg agttgttggc tgctccctcc	3060
acagcttctg cagcagactg tccctgttg aactgccccaa ggcatgtttt gcccaccaga	3120
tcatggccca cgtggaggcc cacctgcctc tgtctactg aactagaagc cgagcctaga	3180
aactaacaca gccatcaagg gaatgacttg ggcggcccttg ggaaatcgat gagaatttga	3240
acttcaggga gggtgttcat tgccttaggg tgctcattca tttaacagag cttcccttagg	3300
tttgatgctgg aggcagaatc ccggctgtca aggggtgttc agtaagggg agcaacagag	3360

gacatgaaaa attgctatga ctaaaggcagg gacaatttgc tgccaaacac ccatgccag	3420
ctgtatggct gggggctct cgtatgcatg gaaccccccag aataaatatg ctcagccacc	3480
ctgtggcccg ggcaatccag acagcaggca taaggcacca gttaccctgc atgttggccc	3540
agacctcagg tgctagggaa ggcgggaacc ttgggtttagt taatgcttgt ctgtgtgtt	3600
tagttcatac acctgttatac tgtgtttgct gaggagagtg gaacagaagg ggtggagtt	3660
tgtataaaata aagtttctt gtctctttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3710

<210> 679

<211> 5190

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 679

ccagaagttc tccagggtt ccgcagagcg acttttcgc tgccctgttag ctgcagcgcg	60
ggagagctcg ggctcgccgc gaccccgacg cctggcaggc tgacagcgct ctctcgcccc	120
agggtccccgc gcgcgtggtg agcagctgca ccaggtggcg tccgggtgg ggtcaatgaa	180
gcgcagccctg aggaagatgt ggcgccttgg agaaaagaag gagccccagg gcgttgtcta	240
tgaggatgtt ccggacgaca cggaggattt caaggaatcg cttaaaggtagg tttttgaagg	300
aagtgcataat ggattacaaa actttataaa gcaaaagaaa taaaaagat gtgacgatata	360
ggcacacccctt ttcttgattt atgctgcagc agaaggccaa attgagctaa tggagaagat	420

caccagagat tcctcttgg aagtgtgca tgaaatggat gattatggaa ataccctct 480  
gcattgtgct gtagaaaaaa accaaattga aagcgtaag tttcttctca gcagaggagc 540  
aaacccaaat ctccgaaact tcaacatgtat ggctctctca cacatagtg tgcaggccat 600

