



(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) 선행기술조사문헌  
US20150141492 A1\*  
JP5624474 B2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
올릭스 주식회사  
경기도 성남시 수정구 대왕판교로 953(고등동)
- (72) 발명자  
홍선우  
경기도 용인시 수지구 동천로113번길 10, 1201동 2303호(동천동, 한빛마을 래미안 이스트팰리스 2단지)
- 이한나  
서울특별시 구로구 오리로 1149, 616호(오류동)  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 28 항

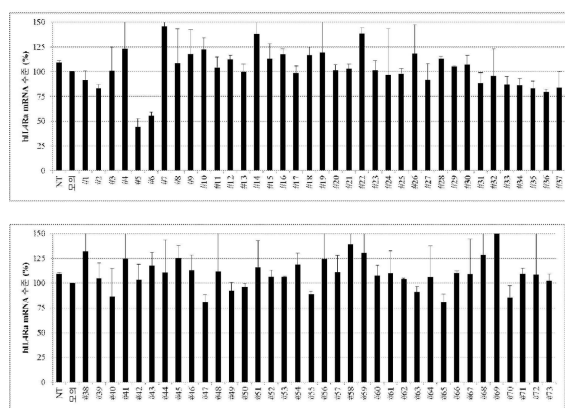
심사관 : 정이든

(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.

## 대표도



(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  
트위트 바이오렛 5차) 633호

---

**업지**

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'-O-메틸화 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 결합 또는 소수성 모이어티(moiety)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'-O-메틸화 뉴클레오시드가 센스 가닥의 3' 말단에 위치하는 RNA 복합체.

#### 청구항 16

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

#### 청구항 17

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

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 안티센스 가닥의 3' 말단 영역이 복수의 2'-O-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 하기에 선택된 변형 RNA 복합체인 RNA 복합체:

(a) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

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

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

(b) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

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

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

(c) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

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

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

(d) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

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

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

(e) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

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

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

(f) 하기를 포함하는 RNA 복합체:

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

5' ACAGAGAGGAGGUCmA\*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

[0001] 연관 출원

[0002] 본 출원은 2016년 2월 2일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/290,298호의 우선권의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

## 배경 기술

[0003] 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 진행되는 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 lymphopoietin)(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

[0010] 요약

[0011] 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.

[0012] 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(asiRNA)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 IL4R $\alpha$ 의 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.

[0013] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 RNA 복합체는 화학적 변형을 포함하고, 여기서 변형은 전달 비히클의 부재 하에서 세포막의 침투를 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 변형은 2'-O-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, 토크페롤, 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.

[0014] 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.

[0016] 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

### 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 뉴클레오타이드)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 뉴클레오타이드) 및 상이한 센스 가닥 화학적 변형(3 또는 4 포스포리보오에이트 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'-O-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-asiF2RL1)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 뉴클레오타이드)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 처리된 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

### 상세한 설명

#### 일반사항

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.

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 간접 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.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNA 복합체는 리포솜, 양이온성 중합체, 세포 침투성 펩티드(cell penetrating peptide)(CPP), 단백질 형질도입 도메인(protein transduction domain)(PTD), 항체 및/또는 앵커와 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.

#### 정의

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

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.

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

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

본원에 사용된 바에 있어서, 용어 "간접 핵산" 및 "억제 핵산"은 상호교환적으로 사용된다. 간접 핵산은 일반적으로 환형 서브유닛의 서열을 포함하고, 이들 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. 간접 RNA 분자는, 비제한적으로, 안티센스 분자, siRNA 분자, asiRNA 분자, cp-asiRNA 분자, 단일-가닥 siRNA 분자, miRNA 분자 및 shRNA 분자를 포함한다. 상기 간접 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. 간접 핵산은, 예를 들어 펩티드 핵산(peptide nucleic acid)(PNA), LNA(locked nucleic acid), 2'-O-메틸 올리고뉴클레오타이드

드 및 RNA 간섭제(siRNA 약제)를 포함할 수 있다. RNAi 분자는 일반적으로 표적 분자와 헤테로듀플렉스를 형성함으로써 작용하며, 이는 선택적으로 분해되거나 "눅 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 콘주게이션(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 비히클을 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 하이브리드화된"다. 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.

[0036] 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(asiRNA)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, 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'-O-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 올리고뉴클레오타이드 화학을 사용할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드 화학의 예는, 비제한적으로 펩티드 핵산(PNA), LNA(linked nucleic acid), 포스포로티오에이트, 2'-O-Me-변형 올리고뉴클레오타이드, 및 모폴리노 화학, 및 상기 것들 중 임의의 것의 조합을 포함한다. 일반적으로, PNA 화학은 2'-O-Me 올리고뉴클레오타이드에 비해 상대적으로 높은 이들의 표적 결합 강도 때문에, 더 짧은 표적화 서열을 사용할 수 있다. 포스포로티오에이트 및 2'-O-Me-변형 화학은 보통 조합되어, 포스포로티오에이트 백본(backbone)을 가진 2'-O-Me-변형 올리고뉴클레오타이드를 생성한다. 예를 들어, PCT 공개 WO/2013/112053호 및 WO/2009/008725호를 참고하며, 이들 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 올리고뉴클레오타이드, 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-설폰닐기)) 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(북측) 당 푸커(sugar pucker)에서 리보오스 고리의 입체구조를 잠그는 공유 결합이 특징이다. LNA에 대하여, 가교는 2'-O 및 4'-C 위치 사이의 메틸렌으로 구성된다. LNA는 백본 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 뉴클레오타이드 서브유닛의 합성 및 올리고뉴클레오타이드로의 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, 이들 각각은 그 전체가 참고로 포함된다. 전형적인 서브유닛간 링커(linker)는 포스포디에스터 및 포스포로티오에이트 모이어티를 포함하고; 대안적으로, 비-인 함유 링커가 사용될 수 있다. 일 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 뉴클레오타이드를 포함한다. 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드는 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 올리고뉴클레오타이드(PTO)와 조합될 수 있다. 2'-O-Me-RNA(포스포디에스터 또는 포스포티오에이트)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 뉴클레오타이드는 센스 가닥의 3' 말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' 말단 영역은 복수의 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드(예를 들어, 3' 말단의 6 개 뉴클레오타이드 중 2, 3, 4, 5 또는 6 개 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2'-O-메틸 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 3' 말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단 영역은 복수의 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드(예를 들어, 3' 말단의 6 개 뉴클레오타이드 중 2, 3, 4, 5 또는 6 개 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' 말단 영역 및 안티센스 가닥의 3' 말단 영역 둘 다는 복수의 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 비변형 뉴클레오타이드와 교번하는 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 비변형 뉴클레오타이드와 교번하는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드의 연속 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 비변형 뉴클레오타이드와 교번하는 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 비변형 뉴클레오타이드와 교번하는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개 2'-O-메틸화 뉴클레오타이드의 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. 뉴클레오타이드간 결합의 황화는 5'에서 3'으로 및 3'에서 5'으로의 DNA POL 1 엑소뉴클레아제, 뉴클레아제 S1 및 P1, RNase, 혈청 뉴클레아제 및 뱀 독포스포디에스테라아제를 비롯한 엔도- 및 엑소뉴클레아제의 작용을 감소시킨다. 포스포로티오에이트는 2 개의 주요 경로에 의해(하이드로젠 포스포네이트에 대한 카본 디설파이드 내의 원소 황 용액의 작용에 의해, 또는 포스파이트 트리에스테르를 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 리보뉴클레오타이드 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 리보뉴클레오타이드 사이의 모든 결합은 포스포로티오에이트 결합이다.
- [0055] 일부 실시양태에서, RNA 복합체의 안티센스 가닥 내의 리보뉴클레오타이드 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 리보뉴클레오타이드 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 벡터는 세포 또는 유기체와 접촉되거나 세포 또는 유기체에 도입될 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이러스성, 레트로바이러스성 또는 렌티바이러스성 벡터가 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 천식의 치료를 위한 제2 약제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 약제는 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드), 장기 작용성 베타 작용제(예를 들어, 살멘테롤 또는 포르모테롤), 또는 면역조절제이다. 스테로이드의 예는 하이드로코르티손, 플루티카손, 무데소니드(mudesonide), 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-덱스트린, 쌀가루, 미정질 셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 이노시톨, 프럭토-올리고사카라이드, 글루코-올리고사카라이드, 텍스트로오스, 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 경랍, 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, 리포솜, 양이온성 중합체, 세포 침투성 펩티드(CPP), 단백질 형질도입 도메인(PTD), 항체 및/또는 앵타머)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.
- [0062] 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, 리포솜, 양이온성 중합체, 세포 침투성 펩티드(CPP), 단백질 형질도입 도메인(PTD), 항체 및/또는 앵타머)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 비히클 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; 리포펙틴; 리포펙타민; 설펙틴; 폴리케타이온(polycation)(예를 들어, 폴리리신), 아텔로콜라겐, 나노플렉스 및 리포솜을 포함한다. 핵산 분자에 대한 전달 비히클로서 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; 이들 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, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0066] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 리포솜은 본원에 기재된 RNA 복합체를 대상체에게 전달하기 위해 사용된다. 본원에 기재된 방법에서 사용하기에 적합한 리포솜은 일반적으로 콜레스테롤과 같은 중성 또는 음성 하전된 인지질 및 스테롤을 포함하는 표준 소수포-형성 지질로부터 형성될 수 있다. 지질의 선택은 일반적으로 소망하는 리포솜 크기 및 혈류에서 리포솜의 반감기와 같은 인자의 고려에 의해 유도된다. 리포솜을 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 리포솜은 또한 단핵 대식세포계(mononuclear macrophage system)("MMS") 및 세망내피계(reticuloendothelial system)("RES")에 의한 클리어런스(clearance)를 회피하도록 변형될 수 있다. 상기 변형 리포솜은 표면 상에 또는 리포솜 구조 내로 결합된 옹소닌작용 억제 모이어티를 갖는다.
- [0068] 본원에 기재된 리포솜을 제조하는데 사용하기 위한 옹소닌작용 억제 모이어티는 전형적으로 리포솜 막에 결합되는 큰 친수성 중합체이다. 본원에 사용된 바에 있어서, 옹소닌작용 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, 리포솜 막에 "결합"된다. 이들 옹소닌작용 억제 친수성 중합체는, 예를 들어 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제4,920,016호에 기재된 바와 같이, MMS 및 RES에 의한 리포솜의 섭취를 상당히 감소시키는 보호 표면 막을 형성한다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 리포솜을 변형시키기에 적합한 옹소닌작용 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 덴드리머 폴리아미도아민; 폴리아크릴산; 폴리알코올, 예를 들어 카복시기 또는 아미노기가 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, 옹소닌작용 억제 중합체는 PEG와 폴리아미노산, 폴리스카라이드, 폴리아미도아민, 폴리에틸렌아민, 또는 폴리뉴클레오티드의 블록 공중합체일 수 있다. 옹소닌작용 억제 중합체는 또한, 아미노산 또는 카복시산, 예를 들어 갈락투론산, 글루쿠론산, 마누론산, 히알루론산, 팩트산, 뉴라민산, 알긴산, 카라기난을 함유한 천연 폴리스카라이드; 아미노화된 폴리스카라이드 또는 올리고사카라이드(선형 또는 분지형); 또는, 예를 들어 탄산의 유도체와 반응하여 카복시기의 연결이 생성된 카복시화된 폴리스카라이드 또는 올리고사카라이드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 옹소닌작용 억제 모이어티는 PEG, PPG, 또는 이의 유도체이다. PEG 또는 PEG-유도체로 변형된 리포솜은 간혹 "페길화된(PEGylated) 리포솜"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 피부 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.