gaataatgag gtgatgaagg tcttgcttga gcatagaact attgatgtt aatttggagg	660
agaaaaatgga aacacagctg tgcattgc gtgcaccaca aataatagcg aagcattca	720
gattttctt aaaaaaggag ctaagccatg taaatcaaataa atggggat gttccctat	780
tcaccaagct gcatttcag gttccaaaga atgcatttggaa atataactaa gtttggta	840
agagcatggg tacagtagac agttgcacat taactttatg aataatggga aagccacccc	900
tctccacctg gctgtcaaa atggtgactt ggaaatgatc aaaatgtgcc tggacaatgg	960
tgcacaaata gacccagtgg agaagggaag gtgcacagcc attcattttg ctgccaccca	1020
gggagccact gagattgtt aactgtatgat atcgcttat tctggtagcg tggatattgt	1080
taacacaacc gaatggatgtc atgagaccat gcttcacaga gtttcattgt ttgatcacca	1140
tgagctagca gactatcaa tttcagtggg agcagatatt aataagatcg attctgaagg	1200
acgctctcca ctatatttag caactgcttc tgcatcttgg aatattgtaa atttgcact	1260
ctctaaaggt gcccaagtag acataaaaga taattttgga cgttaatttc tgcatttaac	1320
tgtacagcaa ccttatggat taaaaaatct gcgacctgaa tttatgcaga tgcaacagat	1380
caaagagctg gtaatggatg aagacaacga tgggtgtact cctctacatt atgcattgt	1440
acaggggggc cctgggtctg taaataacct acttggctt aatgtgtcca ttcattccaa	1500
aagcaaagat aagaaatcac ctctgcattt tgcaagccagt tatggcgta tcaatacctg	1560
tcagaggctc ctacaagaca taagtatac gaggctctg aatgaaggtg accttcatgg	1620
aatgactcct ctccatctgg cagcaaagaa tggacatgtaaatgttca agcttcttct	1680
aaaaaaaggt gcattgttcc tcagtgacca caatggctgg acagcttgc atcatgcgtc	1740
catggcgcc tacactcaga ccatgaaggt cattttgtat actaatttga agtgcacaga	1800
tcgcctggat gaagacggga acactgcact tcactttgtc gcaaggaaag gccacgcca	1860
agccgttgcg ctcttctga gccacaatgc tgacatagtc ctgaacaagc agcaggcctc	1920
cttttgcac ctgcacttc acaataagag gaaggaggtt gttttacga tcatcaggag	1980
caaaagatgg gatgaatgtc ttaagattt cagtcataat tctccaggca ataaatgtcc	2040
aattacagaa atgatagaat acctccctga atgcattgtt gtttttttttgcatttgcatt	2100
gttgcattcc acagaagaca agtcctgccc agactattat atcgagtata atttcaaata	2160
tcttcataatgtt ccatttgcata tccacaaaaa aacacccata caggatgtt tataatgttgc	2220
gcttacagcc ctcaacgcata tggtaaaaaa taaccgcata gagcttctca atcatcctgt	2280
gtgttaagaa tattttactca tggaaatgggtt ggcttatggta ttttagagctc atatgttgc	2340
tttaggatct tactgtcttgc tgcataacc tatgaccatt ctgcgttgcata atataaaacc	2400
aggaatggct ttcactcaa ctggcatcat caatgaaact agtgcatttgcatttgcatttgcatt	2460

agataccacg aattcatatc taataaaaac ttgtatgatt ttagtgttt tatcaagtat	2520
atttgggtat tgcaaagaag cggggcaaat tttccaacag aaaaggaatt atttatgga	2580
tataagcaat gtcttgaat ggattatcta cacgacggc atcattttg tgctgccct	2640
gttttgtaa ataccagctc atctgcagt gcaatgtgga gcaattgctg tttacttcta	2700
ttggatgaat ttcttattgt atcttcaaag atttggaaat tggaaat ttatgttat	2760
gttggaggta atttggaaa ctttggtagt gtctacagt gtatttatct tccttcttct	2820
ggctttgga cttagcttt acatcctctt gaatttacag gatccctca gctccatt	2880
gctttctata atccagacct tcagcatgt gctaggagat atcaattatc gagagtcctt	2940
cctagaacca tatctgagaa atgaattggc acatccagg ttgtccctt cacaacttgt	3000
ttccttcaca atatttgc caattgtctt catgaatttta ctattgggtt tggcagtgg	3060
cgacattgct gaggtccaga aacatgcattt attgaagagg atagctatgc aggtggaaact	3120
tcataccagc tttagagaaga agctgccact ttgggttcta cgcaaagtgg atcagaaatc	3180
caccatcgta tatcccaaca aacccagatc tggggatg ttattccata tattctgttt	3240
tttattttgc actggggaaa taagacaaga aataccaaat gctgataaat ctttagaaat	3300
gaaatattta aagcagaaat accggctgaa ggatcttact ttctcctgg aaaaacagca	3360
tgagctcatt aaactgatca ttcagaagat ggagatcatc tctgagacag aggtgtgt	3420
tagccattgt tcittcaag acaggtttaa gaaagagcag atgaaacaaa ggaatagcag	3480
atgaaatact gtgttgagag cagtcaaggc aaaaacacac catttgagc cttagctct	3540
cagacccctca gtgaggcttc taatgggggg tgcatgactt gttgttcta actttcaatt	3600
taaaaagagt gaggagaag cagaatgattt catttgctg cgtgtgaaat catggttct	3660
gcatgctgta taaaagtaaa ccatcttta tcctctattc atatttcta ccaatacta	3720
tgtattgggg atatcttgc agatatgttc aaattggact ggactttgtat gagatataat	3780
ctcattatgtt gaatgggttag aaaatgaatt tgctagaaca cacatttttta atgaaaagaa	3840
gtaataaatg taactattaa gctaaaatgc aaatgtcagt actgaattcc tgctgttaa	3900
ttacataata tggatgtctc tagaaaatag tcacaagtat taataatgcc ttagatgata	3960
gtcttaataa tttaggtttagt gtctacctaa cctaagctgc ttctggaaa gtttcatgtt	4020
gaaagaacct atgggtggca ccatgtggac tttctgtcc ctactgtgat gaatagcccc	4080
acccttcttgc ctgtccccaa cacacctgtat gtcactttga gccatatagt tgaagtacaa	4140
attaataggc ctatgatat gcacgaattt tactatagat aatataatgtt gtttctgggtt	4200

catttctatt tgttactcct tttactgga catgatgtt acaagataca actgtgttac	4680
tgtattccat cttagtacggg gcctttggtg tggcttacta tttcattgtg tgcacccacc	4740
cacccaccac actggacttt tctagagatg gacagcttgg ttacccac cttccctgcac	4800
tcatttctcaa acatactgat gttcatacaa accagcagag tgctgaggga cgatatgtac	4860
tattacaaaa ccagacactt ttacattcat ggtccaacag atcacatggc ctagaggcaa	4920
tgttgcatat accttaatct ttgatatgaa taatatctt gtttttata ttttttaaaa	4980
cagaaggggt ggaaaatcac tatacagaag caaatccaa agatctctg atcataaaga	5040

caaggggtct tttcagtctt cccttcctc aaaccttgc tagcattgca caatatacat 5100  
ctcagtcaac attcaactgag tgccaagaat gtgagaaaca ctgtaccatg cctgtcatgc 5160  
aaaaatattta aataaaacaga ttgtcttaca 5190

<210> 680

<211> 2883

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 680

```
acgctgctcc ttcggttcc ctgaaaccta acccgccctg gggaggcgcg cagcagaggc 60
tccgattcgg ggcaggtagag aggctgactt tctctcggtg cgtccagtg agctctgagt 120
ttcgaatcgg cggcggcgga ttcccccgcg gcggccggcgtc gggggcttcca ggaggatg 180
```

gagccccagc gcggcgtggc tgctggggc cggccatcctg ctagcagcct ctcttcctg	240
cagtggcacc atccaaggaa ccaatagatc ctctaaagga agaagcctta ttggtaaggt	300
tgtatggcaca tcccacgtca ctggaaaagg agttacagtt gaaacagtct tttctgtgga	360
ttagttttct gcatctgtcc tcactggaaa actgaccact gtcttccttc caattgtcta	420
cacaattgtg tttgtgggg gtttgccaag taacggcatg gccctgtggg tcttttttt	480
ccgaaactaag aagaagcacc ctgctgtgat ttacatggcc aatctggct tggctgacct	540