## [0075] 실시예

[0076] 실시예 1: IL4R $\alpha$ -특이적 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA에 대한 스크리닝

[0077] 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' GCAGGCUUGAGAAGGCCUUGU 3'
IL4R $\alpha$ #4(S) : 5' CCUUCUCAAGCCUGCU 3'
IL4R $\alpha$ #4(AS) : 5' AGCAGGCUUGAGAAGGCCUUG 3'
IL4R $\alpha$ #5(S) : 5' UGCGUCUCCGACUACA 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' GAAGGAGCCCUUCCACAGCAG 3'
IL4R $\alpha$ #8(S) : 5' UGGAAGGGCUCCUUC 3'

[0078]

IL4Rα #8(AS) : 5' UGAAGGAGCCCUUCCACAGCA 3'
IL4Rα #9(S) : 5' CAUCACCAAGAUUAAG 3'
IL4Rα #9(AS) : 5' CUUAAUCUUGGUGAUGCUGAC 3'
IL4Rα #10(S) : 5' CACCAAGAUUAAGAAA 3'
IL4Rα #10(AS) : 5' UUUCUAAUCUUGGUGAUGCU 3'
IL4Rα #11(S) : 5' UGGGAUCAGAUUCCCA 3'
IL4Rα #11(AS) : 5' UGGGAAUCUGAUCCCACCAU 3'
IL4Rα #12(S) : 5' GGGAUCAGAUUCCCA 3'
IL4Rα #12(AS) : 5' UUGGGAAUCUGAUCCCACCAU 3'
IL4Rα #13(S) : 5' AAGACAGUCCUCUGGC 3'
IL4Rα #13(AS) : 5' GCCAGAGGACUGUCUUGCUGA 3'
IL4Rα #14(S) : 5' AGACAGUCCUCUGGCC 3'
IL4Rα #14(AS) : 5' GGCCAGAGGACUGUCUUGCUG 3'
IL4Rα #15(S) : 5' GACAGUCCUCUGGCCA 3'
IL4Rα #15(AS) : 5' UGGCCAGAGGACUGUCUUGCUG 3'
IL4Rα #16(S) : 5' ACAGUCCUCUGGCCAG 3'
IL4Rα #16(AS) : 5' CUGGCCAGAGGACUGUCUUGC 3'
IL4Rα #17(S) : 5' CAGUCCUCUGGCCAGA 3'
IL4Rα #17(AS) : 5' UCUGGCCAGAGGACUGUCUUG 3'
IL4Rα #18(S) : 5' AGUCCUCUGGCCAGAG 3'
IL4Rα #18(AS) : 5' CUCUGGCCAGAGGACUGUCUU 3'
IL4Rα #19(S) : 5' GUCCUCUGGCCAGAGA 3'
IL4Rα #19(AS) : 5' UCUCUGGCCAGAGGACUGUCU 3'
IL4Rα #20(S) : 5' CUCCAGCAUGGGGCGAG 3'
IL4Rα #20(AS) : 5' CUGCCCCAUGCUGGAGGACAU 3'
IL4Rα #21(S) : 5' GGCUAUCAGGAGUUUG 3'
IL4Rα #21(AS) : 5' CAAACUCCUGAUAGCCACUGG 3'
IL4Rα #22(S) : 5' GCUAUCAGGAGUUUGU 3'
IL4Rα #22(AS) : 5' ACAAACUCCUGAUAGCCACUG 3'
IL4Rα #23(S) : 5' CUUCUCAAGCCUGCUU 3'
IL4Rα #23(AS) : 5' AAGCAGGCUUGAGAAGGCCUU 3'
IL4Rα #24(S) : 5' AAUGGGGUGGCUUUGC 3'
IL4Rα #24(AS) : 5' GCAAAGCCACCCAUUGGGAG 3'
IL4Rα #25(S) : 5' AUGGGGUGGCUUUGCUG 3'
IL4Rα #25(AS) : 5' AGCAAAGCCACCCAUUGGGA 3'
IL4Rα #26(S) : 5' CGUCUCCGACUACAUG 3'
IL4Rα #26(AS) : 5' CAUGUAGUCGGAGACGCAGGU 3'
IL4Rα #27(S) : 5' GACAGUUCACACCAAU 3'
IL4Rα #27(AS) : 5' AUUGGUGUGAACUGUCAGGUU 3'
IL4Rα #28(S) : 5' ACAGUUCACACCAAUG 3'

[0079]

IL4Rα #28(AS) : 5' CAUUGGUGUGAACUGUCAGGU 3'
IL4Rα #29(S) : 5' CAGUUCACACCAAUGU 3'
IL4Rα #29(AS) : 5' ACAUUGGUGUGAACUGUCAGG 3'
IL4Rα #30(S) : 5' AGUUCACACCAAUGUC 3'
IL4Rα #30(AS) : 5' GACAUUGGUGUGAACUGUCAG 3'
IL4Rα #31(S) : 5' CUGGAGUGAGUGGAGC 3'
IL4Rα #31(AS) : 5' GCUCCACUCACUCCAGGUGGU 3'
IL4Rα #32(S) : 5' CAGCAUCACCAAGAUU 3'
IL4Rα #32(AS) : 5' AAUCUUGGUGAUGCUGACAUA 3'
IL4Rα #33(S) : 5' AGCAUCACCAAGAUUA 3'
IL4Rα #33(AS) : 5' UAAUCUUGGUGAUGCUGACAU 3'
IL4Rα #34(S) : 5' GCAUCACCAAGAUUA 3'
IL4Rα #34(AS) : 5' UUAUUCUUGGUGAUGCUGACA 3'
IL4Rα #35(S) : 5' UAAGAAAGAAUGGUGG 3'
IL4Rα #35(AS) : 5' CCACCAUUCUUUCUUAUUCU 3'
IL4Rα #36(S) : 5' AAGAAAGAAUGGUGGG 3'
IL4Rα #36(AS) : 5' CCCACCAUUCUUUCUUAUUCU 3'
IL4Rα #37(S) : 5' AGAAAGAAUGGUGGA 3'
IL4Rα #37(AS) : 5' UCCCACCAUUCUUUCUUAUUC 3'
IL4Rα #38(S) : 5' GAUCCCCAACCCAGCC 3'
IL4Rα #38(AS) : 5' GGCUGGGUUGGGAAUCUGAUC 3'
IL4Rα #39(S) : 5' AGCAAGACAGUCCUCU 3'
IL4Rα #39(AS) : 5' AGAGGACUGUCUUGCUGAUCU 3'
IL4Rα #40(S) : 5' GCAAGACAGUCCUCUG 3'
IL4Rα #40(AS) : 5' CAGAGGACUGUCUUGCUGAUC 3'
IL4Rα #41(S) : 5' CAAGACAGUCCUCUGG 3'
IL4Rα #41(AS) : 5' CCAGAGGACUGUCUUGCUGAU 3'
IL4Rα #42(S) : 5' GUUGUUUGAGGCCCG 3'
IL4Rα #42(AS) : 5' CGGGGCCUCAAACAACUCCAC 3'
IL4Rα #43(S) : 5' AACAGAGAGCCUGUUC 3'
IL4Rα #43(AS) : 5' GAACAGGCUCUCUGUUAGCCG 3'
IL4Rα #44(S) : 5' CUGGGAGCAGAUCCUC 3'
IL4Rα #44(AS) : 5' GAGGAUCUGCUCCAGGUUUC 3'
IL4Rα #45(S) : 5' CUAUCAGGAGUUUGUA 3'
IL4Rα #45(AS) : 5' UACAAACUCCUGAUAGCCACU 3'
IL4Rα #46(S) : 5' GGCUGGUUACAAGGCC 3'
IL4Rα #46(AS) : 5' GGCCUUGUAACCAGCCUCUCC 3'
IL4Rα #47(S) : 5' GCUGGUUACAAGGCCU 3'
IL4Rα #47(AS) : 5' AGGCCUUGUAACCAGCCUCUC 3'
IL4Rα #48(S) : 5' CUGGUUACAAGGCCU 3'

[0080]

IL4Rα #48(AS) : 5' AAGGCCUUGUAACCAGCCUCU 3'
IL4Rα #49(S) : 5' UGGUUACAAGGCCUUC 3'
IL4Rα #49(AS) : 5' GAAGGCCUUGUAACCAGCCUC 3'
IL4Rα #50(S) : 5' GGUUACAAGGCCUUCU 3'
IL4Rα #50(AS) : 5' AGAAGGCCUUGUAACCAGCCU 3'
IL4Rα #51(S) : 5' GUUACAAGGCCUUCUC 3'
IL4Rα #51(AS) : 5' GAGAAGGCCUUGUAACCAGCC 3'
IL4Rα #52(S) : 5' UUACAAGGCCUUCUCA 3'
IL4Rα #52(AS) : 5' UGAGAAGGCCUUGUAACCAGC 3'
IL4Rα #53(S) : 5' GUGCGGCCACCUGAAA 3'
IL4Rα #53(AS) : 5' UUCAGGUGGCCGCACAGGUG 3'
IL4Rα #54(S) : 5' GCUGUGGCUGCUGCUG 3'
IL4Rα #54(AS) : 5' CAGCAGCAGCCACAGCAAGGA 3'
IL4Rα #55(S) : 5' AGCCGAGCCUAGAAAC 3'
IL4Rα #55(AS) : 5' GUUUCUAGGCUCGGCUUCUAG 3'
IL4Rα #56(S) : 5' GGGAACAUGAAGGUCU 3'
IL4Rα #56(AS) : 5' AGACCUUCAUGUCCAGAGC 3'
IL4Rα #57(S) : 5' CUUGCAGGAGCCCACC 3'
IL4Rα #57(AS) : 5' GGUGGGCUCCUGCAAGACCU 3'
IL4Rα #58(S) : 5' UUGCAGGAGCCCACCU 3'
IL4Rα #58(AS) : 5' AGGUGGGCUCCUGCAAGACCU 3'
IL4Rα #59(S) : 5' AGUUCACACCAAUGUC 3'
IL4Rα #59(AS) : 5' GACAUUGGUGUGAACUGUCAG 3'
IL4Rα #60(S) : 5' UUUCAGAAUCUAUAAC 3'
IL4Rα #60(AS) : 5' GUUAUAGAUUCUGAAAUCUGC 3'
IL4Rα #61(S) : 5' UAUAACGUGACCUACC 3'
IL4Rα #61(AS) : 5' GGUAGGUCACGUUAUAGAUUC 3'
IL4Rα #62(S) : 5' CACCUGGAGUGAGUGG 3'
IL4Rα #62(AS) : 5' CCACUCACUCCAGGUGGUGUU 3'
IL4Rα #63(S) : 5' ACCUGGAGUGAGUGGA 3'
IL4Rα #63(AS) : 5' UCCACUCACUCCAGGUGGUGU 3'
IL4Rα #64(S) : 5' UGUGCUAUGUCAGCAU 3'
IL4Rα #64(AS) : 5' AUGCUGACAUAGCACAACAGG 3'
IL4Rα #65(S) : 5' GUCAGCAUCACCAAGA 3'
IL4Rα #65(AS) : 5' UCUUGGUGAUGCUGACAUAGC 3'
IL4Rα #66(S) : 5' UCAGCAUCACCAAGAU 3'
IL4Rα #66(AS) : 5' AUCUUGGUGAUGCUGACAUAG 3'
IL4Rα #67(S) : 5' UGGUGGGAUCAGAUUC 3'
IL4Rα #67(AS) : 5' GAAUCUGAUCCCACCAUUCU 3'
IL4Rα #68(S) : 5' GGUGGGAUCAGAUUCC 3'

[0081]

IL4Rα #68(AS) : 5' GGAAUCUGAUCCCACCAUUCU 3'
IL4Rα #69(S) : 5' GUGCCCACACUGGAAG 3'
IL4Rα #69(AS) : 5' CUUCCAGUGUGGGCACUUGGC 3'
IL4Rα #70(S) : 5' CUGGAAGAAUUGUCUU 3'
IL4Rα #70(AS) : 5' AAGACAAUUCUCCAGUGUGG 3'
IL4Rα #71(S) : 5' GUCCUCCAGCAUGGGG 3'
IL4Rα #71(AS) : 5' CCCCAUGCUGGAGGACAUUUC 3'
IL4Rα #72(S) : 5' AGUGGCUAUCAGGAGU 3'
IL4Rα #72(AS) : 5' ACUCCUGAUAGCCACUGGUGG 3'
IL4Rα #73(S) : 5' GUGGCUAUCAGGAGUU 3'
IL4Rα #73(AS) : 5' AACUCCUGAUAGCCACUGGUG 3'

[0082]

[0083]

표 1에 열거된 asiRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95℃에서 5 분 동안 및 37℃에서 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 돌베코 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 asiRNA로 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(TOYOBO)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 asiRNA 각각에 의한 IL4R  $\alpha$  억제의 수준을 도 1에 도시하였다. 후속 연구에서의 사용을 위해, 15 개의 asiRNA 서열, #5, #6, #20, #32, #38, #40, #41, #44, #48, #56, #58, #59, #64, #67 및 #72를 선택하였다.