cctctctgtc atctggttcc ctttgaagat tgcctatcac atacatggca acaactggat	600
ttatggggaa gctcttgta atgtgcttat tggcttttc tatggcaaca tgtactgttc	660
cattcttttc atgacctgcc tcagtgtgca gaggtattgg gtcattgtga accccatggg	720
gcactccagg aagaaggcaa acattgccat tggcatctcc ctggcaatat ggctgctgat	780
tctgctggtc accatccctt tgtatgtcgta gaagcagacc atttcattc ctgcccgtaa	840
catcagacc tgtcatgatg tttgcctga gcagctttg gtggagaca tttcaatta	900
cttcctctct ctggccattt gggctttctt gttccacag cctctgcata	960
tgtgctgatg atcagaatgc tgcgtatcc tgccatggat gaaaacttag agaagaaaag	1020
gaagaggggcc atcaaactca ttgtcactgt cctggccatg tacctgatct gtttactcc	1080
tagtaacctt ctgcttggtt tgcatttattt tctgatggaa agccaggccc agaggcatgt	1140
ctatgccctg tacattgttag ccctctgcct ctctaccctt aacagctgca tcgaccctt	1200
tgtctattac ttgtttcac atgatttcag ggatcatgca aagaacgctc tccttgccg	1260
aagtgtccgc actgtaaagc agatgcaagt atccctacc tcaaagaaac actccaggaa	1320
atccagctt tactttcaa gttcaaccac ttttaagacc tcctatttag tttccaggt	1380
cctcagatgg gaattgcaca gtaggatgtg gaacctgttt aatgttatga ggacgtgtct	1440
gttatttctt aatcaaaaag gtctcaccac ataccatgtg gatgcagcac ctctcaggat	1500
tgcttaggac tccctgttt gcatgagaaa agtagtcccc caaattaaca tcagtgtcg	1560
tttcagaatc tctctactca gatgacccca gaaactgaac caacagaagc agactttca	1620
gaagatggta aagacagaaa cccagtaact tgcaaaaagt agacttggtg tgaagactca	1680
cttctcagct gaaatttat atatacacat atatataatt tacatctggg atcatgatag	1740
acttggtagg gttcaaggc cctcagagat gatcagtcca actgaacgac cttacaaatg	1800
aggaaaccaa gataaatgag ctggcagaat caggttcca atcaacagca gtgagttggg	1860
attggacagt agaatttcaa tgtccagtga gtgagggtct tgtaccactt catcaaaatc	1920
atggatcttgc gctgggtgcg gtgcctcatg cctgtatcc tagcacttgc ggaggtgag	1980
gcaggcaatc acttgagggtc aggagttcgaa gaccagccgt gccatcatgg cgaaacctca	2040
tctctactaa aaataaaaaa gttaccagg tgtgtggtc acgtttgtaa tcccaatgtac	2100
tcaggaggctt gaggcacaag aatttgat cacttaact caggaggcag aggttgcagt	2160
gagccgagat tgccaccatg cactccagat tgggtgataa aataaaaaaa aatagtcgt	2220
aatcttggc aaaaatgcaga ttcctcagat tcaataatga gagtcagac tgggaacagg	2280

gcccaggaat ctgtgtggta caaacctgca tgggtttat gcacacagag atttgagaac	2340
cattgttctg aatgctgctt ccatttgaca aagtgcgtg ataattttg aaaagagaag	2400
caaacaatgg tgtctttt atgttcagct tataatgaaa tctgttgtt gacttattag	2460
gacttigaat tatttcctta ttaaccctct gagttttgt atgtattatt attaaagaaa	2520
aatgcaatca ggattttaaa catgtaaata caaattttgt ataactttg atgacttcag	2580
tgaaattttc aggtagtcg agtaatagat tggttgcca cttagaatag cattgcccc	2640
ttagtatttt aaaaataat tggagta tttattgtca gttttgtca cttgttatct	2700
aatacaaaat tataaagcct tcagagggtt tggaccacat ctcttggaa aatagttgc	2760
aacatattta agagatactt gatgccaaaa tgactttata caacgattgt atttgcact	2820
tttaaaaata attatttat tgtgtattt atttataat aacaaaattt ttttacaac	2880
tta	2883

**【심사관 직권보정사항】**

**【직권보정 1】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 30

**【변경전】**

제3항, 제6항, 제8항, 제9항, 및 제11항 내지 제29항 중 어느 한 항의 RNA 복합체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 아토피 피부염 또는 천식을 치료하기 위한 약학 조성물.

**【변경후】**

제3항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제11항 내지 제29항 중 어느 한 항의 RNA 복합체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 아토피 피부염 또는 천식을 치료하기 위한 약학 조성물.