[0086] 실시예 2: IL4R  $\alpha$ -표적화 asiRNA를 사용한 IL4R  $\alpha$  mRNA 발현의 억제

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

[0088] asiRNA를 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 돌베코 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 asiRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0089] A549 세포에서의 IL4R  $\alpha$  mRNA 수준은 asiRNA 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 asiRNA의 IL4R  $\alpha$  억제 수준이 도 2에 제공된다. 후속 연구에서의 사용을 위해, IL4R  $\alpha$  mRNA의 40-50% 억제를 나타내는 asiRNA #5 및 #6을 선택하였다.

[0091] 실시예 3: IL4R  $\alpha$ -표적화 asiRNA를 사용한 IL4R  $\alpha$  단백질 발현의 억제

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

[0093] asiRNA를 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 돌베코 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 asiRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0094] IL4R  $\alpha$  단백질 수준은 asiRNA 형질감염 24 시간 후에 웨스턴 블롯을 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-콘주게이트된 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. 웨스턴 블롯의 결과를 도 3에 도시하였다.

[0095] 실시예 4: 자가-전달을 위한 asiRNA의 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 블롯에 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*클레스테롤 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #5 21(2,4) (AS)	5' UGUAGUCGGAGACGmCmAG*G*U*G*G 3'
IL4R $\alpha$ cp-asiRNA #6 (s)	5' mGCmGUmCUMCCmGAmCUmAC*mA*U*클레스테롤 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]

[0099] 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] 처리 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처리 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 처리 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 처리 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 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-콘주게이트된 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.

[0105] 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
IL4Rα cp-asiRNA #5 (s)	5' mUGmCGmUCmUCmCGmACmUA*mC*A*콜레스테롤 3'
IL4Rα cp-asiRNA #5 19(2,4) (AS)	5' UGUAGUCGGAGACGmC*mA*G*G*U 3'
IL4Rα cp-asiRNA #5 21(2,4) (AS)	5' UGUAGUCGGAGACGmCmAG*G*U*G*G 3'
IL4Rα cp-asiRNA #6 (s)	5' mGCmGUmCmCCmGAmCmAC*mA*U*콜레스테롤 3'
IL4Rα cp-asiRNA #6 19(2,4) (AS)	5' AUGUAGUCGGAGACGmG*mC*A*G*G 3'
IL4Rα cp-asiRNA #6 21 (2,4) (AS)	5' AUGUAGUCGGAGACGmGmCA*G*G*U*G 3'

[0107]

[0108]

100 mm 세포 배양 접시 내의 10% 소태아혈청(FBS, Gibco) 및 100 단위/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신을 함유한 돌베코 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]

처리 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처리 직전에, A549 세포를 돌베코 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 처리 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 α TaqMan® Probe(Hs00166237\_m1)를 사용하여 IL4R α 의 증폭을 검출하였다. 18S TaqMan® Probe(Hs03928985\_g1)를 사용하여 내부 대조군으로서 18S를 증폭시켰다.

[0112]

IL4R α 단백질 수준은 cp-asiRNA 처리 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 세포 총 단백질 추출물 중 15 µg을 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 α 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-콘주게이트된 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 α 및 GAPDH 밴드를 영상화하였다.

[0113]

도 6 및 도 7에 나타난 바에 있어서, 상이한 안티센스 가닥 길이(21 또는 19 뉴클레오타이드)를 갖는 cp-asiRNA는 유사한 mRNA 수준의 IL4R α 억제를 나타내었다.

[0114]

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 asiRNA 에 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' AUAACUGGCUGCAAAAUGCAG 3'
TRPA1#8(S) : 5' UUUGCAGCCAGUUAUG 3'
TRPA1#8(AS) : 5' CAUAACUGGCUGCAAAAUGCA 3'
TRPA1#9(S) : 5' UUGCAGCCAGUUAUGG 3'
TRPA1#9(AS) : 5' CCAUAACUGGCUGCAAAAUGC 3'
TRPA1#10(S) : 5' UGCAGCCAGUUAUGGG 3'
TRPA1#10(AS) : 5' CCCAUAACUGGCUGCAAAAUG 3'
TRPA1#11(S) : 5' GCAGCCAGUUAUGGGC 3'
TRPA1#11(AS) : 5' GCCCAUAACUGGCUGCAAAAU 3'
TRPA1#12(S) : 5' CAGCCAGUUAUGGGCG 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' AAGACAUAGUGAUACGAGGC 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' GCCAUUGUGGUCACUGAGAAA 3'
TRPA1#18(S) : 5' AGUGACCACAAUGGCU 3'
TRPA1#18(AS) : 5' AGCCAUUGUGGUCACUGAGAA 3'
TRPA1#19(S) : 5' GUGACCACAAUGGCUG 3'

[0117]

TRPA1#19(AS) : 5' CAGCCAUUGUGGUCACUGAGA 3'
TRPA1#20(S) : 5' UGACCACAAUGGCUGG 3'
TRPA1#20(AS) : 5' CCAGCCAUUGUGGUCACUGAG 3'
TRPA1#21(S) : 5' GACCACAAUGGCUGGA 3'
TRPA1#21(AS) : 5' UCCAGCCAUUGUGGUCACUGA 3'
TRPA1#22(S) : 5' ACCACAAUGGCUGGAC 3'
TRPA1#22(AS) : 5' GUCCAGCCAUUGUGGUCACUG 3'
TRPA1#23(S) : 5' CACUCAGACCAUGAAG 3'
TRPA1#23(AS) : 5' CUUCAUGGUCUGAGUGUACCC 3'
TRPA1#24(S) : 5' ACUCAGACCAUGAAGG 3'
TRPA1#24(AS) : 5' CCUUCAUGGUCUGAGUGUACC 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'

[0118]

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' AAGGUCAUUCUUGAUA 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' UUAGUAUCAAGAAUGACCUUC 3'
TRPA1#41(S) : 5' CAGAAGACAAGUCCUG 3'
TRPA1#41(AS) : 5' CAGGACUUGUCUUCUGUGGAA 3'
TRPA1#42(S) : 5' UUUCCAACAGAAAAGG 3'
TRPA1#42(AS) : 5' CCUUUUCUGUUGGAAAAUUUG 3'
TRPA1#43(S) : 5' GGCAAUGUGGAGCAAU 3'
TRPA1#43(AS) : 5' AUUGCUCACAUUGCCACUGC 3'
TRPA1#44(S) : 5' GCAGGUGGAACUUCAU 3'

[0119]

TRPA1#44(AS) : 5' AUGAAGUUCCACCUGCAUAGC 3'
TRPA1#45(S) : 5' CAGGUGGAACUUCAUA 3'
TRPA1#45(AS) : 5' UAUGAAGUUCCACCUGCAUAG 3'
TRPA1#46(S) : 5' AGGUGGAACUUCAUAC 3'
TRPA1#46(AS) : 5' GUAUGAAGUUCCACCUGCAUA 3'
TRPA1#47(S) : 5' GGUGGAACUUCAUACC 3'
TRPA1#47(AS) : 5' GGUAUGAAGUUCCACCUGCAU 3'
TRPA1#48(S) : 5' GUGGAACUUCAUACCA 3'
TRPA1#48(AS) : 5' UGGUAUGAAGUUCCACCUGCA 3'
TRPA1#49(S) : 5' UGAUUAUGGAAAUACC 3'
TRPA1#49(AS) : 5' GGUAUUUCCAUAUAUCAUCAU 3'
TRPA1#50(S) : 5' AAUACCCCUCUGCAUU 3'
TRPA1#50(AS) : 5' AAUGCAGAGGGGUUUUCCA 3'
TRPA1#51(S) : 5' UACCCCUCUGCAUUGU 3'
TRPA1#51(AS) : 5' ACAAUGCAGAGGGGUUUUCC 3'
TRPA1#52(S) : 5' ACCCCUCUGCAUUGUG 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' UAUAAGUGGAGAGCGUCCUUC 3'
TRPA1#55(S) : 5' CCACUUAUAUUAGCAA 3'
TRPA1#55(AS) : 5' UUGCUAUAUAAGUGGAGAGC 3'
TRPA1#56(S) : 5' GUGCCCAAGUAGACAU 3'
TRPA1#56(AS) : 5' AUGUCUACUUGGGCACCUUA 3'

[0120]

TRPA1#57(S) : 5' UGCCCCAAGUAGACAUA 3'
TRPA1#57(AS) : 5' UAUGUCUACUUGGGCACCUIIU 3'
TRPA1#58(S) : 5' GCCCAAGUAGACAUIAA 3'
TRPA1#58(AS) : 5' UUAUGUCUACUUGGGCACCUI 3'
TRPA1#59(S) : 5' CCCAAGUAGACAUIAAA 3'
TRPA1#59(AS) : 5' UUIAUGUCUACUUGGGCACCUI 3'
TRPA1#60(S) : 5' CAAGUAGACAUIAAAAG 3'
TRPA1#60(AS) : 5' CUUIUAUGUCUACUUGGGCAC 3'
TRPA1#61(S) : 5' AAGUAGACAUIAAAAGA 3'
TRPA1#61(AS) : 5' UCUIUIUAUGUCUACUUGGGCA 3'
TRPA1#62(S) : 5' AGUAGACAUIAAAAGAU 3'
TRPA1#62(AS) : 5' AUCUIUIUAUGUCUACUUGGGC 3'
TRPA1#63(S) : 5' AUUIAUGCAGAUGCCAA 3'
TRPA1#63(AS) : 5' UUGCAUCUGCAUIAAAUIUCAGG 3'
TRPA1#64(S) : 5' UAUGGGCGUAUCAAUAA 3'
TRPA1#64(AS) : 5' UAUUGAUACGCCCCAUACUGG 3'
TRPA1#65(S) : 5' AUGGGCGUAUCAAUAC 3'
TRPA1#65(AS) : 5' GUAUUGAUACGCCCCAUACUG 3'
TRPA1#66(S) : 5' CGAGGCUUCUGAAUGA 3'
TRPA1#66(AS) : 5' UCAUUCAGAAGCCUCGUAUCA 3'
TRPA1#67(S) : 5' GAGGCUUCUGAAUGAA 3'
TRPA1#67(AS) : 5' UUCAUUCAGAAGCCUCGUAUCA 3'
TRPA1#68(S) : 5' AGGCUUCUGAAUGAAG 3'
TRPA1#68(AS) : 5' CUUCAUUCAGAAGCCUCGUAU 3'
TRPA1#69(S) : 5' UCUCAGUGACCACAAU 3'

[0121]

TRPA1#69(AS) : 5' AUUGUGGUCACUGAGAAACAA 3'
TRPA1#70(S) : 5' CUCAGUGACCACAAUG 3'
TRPA1#70(AS) : 5' CAUUGUGGUCACUGAGAAACA 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' AUAUUUGGGUAUUGCA 3'
TRPA1#75(AS) : 5' UGCAAUACCCAAAUAUACUUG 3'
TRPA1#76(S) : 5' GGGUAUUGCAAAGAAG 3'
TRPA1#76(AS) : 5' CUUCUUUGCAAUACCCAAAUA 3'
TRPA1#77(S) : 5' UUUUCCAACAGAAAAG 3'
TRPA1#77(AS) : 5' CUUUUCUGUUGGAAAAUUUGC 3'
TRPA1#78(S) : 5' GCAAUGUGGAGCAAUU 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'

[0122]

TRPA1#82(S) : 5' CUAGGAGAUAUCAAUU 3'
TRPA1#82(AS) : 5' AAUUGAUAUCCUAGCAUCA 3'
TRPA1#83(S) : 5' UAGGAGAUAUCAAUUA 3'
TRPA1#83(AS) : 5' UAAUUGAUAUCCUAGCAUC 3'
TRPA1#84(S) : 5' GGAGAUAUCAAUUAUC 3'
TRPA1#84(AS) : 5' GAUAAUUGAUAUCCUAGCA 3'
TRPA1#85(S) : 5' GAGAUAUCAAUUAUCG 3'
TRPA1#85(AS) : 5' CGAUAAUUGAUAUCCUAGC 3'
TRPA1#86(S) : 5' AGAUAUCAAUUAUCGA 3'
TRPA1#86(AS) : 5' UCGAUAAUUGAUAUCCUAG 3'
TRPA1#87(S) : 5' AUAUUUGUCCCAAUUG 3'
TRPA1#87(AS) : 5' CAAUUGGGACAAAUUUGUGA 3'
TRPA1#88(S) : 5' UAUUUUGUCCCAAUUGU 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' UUUCUGGACCUCAGCAAUGUC 3'
TRPA1#92(S) : 5' AGAGGAUAGCUAUGCA 3'
TRPA1#92(AS) : 5' UGCAUAGCUAUCCUCUCAAU 3'
TRPA1#93(S) : 5' GAGGAUAGCUAUGCAG 3'
TRPA1#93(AS) : 5' CUGCAUAGCUAUCCUCUCAA 3'
TRPA1#94(S) : 5' UAUGCAGGUGGAACUU 3'

[0123]

TRPA1#94(AS) : 5' AAGUCCACCUGCAUAGCUAU 3'
TRPA1#95(S) : 5' AUGCAGGUGGAACUUC 3'
TRPA1#95(AS) : 5' GAAGUCCACCUGCAUAGCUA 3'
TRPA1#96(S) : 5' UGCAGGUGGAACUUCA 3'
TRPA1#96(AS) : 5' UGAAGUCCACCUGCAUAGCU 3'
TRPA1#97(S) : 5' AACAGCAUGAGCUCAU 3'
TRPA1#97(AS) : 5' AUGAGCUCAUGCUGUUUUUCC 3'
TRPA1#98(S) : 5' CAGAAGAUGGAGAUA 3'
TRPA1#98(AS) : 5' UGAUCUCCAUCUUCUGAAUGA 3'
TRPA1#99(S) : 5' AGAAGAUGGAGAUAU 3'
TRPA1#99(AS) : 5' AUGAUCUCCAUCUUCUGAAUG 3'
TRPA1#100(S) : 5' GAAGAUGGAGAUAUC 3'
TRPA1#100(AS) : 5' GAUGAUCUCCAUCUUCUGAAU 3'
TRPA1#101(S) : 5' AAGAUGGAGAUAUCU 3'
TRPA1#101(AS) : 5' AGAUGAUCUCCAUCUUCUGAA 3'
TRPA1#102(S) : 5' GAUGGAGAUAUCUCU 3'
TRPA1#102(AS) : 5' AGAGAUGAUCUCCAUCUUCUG 3'

[0124]

[0125]

표 4에 열거된 asiRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95℃에서 5 분 동안 및 37℃에서 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 돌베코 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 asiRNA로 A549 세포를 형질 감염시켰다.

[0126]

형질감염된 세포에서의 TRPA1 mRNA 수준은 형질감염 24 시간 후에 qRT-PCR을 사용하여 측정하였다. 구체적으로, qPCR용 SuperPrep Cell Lysis & RT 키트(TOYOBO)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 총 RNA를 추출하고, cDNA를 합성하였다. THUNDERBIRD® Probe qPCR Mix(TOYOBO)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 asiRNA 각각에 의한 TRPA1 억제 수준이 도 9에 제공된다. 후속 연구에서의 사용을 위해, 상기 asiRNA 서열 중 14 개 asiRNA 서열, asiRNA(#32), asiRNA(#34), asiRNA(#35), asiRNA(#38), asiRNA(#40), asiRNA(#41), asiRNA(#50), asiRNA(#64), asiRNA(#66), asiRNA(#69), asiRNA(#71), asiRNA(#72), asiRNA(#78) 및 asiRNA(#81)를 선택하였다.

[0128]

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

[0129]

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

[0130]

asiRNA를 어닐링 완충액(Bioneer Inc. Korea) 중 95℃에서 5 분 동안 및 37℃에서 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 돌베코 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 asiRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[0131] asiRNA 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] asiRNA 형질감염 48 시간 후에, TRPA1 단백질 수준을 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- $\beta$ -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 밴드를 영상화하였다.

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

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

[0135] 실시예 8: 자가-전달을 위한 asiRNA의 화학적 변형

[0136] asiRNA에 화학적 변형을 적용하고, 변형된 asiRNA의 세포 전달을 다른 전달 시약의 부재 하에서 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.

[0137] A549 세포에서의 TRPA1 mRNA 및 단백질 억제에 대하여 잠재적 cp-asiRNA(표 5)를 스크리닝하였다. 각각의 잠재적 cp-asiRNA를 전달 시약 없이 1  $\mu$ M 및 3  $\mu$ M의 A549 세포와 함께 항온처리하였으며, TRPA1 발현 수준을 qRT-PCR 및 웨스턴 블롯에 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*클레스테롤 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*클레스테롤 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 µg/mL 스트렙토마이신을 함유한 돌베코 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 돌베코 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 블롯을 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 µg을 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-β-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 β-액틴 밴드를 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' mACmACmUCmAGmACmCmUG*mA*A*클레스테롤 3'
TRPA1 cp-asiRNA #71_PS4 (s)	5' mACmACmUCmAGmACmCmU*G*mA*A*클레스테롤 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*클레스테롤 3'
TRPA1 cp-asiRNA #81_PS4 (s)	5' mUUmGGmACmUCmAGmCUmU*U*mU*A*클레스테롤 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' UAAAAGCUGAGUCCmAmAmA*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 전기영동에 의해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.

[0150] 처리 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처리 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] 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.

[0152] 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 단백질을 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-콘주게이트된 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 밴드를 영상화하였다.

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

[0154] 실시예 10: TRPA1-특이적 cp-asiRNA를 사용한 TRPA1 단백질 발현의 억제

[0155] 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 돌베코 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] 처리 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처리 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-콘주게이트된 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 밴드를 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 억제제를 나타내었다.

[0161] 실시예 11: F2RL1-표적화 비대칭 짧은-듀플렉스 소간섭 RNA에 대한 스크리닝

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

표 7

표 7: 예시적 F2RL1-표적화 asiRNA 에 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'CAUACAAAGGGAUGGUGACCA 3'
F2RL1#10(S) : 5'CCAUCCCUUUGUAUGU 3'
F2RL1#10(AS) : 5'ACAUACAAAGGGAUGGUGACC 3'
F2RL1#11(S) : 5'CAUCCCUUUGUAUGUC 3'
F2RL1#11(AS) : 5'GACAUACAAAGGGAUGGUGAC 3'
F2RL1#12(S) : 5'ACAAAGGGAUGGUGAC 3'
F2RL1#12(AS) : 5'GUCACCAUCCCUUUGUAUGUC 3'
F2RL1#13(S) : 5'UCAAUUACUCCUCU 3'
F2RL1#13(AS) : 5'AGAGGAAGUAAUUGAACAUGU 3'
F2RL1#14(S) : 5'UCAAUUACUCCUCUC 3'
F2RL1#14(AS) : 5'GAGAGGAAGUAAUUGAACAUG 3'
F2RL1#15(S) : 5'CUUUGUCUAAUACUUU 3'
F2RL1#15(AS) : 5'AAAGUAAUAGACAAAGGGGUC 3'
F2RL1#16(S) : 5'UUUGUCUAAUACUUUG 3'
F2RL1#16(AS) : 5'CAAAGUAAUAGACAAAGGGGU 3'
F2RL1#17(S) : 5'UUGUCUAAUACUUUGU 3'
F2RL1#17(AS) : 5'ACAAAGUAAUAGACAAAGGGG 3'
F2RL1#18(S) : 5'AUGGCCAAUCUGGCCU 3'
F2RL1#18(AS) : 5'AGGCCAGAUUGGCCAUGUAAA 3'
F2RL1#19(S) : 5'UUGGCUGACCUCCUCU 3'
F2RL1#19(AS) : 5'AGAGGAGGUCAGCCAAGGCCA 3'
F2RL1#20(S) : 5'GGCUGACCUCCUCUCU 3'
F2RL1#20(AS) : 5'AGAGAGGAGGUCAGCCAAGGC 3'
F2RL1#21(S) : 5'GCUGACCUCCUCUCUG 3'
F2RL1#21(AS) : 5'CAGAGAGGAGGUCAGCCAAGG 3'
F2RL1#22(S) : 5'CUGACCUCCUCUCUGU 3'
F2RL1#22(AS) : 5'ACAGAGAGGAGGUCAGCCAAG 3'
F2RL1#23(S) : 5'UGACCUCCUCUCUGUC 3'
F2RL1#23(AS) : 5'GACAGAGAGGAGGUCAGCCAA 3'
F2RL1#24(S) : 5'GACCUCCUCUCUGUCA 3'
F2RL1#24(AS) : 5'UGACAGAGAGGAGGUCAGCCA 3'
F2RL1#25(S) : 5'ACCUCCUCUCUGUCAU 3'
F2RL1#25(AS) : 5'AUGACAGAGAGGAGGUCAGCC 3'
F2RL1#26(S) : 5'CCUCCUCUCUGUCAUC 3'
F2RL1#26(AS) : 5'GAUGACAGAGAGGAGGUCAGC 3'
F2RL1#27(S) : 5'CUCCUCUCUGUCAUCU 3'
F2RL1#27(AS) : 5'AGAUGACAGAGAGGAGGUCAG 3'
F2RL1#28(S) : 5'UCCUCUCUGUCAUCUG 3'
F2RL1#28(AS) : 5'CAGAUGACAGAGAGGAGGUCA 3'

[0164]

F2RL1#29(S) : 5'GUCAUCUGGUUCCCCU 3'
F2RL1#29(AS) : 5'AGGGGAACCAGAUACAGAGA 3'
F2RL1#30(S) : 5'ACAUGGCAACAACUGG 3'
F2RL1#30(AS) : 5'CCAGUUGUUGCCAUGUAUGUG 3'
F2RL1#31(S) : 5'UAUUGGCUUUUUCUAU 3'
F2RL1#31(AS) : 5'AUAGAAAAAGCCAAUAAGCAC 3'
F2RL1#32(S) : 5'AUUGGCUUUUUCUAUG 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'ACAUGUUGCCAUGAAAAAGC 3'
F2RL1#35(S) : 5'UCUAUGGCAACAUGUA 3'
F2RL1#35(AS) : 5'UACAUGUUGCCAUGAAAAAG 3'
F2RL1#36(S) : 5'CUCUUCAUGACCUGCC 3'
F2RL1#36(AS) : 5'GGCAGGUCAUGAAGAGAAUGG 3'
F2RL1#37(S) : 5'UCUUCAUGACCUGCCU 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'UGCCUCAGUGUGCAGA 3'
F2RL1#42(AS) : 5'UCUGCACACUGAGGCAGGUCA 3'
F2RL1#43(S) : 5'GCCUCAGUGUGCAGAG 3'
F2RL1#43(AS) : 5'CUCUGCACACUGAGGCAGGUC 3'
F2RL1#44(S) : 5'CUCAGUGUGCAGAGGU 3'
F2RL1#44(AS) : 5'ACCUCUGCACACUGAGGCAGG 3'
F2RL1#45(S) : 5'UCAGUGUGCAGAGGUA 3'
F2RL1#45(AS) : 5'UACCUCUGCACACUGAGGCAG 3'
F2RL1#46(S) : 5'CAUCGUGAACCCCAUG 3'
F2RL1#46(AS) : 5'CAUGGGGUUCACGAUGACCCA 3'
F2RL1#47(S) : 5'AUCGUGAACCCCAUGG 3'
F2RL1#47(AS) : 5'CCAUGGGGUUCACGAUGACCC 3'
F2RL1#48(S) : 5'UCGUGAACCCCAUGGG 3'

[0165]

F2RL1#48(AS) : 5'CCCAUGGGGUUCACGAUGACC 3'
F2RL1#49(S) : 5'CAGGAAGAAGGCAAAC 3'
F2RL1#49(AS) : 5'GUUUGCCUUCUCCUGGAGUG 3'
F2RL1#50(S) : 5'AGGAAGAAGGCAAACA 3'
F2RL1#50(AS) : 5'UGUUUGCCUUCUCCUGGAGU 3'
F2RL1#51(S) : 5'GGAAGAAGGCAAACAU 3'
F2RL1#51(AS) : 5'AUGUUUGCCUUCUCCUGGAG 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'UGCUUCACGACAUACAAAGGG 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'GAUGGUCUGCUUCACGACAU 3'
F2RL1#61(S) : 5'GUGAAGCAGACCAUCU 3'
F2RL1#61(AS) : 5'AGAUGGUCUGCUUCACGACAU 3'
F2RL1#62(S) : 5'GGGAGACAUGUUCAAU 3'
F2RL1#62(AS) : 5'AUUGAACAUGUCUCCACCAA 3'
F2RL1#63(S) : 5'GGAGACAUGUUCAAU 3'
F2RL1#63(AS) : 5'AAUUGAACAUGUCUCCACCA 3'
F2RL1#64(S) : 5'GAGACAUGUUCAAUUA 3'
F2RL1#64(AS) : 5'UAAUUGAACAUGUCUCCACC 3'
F2RL1#65(S) : 5'AGACAUGUUCAAUAC 3'
F2RL1#65(AS) : 5'GUAAUUGAACAUGUCUCCAC 3'
F2RL1#66(S) : 5'GACAUGUUCAAUACU 3'
F2RL1#66(AS) : 5'AGUAAUUGAACAUGUCUCCCA 3'
F2RL1#67(S) : 5'ACAUGUUCAAUACUU 3'
F2RL1#67(AS) : 5'AAGUAAUUGAACAUGUCUCCC 3'

[0166]

F2RL1#68(S) : 5'CAUGUUCAAUACUUC 3'
F2RL1#68(AS) : 5'GAAGUAAUUGAACAUUCUCC 3'
F2RL1#69(S) : 5'AUGUUCAAUACUUC 3'
F2RL1#69(AS) : 5'GGAAGUAAUUGAACAUUCUC 3'
F2RL1#70(S) : 5'UGUUCAAUACUCCU 3'
F2RL1#70(AS) : 5'AGGAAGUAAUUGAACAUUCU 3'
F2RL1#71(S) : 5'CAAUACUCCUCUCU 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'CCAAUGGCCAGAGAGAGGAAG 3'
F2RL1#76(S) : 5'UGAAAACUCAGAGAAG 3'
F2RL1#76(AS) : 5'CUUCUCUGAGUUUUAUCCA 3'
F2RL1#77(S) : 5'GAAAACUCAGAGAAGA 3'
F2RL1#77(AS) : 5'UCUUCUCUGAGUUUUAUCCA 3'
F2RL1#78(S) : 5'AAAACUCAGAGAAGAA 3'
F2RL1#78(AS) : 5'UUCUUCUCUGAGUUUUAUCC 3'
F2RL1#79(S) : 5'AAACUCAGAGAAGAAA 3'
F2RL1#79(AS) : 5'UUUCUUCUCUGAGUUUUAUC 3'
F2RL1#80(S) : 5'ACUCAGAGAAGAAAAG 3'
F2RL1#80(AS) : 5'CUUUUCUUCUCUGAGUUUUA 3'
F2RL1#81(S) : 5'CUCAGAGAAGAAAAGG 3'
F2RL1#81(AS) : 5'CCUUUUCUUCUCUGAGUUUUC 3'
F2RL1#82(S) : 5'CUGCAUCGACCCCUU 3'
F2RL1#82(AS) : 5'AAAGGGGUCGAUGCAGCUGU 3'
F2RL1#83(S) : 5'UGCAUCGACCCCUUG 3'
F2RL1#83(AS) : 5'CAAAGGGGUCGAUGCAGCUGU 3'
F2RL1#84(S) : 5'GCAUCGACCCCUUGU 3'
F2RL1#84(AS) : 5'ACAAAGGGGUCGAUGCAGCUG 3'
F2RL1#85(S) : 5'CAUCGACCCCUUGUC 3'
F2RL1#85(AS) : 5'GACAAAGGGGUCGAUGCAGCU 3'
F2RL1#86(S) : 5'AUCGACCCCUUGUCU 3'
F2RL1#86(AS) : 5'AGACAAAGGGGUCGAUGCAGC 3'
F2RL1#87(S) : 5'UCGACCCCUUGUCUA 3'

[0167]

F2RL1#87(AS) : 5'UAGACAAAGGGGUCGAUGCAG 3'
F2RL1#88(S) : 5'CGACCCCUUUGUCUAU 3'
F2RL1#88(AS) : 5'AUAGACAAAGGGGUCGAUGCA 3'
F2RL1#89(S) : 5'GACCCCUUUGUCUAU 3'
F2RL1#89(AS) : 5'AAUAGACAAAGGGGUCGAUGC 3'
F2RL1#90(S) : 5'ACCCCUUUGUCUAUUA 3'
F2RL1#90(AS) : 5'UAAUAGACAAAGGGGUCGAUG 3'
F2RL1#91(S) : 5'CCCCUUGUCUAUUAAC 3'
F2RL1#91(AS) : 5'GUAAUAGACAAAGGGGUCGAU 3'
F2RL1#92(S) : 5'CCCUUUGUCUAUUAACU 3'
F2RL1#92(AS) : 5'AGUAAUAGACAAAGGGGUCGA 3'
F2RL1#93(S) : 5'CCUUUGUCUAUUAACUU 3'
F2RL1#93(AS) : 5'AAGUAAUAGACAAAGGGGUCG 3'
F2RL1#94(S) : 5'UGUCUAUUAACUUUGUU 3'
F2RL1#94(AS) : 5'AACAAAGUAAUAGACAAAGGG 3'
F2RL1#95(S) : 5'UGCCGAAGUGUCCGCA 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'CAGUGCGGACACUUCGGCAAA 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]

[0169]

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

[0170]

스크리닝을 위해, 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, 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.

[0171]

형질감염된 세포에서의 F2RL1 mRNA 수준은 형질감염 24 시간 후에 실시간 PCR을 사용하여 측정하였다. 구체적으로, qPCR용 SuperPrep Cell Lysis & RT 키트(TOYOBO)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 총 RNA를 추출하고, cDNA를 합성하였다. THUNDERBIRD® Probe qPCR Mix(TOYOBO)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.

[0172]

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.

[0173]

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

[0174]

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.

[0175]

asiRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95℃에서 5 분 동안 및 37℃에서 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 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 asiRNA로 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 asiRNA의 F2RL1 억제 수준이 도 19에 제공된다. 후속 연구에서의 사용을 위해, 12 개의 asiRNAs; asiF2RL1 #1, #22, #29, #50, #64, #67, #76, #77, #87, #88, #92, 및 #100을 선택하였다.

[0178] 실시예 13: asiRNA의 화학적 변형

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

[0180] A549 세포에서의 F2RL1 mRNA 억제에 대해 32 개의 asiRNA(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' AGGGGAACCAGAUgAmCAGAGA 3'
F2RL1#29-3 : (S) 5' mGUmCAmUCmUGmGUmUCmCCmCU 3'
F2RL1#29-3 : (AS) 5' AGGGGAACCAGAUgAmCmAmGAGA 3'
F2RL1#29-4 : (S) 5' mGUmCAmUCmUGmGUmUCmCCmCU 3'
F2RL1#29-4 : (AS) 5' AGGGGAACCAGAUgAmCmAmGmAmGmA 3'
F2RL1#50-1 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAGmCmAAmCA 3'
F2RL1#50-1 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUCCUGGAGU 3'
F2RL1#50-2 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAGmCmAAmCA 3'
F2RL1#50-2 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUGGAGU 3'
F2RL1#50-3 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAGmCmAAmCA 3'
F2RL1#50-3 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUmGmGAGU 3'
F2RL1#50-4 : (S) 5' mAGmGAmAGmAAGmCmAAmCA 3'
F2RL1#50-4 : (AS) 5' UGUUUGCCUUCUUCmCmUmGmGmAmGmU 3'
F2RL1#57-1 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCmGA 3'
F2RL1#57-1 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAUACAAAG 3'
F2RL1#57-2 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCmGA 3'
F2RL1#57-2 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAmUmACAAAG 3'
F2RL1#57-3 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCmGA 3'
F2RL1#57-3 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAmUmAmCmAAAG 3'
F2RL1#57-4 : (S) 5' mUAmUGmUCmGUmGAmAGmCmGA 3'
F2RL1#57-4 : (AS) 5' UCUGCUUCACGACAmUmAmCmAmAmAmG 3'
F2RL1#64-1 : (S) 5' mGAmGAmCmUGmUUmCmAUmUA 3'
F2RL1#64-1 : (AS) 5' UAAUUGAACAUGUCUCCCACC 3'
F2RL1#64-2 : (S) 5' mGAmGAmCmUGmUUmCmAUmUA 3'
F2RL1#64-2 : (AS) 5' UAAUUGAACAUGUCmUmCCCACC 3'
F2RL1#64-3 : (S) 5' mGAmGAmCmUGmUUmCmAUmUA 3'
F2RL1#64-3 : (AS) 5' UAAUUGAACAUGUCmUmCmCmCACC 3'
F2RL1#64-4 : (S) 5' mGAmGAmCmUGmUUmCmAUmUA 3'
F2RL1#64-4 : (AS) 5' UAAUUGAACAUGUCmUmCmCmCmAmCmC 3'
F2RL1#67-1 : (S) 5' mACmAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'
F2RL1#67-1 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAUGUCUCCC 3'
F2RL1#67-2 : (S) 5' mACmAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'
F2RL1#67-2 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAUmGmUCUCCC 3'
F2RL1#67-3 : (S) 5' mACmAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'

[0181]

F2RL1#67-3 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAAUmGmUmCmUCCC 3'
F2RL1#67-4 : (S) 5' mACmAAUmGUmUCmAAmUUmACmUU 3'
F2RL1#67-4 : (AS) 5' AAGUAAUUGAACAAUmGmUmCmUmCmCmC 3'
F2RL1#76-1 : (S) 5' mUGmAAmAAmCmCmAmGmGmAG 3'
F2RL1#76-1 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUUCAUCCA 3'
F2RL1#76-2 : (S) 5' mUGmAAmAAmCmCmAmGmGmAG 3'
F2RL1#76-2 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUUmCmAUCCA 3'
F2RL1#76-3 : (S) 5' mUGmAAmAAmCmCmAmGmGmAG 3'
F2RL1#76-3 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUUmCmAmUmCCA 3'
F2RL1#76-4 : (S) 5' mUGmAAmAAmCmCmAmGmGmAG 3'
F2RL1#76-4 : (AS) 5' CUUCUCUGAGUUUUmCmAmUmCmCmAmU 3'
F2RL1#77-1 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-1 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUUCAUCCA 3'
F2RL1#77-2 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-2 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUUmUmCAUCCA 3'
F2RL1#77-3 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-3 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUmUmCmAmUCCA 3'
F2RL1#77-4 : (S) 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmAAmGA 3'
F2RL1#77-4 : (AS) 5' UCUUCUCUGAGUUUmUmCmAmUmCmCmA 3'
F2RL1#100-1 : (S) 5' mAAmGUmGUmCCmGCmACmUGmUA 3'
F2RL1#100-1 : (AS) 5' UACAGUGCGGACACUUCGGCA 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]

[0183]

표 8에 열거된 asiRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95℃에서 5 분 동안 및 37℃에서 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 0.3 nM의 asiRNA로 A549 세포를 형질감염시켰다.

[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 희석한 다음, THUNDERBIRD® Probe qPCR Mix(Toyobo)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 asiRNA의 F2RL1 억제 수준이 도 20에 제공된다.

[0186]

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

[0187]

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

[0188]

asiRNA를 1x siRNA 듀플렉스 완충액(Bioneer) 중 95℃에서 5 분 동안 및 37℃에서 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 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 µg/mL 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 돌베코 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 블롯을 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 µg을 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-콘주게이트된 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 블롯 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 µM 및 3 µM의 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' mCmGAmCCmUCmCUmCmC*U*mG*U*클레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(2,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUCmAmGC*C*A*A*G 3'
F2RL1#22-PS4/21(4,4) (S) : 5' mCmGAmCCmUCmCUmCmC*U*mG*U*클레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUCmAmGmC*mC*A*A*G 3'
F2RL1#22-PS4/21(7,4) (S) : 5' mCmGAmCCmUCmCUmCmC*U*mG*U*클레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(7,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUCmAmGmC*mC*mA*mA*mG 3'
F2RL1#50-PS4/21(2,4) (S) : 5' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmA*A*mC*A*클레스테롤 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*클레스테롤 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*클레스테롤 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*클레스테롤 3'
F2RL1#77-PS4/21(2,4) (AS) : 5' UCUUCUCUGAGUUUmUmCA*U*C*C*A 3'
F2RL1#77-PS4/21(4,4) (S) : 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmA*A*mG*A*클레스테롤 3'
F2RL1#77-PS4/21(4,4) (AS) : 5' UCUUCUCUGAGUUUmUmCmA*mU*C*C*A 3'
F2RL1#77-PS4/21(7,4) (S) : 5' mGAmAAmACmUCmAGmAGmA*A*mG*A*클레스테롤 3'
F2RL1#77-PS4/21(7,4) (AS) : 5' UCUUCUCUGAGUUUmUmCmA*mU*mC*mC*mA 3'
F2RL1#92-PS4/21(2,4) (S) : 5' mCCmCUmUUmGUmCUmAUmU*A*mC*U*클레스테롤 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*클레스테롤 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*클레스테롤 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] 처리 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처리 직전에, A549 세포를 돌베코 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 처리 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),  $100 \mu\text{g/mL}$  페니실린/스트렙토마이신을 함유한 돌베코 변형 이글스 배지(Gibco)에서 배양된 A549 세포(ATCC)를 이용하였다.
- [0217] cp-asiRNA를 Opti-MEM 완충액(Gibco) 중  $95^\circ\text{C}$ 에서 5 분 동안 및  $37^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 겔 전기영동을 통해 적절한 가닥 어닐링을 확인하였다.
- [0218] 처리 하루 전에,  $2.5 \times 10^4$  A549 세포를 24-웰 플레이트에 접종하였다. 처리 직전에, A549 세포를 돌베코 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  $4^\circ\text{C}$ 에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘주게이트된 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'-O-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' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmAA*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' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmAA*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' mAGmGAmAGmAAmGGmCAmAA*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' mCmGAmCCmUCmCmUmCU*mG*U* 콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/19(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUCmA*mG*mC*mC*A 3'
F2RL1#22-PS3/21(4,4) (S) : 5' mCmGAmCCmUCmCmUmCU*mG*U* 콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/21(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUCmAmGmC*mC*A*A*G 3'
F2RL1#22-PS4/19(4,4) (S) : 5' mCmGAmCCmUCmCmUmC*U*mG*U* 콜레스테롤 3'
F2RL1#22-PS4/19(4,4) (AS) : 5' ACAGAGAGGAGGUCmA*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 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 돌베코 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 돌베코 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 페니실린/스트렙토마이신을 함유한 돌베코 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 돌베코 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℃에서 밤새 항온처리하였다. 이어, 막을 1x TBST로 10 분 동안 3 회 세척하고, HRP-콘주게이트된 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 블롯 에세이의 결과를 도 27에 도시하였다.

[0238] 실시예 21: 생체내(in vivo) 효능 연구

[0239] NC/Nga 마우스의 등 부분을 면도한 후에, 아토피 피부염을 유도하기 위해 큰다리먼지진드기 신체 추출(Df) 크림 을 표시된 스케줄로 칠하였다. 11, 14 및 18 일차에, Biostir<sup>®</sup> 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 처리된 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 비히클 대조군(1xPBS +Df)에 비해 감소된 스크래칭 시간을 나타내었다. 결과는 도 30에서 막대 그래프(평균 $\pm$ 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 처리된 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 비히클 대조군(1xPBS +Df)에 비해 감소된 TEWL을 나타내었다. 데이터는 평균 $\pm$ 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 처리된 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 비히클 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 비히클 대조군(1xPBS +Df)에 비해 감소된 수준의 표피 두께를 나타내었다. 데이터는 평균 $\pm$ 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 처리된 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 비히클 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 비히클 대조군(1xPBS +Df)에 비해 감소된 수준의 비만 세포 침투 부분을 나타내었다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.M으로 표현된다. 결과는 스튜던트 t-검정 방법에 의해 통계적으로 분석하였다(n=5).

[0243] **참고로 포함**

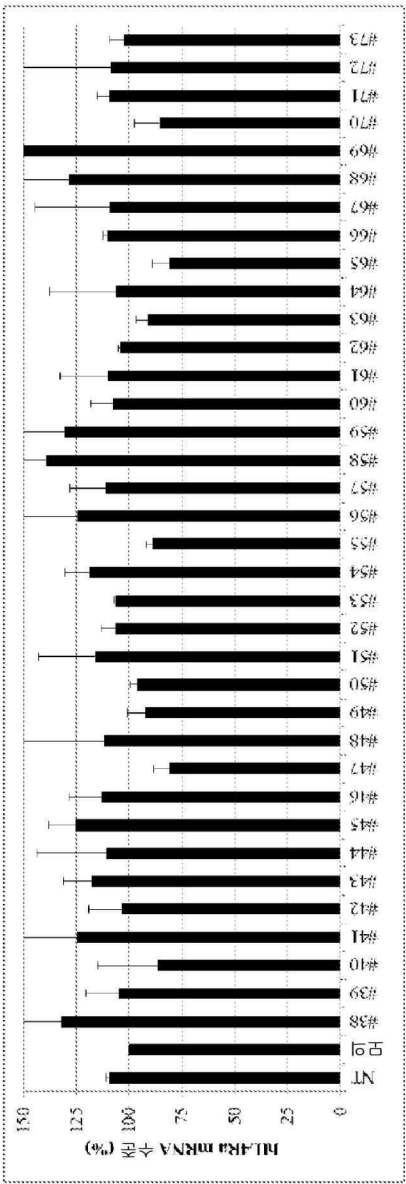
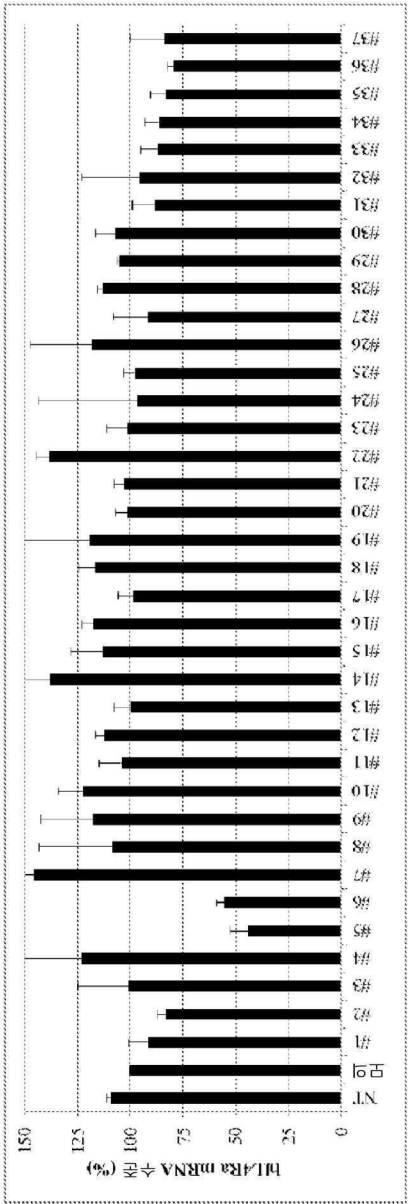
[0244] 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적 및 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 나타내진 것처럼, 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 상충되는 경우, 그 구체적 정의를 포함한 본 출원이 우선할 것이다.

[0245] **균등물**

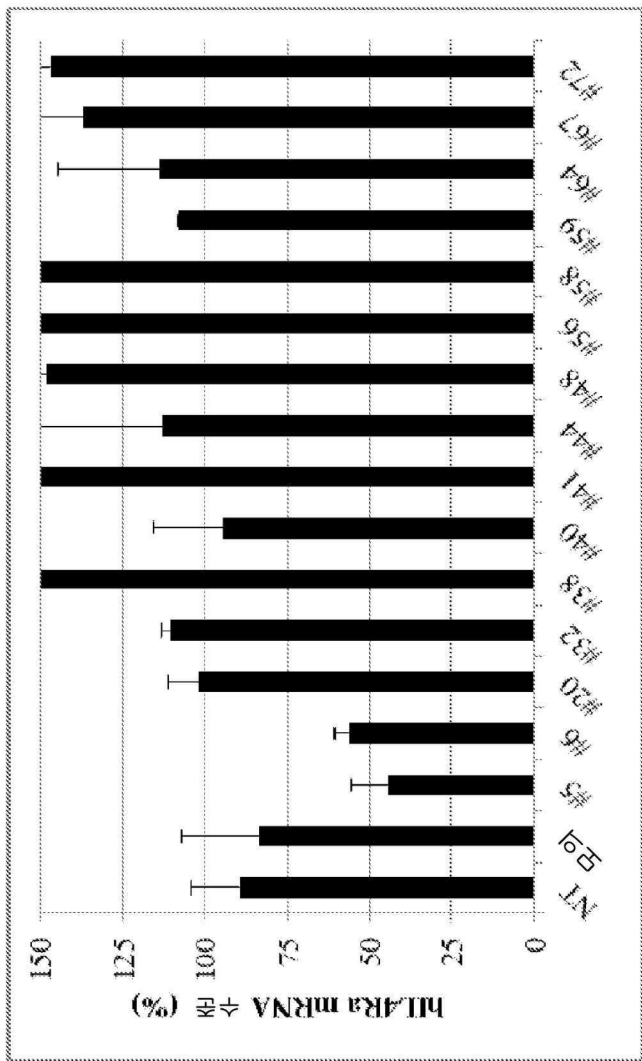
[0246] 당업자는 일상적 실험만을 사용하여 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시양태에 대한 많은 균등물을 인식하거나, 알아낼 수 있을 것이다. 상기 균등물은 다음 청구항에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

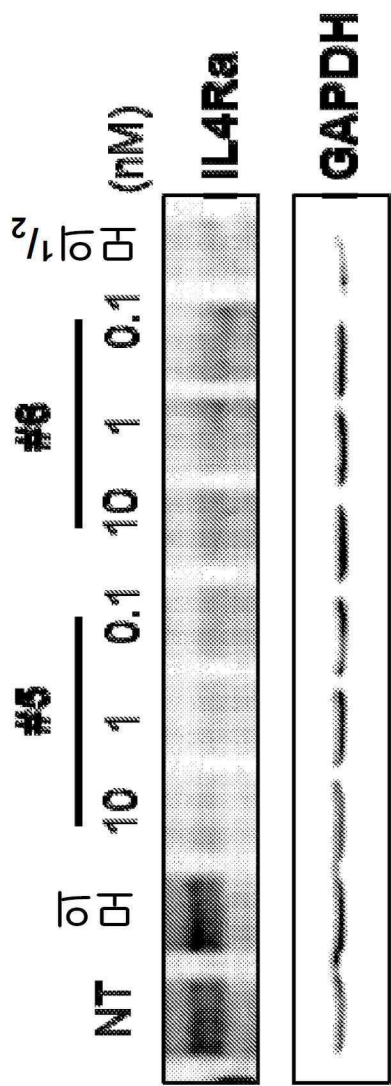
도면1



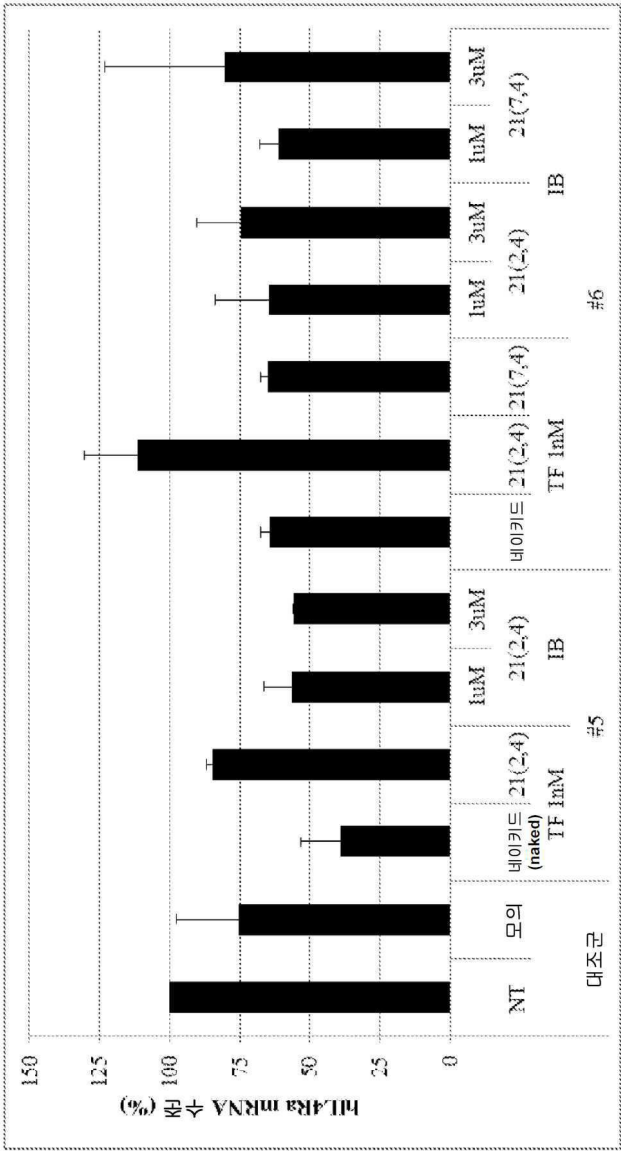
도면2



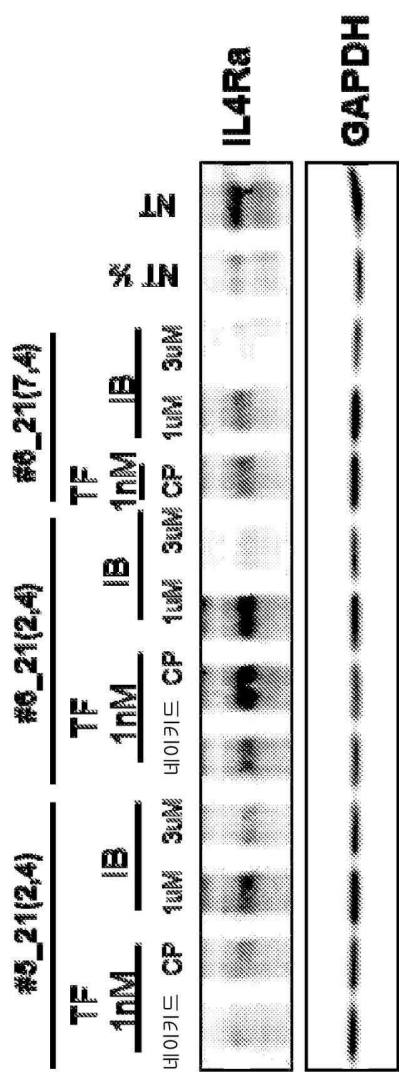
도면3



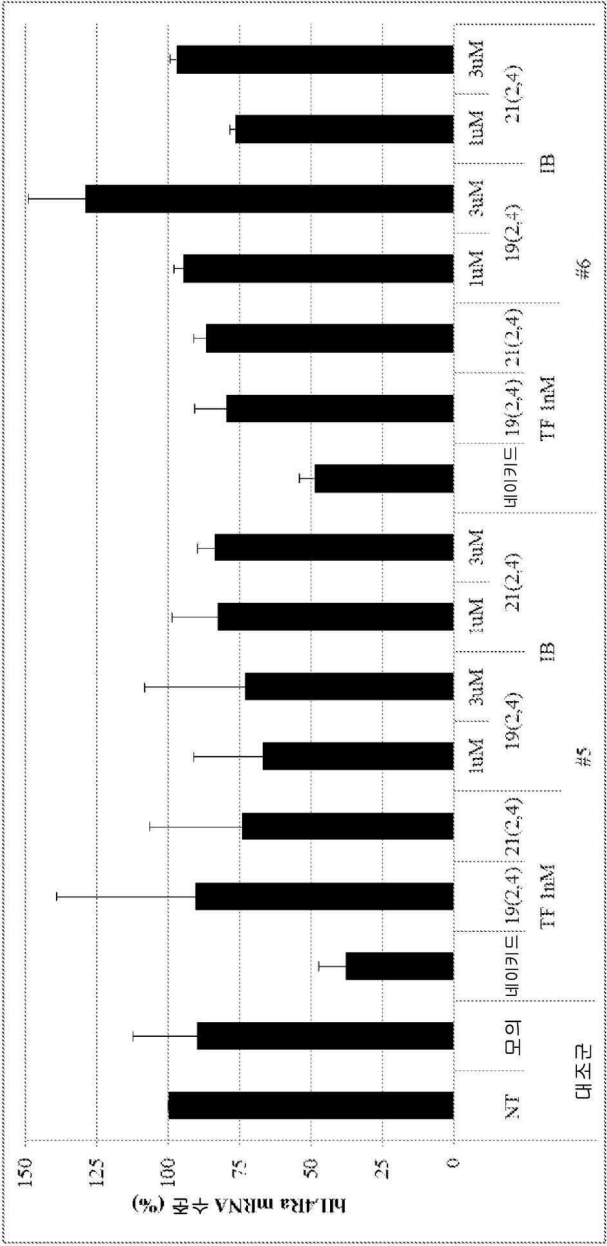
도면4



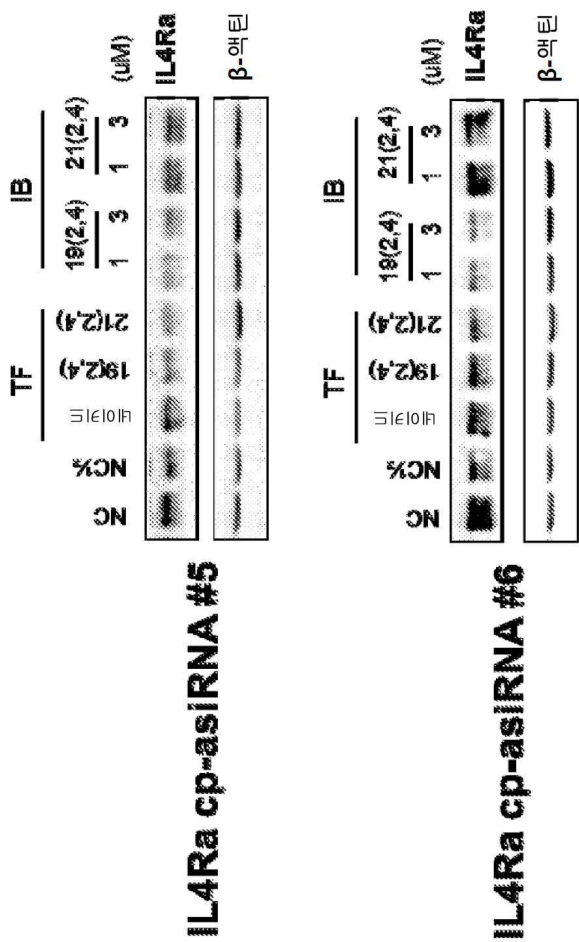
도면5



도면6



도면7



도면8a

인간 IL4Ra mRNA 서열 (NM\_000418.3).

```

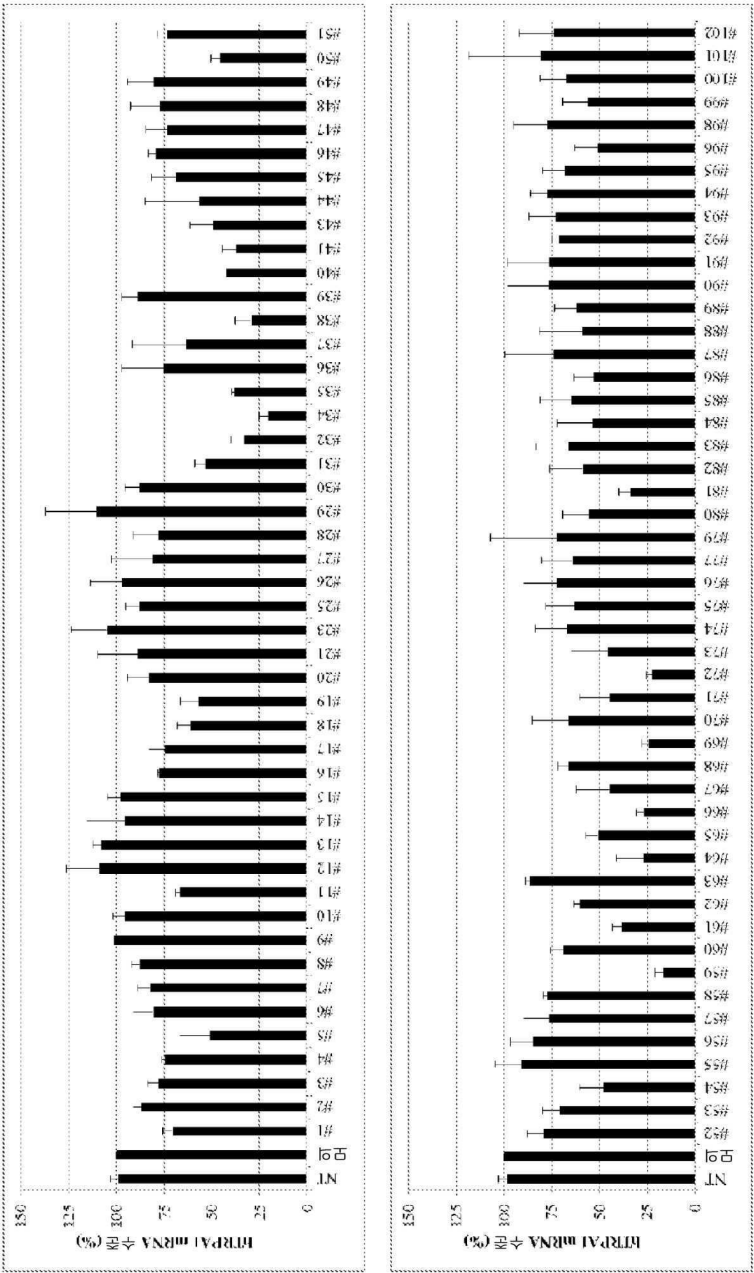
1  gggtctccgc gccagggaaa gccccgcgcg gcgcggggcca gggaagggcc acccaggggt
61  cccccacttc ccgttgggc gcccgacgg cgaatggagc aggggcgcgc agataattaa
121 agatttacac acagctggaa gaaatcatag agaagccggg cgtgggtgct catgcctata
181 atcccagcac ttttgaggc tgaggcgggc agatcacttg agatcaggag ttcgagacca
241 gcctggtgcc ttggcatctc ccaatggggt ggctttgctc tgggctcctg ttccctgtga
301 gctgcctggt cctgctgcag gtggcaagct ctgggaacat gaaggtcttg caggagccca
361 cctgcgtctc cgactacatg agcatctcta ctgcgagtg gaagatgaat ggtcccacca
421 attgcagcac cgagctccgc ctgtgttacc agctggtttt tctgctctcc gaagcccaca
481 cgtgtatccc tgagaacaac ggaggcgcgg ggtgcgtgtg ccacctgctc atggatgacg
541 tggtcagtgc ggataactat acactggacc tgtgggctgg gcagcagctg ctgtggaagg
601 gctccttcaa gccacgcgag catgtgaaac ccaggggccc aggaaacctg acagttcaca
661 ccaatgtctc cgactctg ctgctgacct ggagcaaccc gtatccccct gacaattacc
721 tgtataatca ttcacctat gcagtcaaca ttggagtga aaacgacccg gcagatttca
781 gaatctataa cgtgacctac ctagaacctt cctccgcgt cgcagccagc accctgaagt
841 ctgggtattc ctacaggga cgggtgaggg cctgggctca gtgtataac accacctgga
901 gtgagtggag cccagcacc aagtggcaca actcctacag ggagcccttc gagcagcacc
961 tctgctggg cgtcagcgtt tctgcattg tcactctggc cgtctcctg ttgtgctatg
1021 tcagcatcac caagattaag aaagaatggt gggatcagat tccaaccca gcccgcagcc
1081 gcctcgtggc tataataatc caggatgctc aggggtcaca gtgggagaag cgggtccgag
1141 gccaggaacc agccaagtgc ccactgga agaattgtct taccaagctc ttgccctgtt
1201 ttctggagca caacatgaaa agggatgaag atcctcaca ggctgccaaa gagatgcctt
1261 tccagggtc tgaaaaatca gcatggtgcc cagtggagat cagcaagaca gtcctctggc
1321 cagagagcat cagcgtggtg cgtgtgtgg agttgttga gggcccggtg gagtgtgagg
1381 aggaggagga ggtagaggaa gaaaaaggga gcttctgtgc atgcctgag agcagcaggg
1441 atgacttcca ggagggaagg gagggcattg tggcccggt aacagagagc ctgttcctgg
1501 acctgctcgg agaggagaat gggggctttt gccagcagga catgggggag tcatgccttc
1561 ttccaccttc gggaaagtacg agtgctcaca tggcctggga tgatttcca agtgacgggc
1621 ccaaggaggc acctccctgg ggcaaggagc agccttcca cctggagcca agtcctcctg
1681 ccagcccgac ccagagtcca gacaacctga ctgcacaga gacggccctc gtcacgcag
1741 gcaacctgc ttaccgcagc ttcagcaact ccctgagcca gtcaccgtgt cccagagagc

```

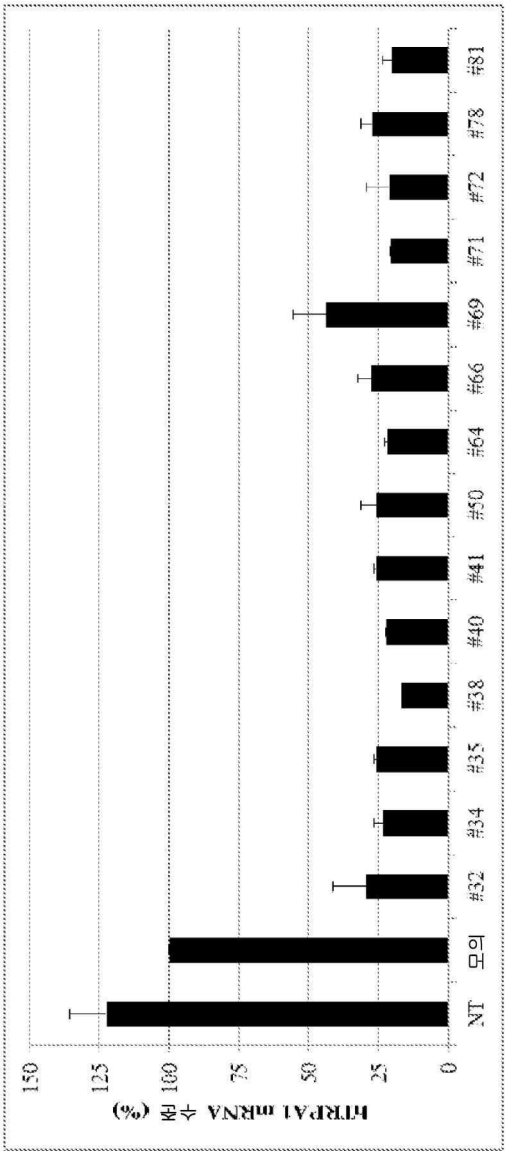
도면8b

1801 tgggtccaga cccactgctg gccagacacc tggaggaagt agaaccgag atgccctgtg  
 1861 tccccagct ctctgagcca accactgtgc cccaacctga gccagaaacc tgggagcaga  
 1921 tctccgccg aaatgtcctc cagcatgggg cagctgcagc ccccgctcg gccccacca  
 1981 gtggctatca ggagtttga catgcggtgg agcaggggtg caccaggcc agtgcggtgg  
 2041 tgggcttggg tccccagga gaggctggtt acaaggcctt ctcaagcctg ctgcccagca  
 2101 gtgctgtgc cccagagaaa tgtgggttg gggctagcag tgggaagag gggataagc  
 2161 cttccaaga cctactctt ggctgccctg gggaccctgc cccagtcctt gtcccctgt  
 2221 tcaccttgg actggacagg gagccacct gcagtccga gagtcacat ctccaagca  
 2281 gctcccaga gcacctgggt ctggagccgg gggaaaagg agaggacatg ccaaagcccc  
 2341 cacttccca ggagcaggcc acagacccc ttgtggacag cctgggcagt ggcatgtct  
 2401 actcagccct tacctgccac ctgtgcggc acctgaaaca gtgtcatggc caggaggatg  
 2461 gtggccagac cctgtcatg gccagtctt gctgtggctg ctgctgtga gacaggctt  
 2521 cgccccac aacccccctg agggccccag acccctctcc aggtggggtt cactggagg  
 2581 ccagtctgtg tccggcctcc ctggcaccct cgggcatctc agagaagagt aaatcctcat  
 2641 catcttcca tctgcccc ggcattgctc agagtcaag ccagacccc aaaatcgtga  
 2701 actttgtctc cgtgggaccc acatacatga gggctctta ggtgcatgct ctctgttgc  
 2761 tgagtctgca gatgaggact agggcttacc catgcctggg aaatgccacc tcttgaagg  
 2821 cagccaggct ggcagattc caaaagactt gaagaacat ggtatgaagg tgattggccc  
 2881 cactgacgtt ggcctaacac tgggctgcag agactggacc ccgccagca ttgggctggg  
 2941 ctgccacat ccatgagag tagagggcac tgggtgcgg tggccacgg caggccctg  
 3001 caggaaaact gaggccttg ggcacctga ctgtgaacg agttgttggc tgctccctc  
 3061 acagctctg cagcagactg tcctgtgt aactgccc aaagcatgtt gccaccaga  
 3121 tcatggcca cgtggaggcc cactgcctc tgtctactg aactagaagc cagcctaga  
 3181 aactaacaca gccatcaagg gaatgactt ggccgcctt ggaaatcat gagaaattga  
 3241 acttcaggga ggggtgtcat tgcctagagg tgctcattca ttaacagag ctctctagg  
 3301 ttgatgctg aggcagaatc ccggctgtca aggggtgttc agttaaggg agcaacagag  
 3361 gacatgaaa attgctatga cttaagcagg gacaatttgc tgccaaacac ccatgccag  
 3421 ctgtatggct gggggctct cgtatgatg gaacccccag aataaatatg ctacgccac  
 3481 ctgtgggccc ggcaatccag acagcaggca taaggacca gttaccctgc atgttgccc  
 3541 agacctcagg tgctaggga ggcgggaacc ttgggtgag taatgctct ctgtgtgtt  
 3601 tagtttcat acctgttacc tgttttct gaggagagt gaacagaagg ggtggagtt  
 3661 tgtataaata aagttctt gtctcttaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa

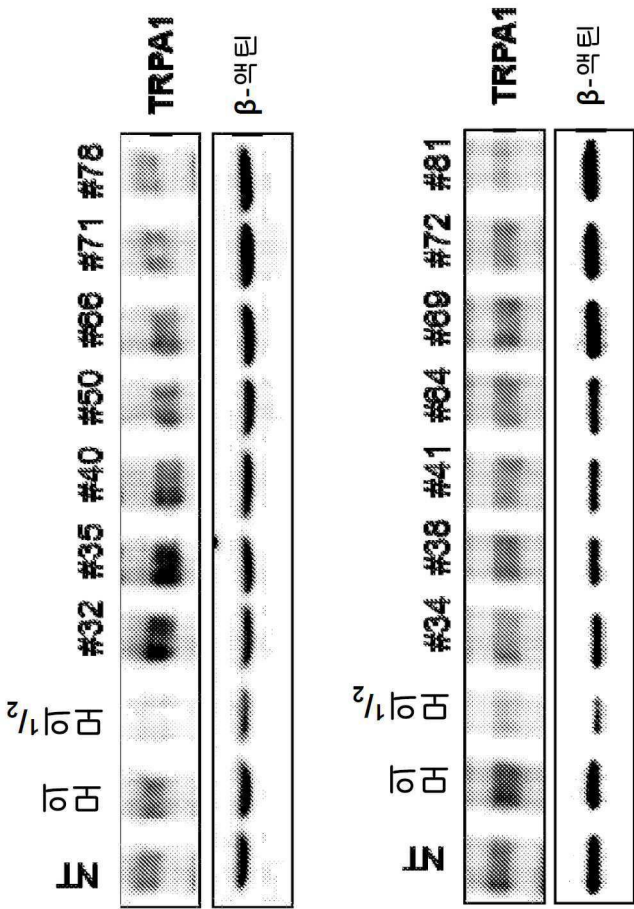
도면9



도면10

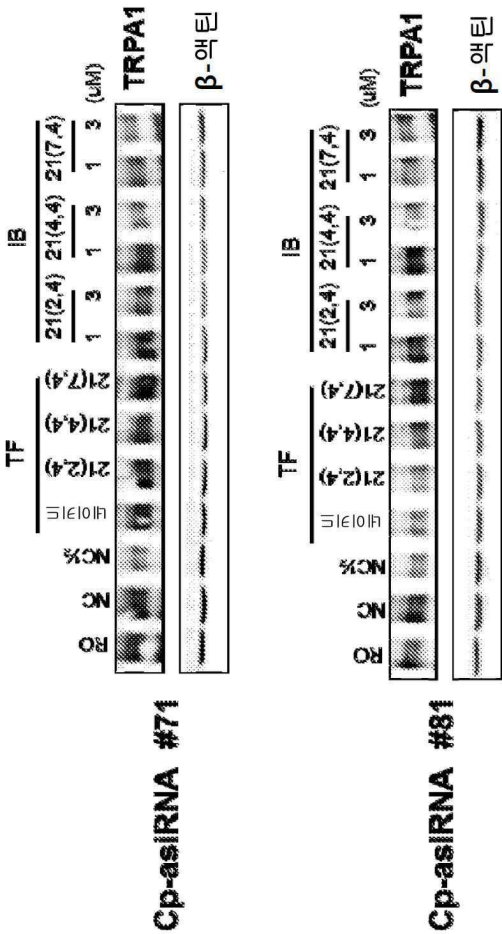


도면11

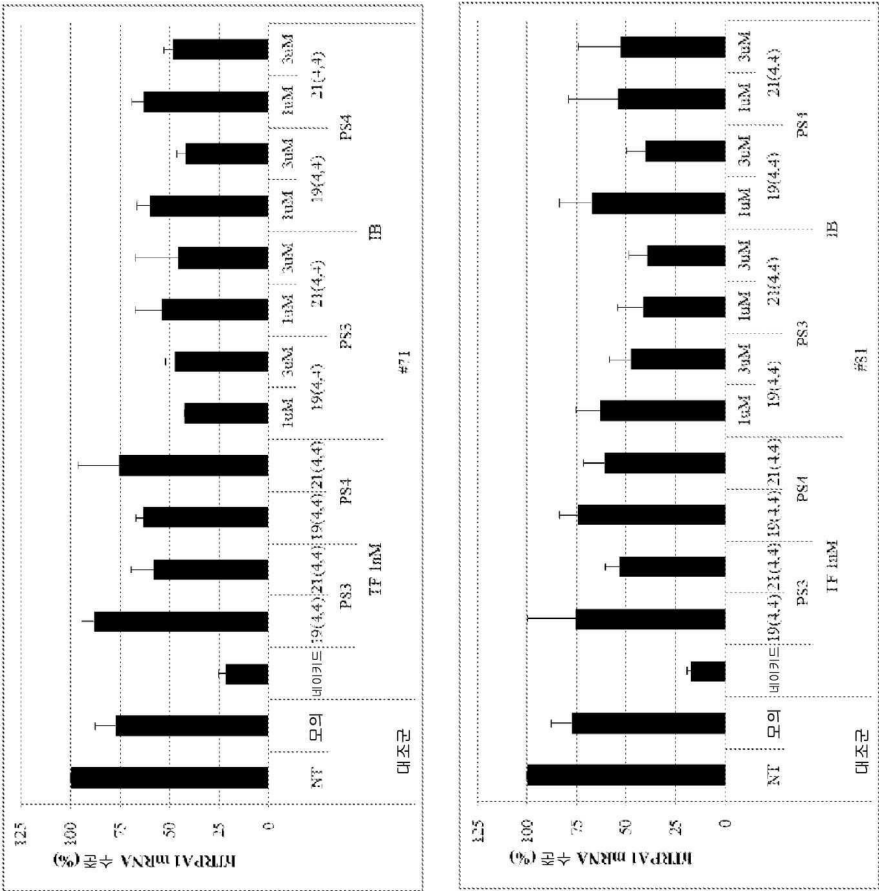




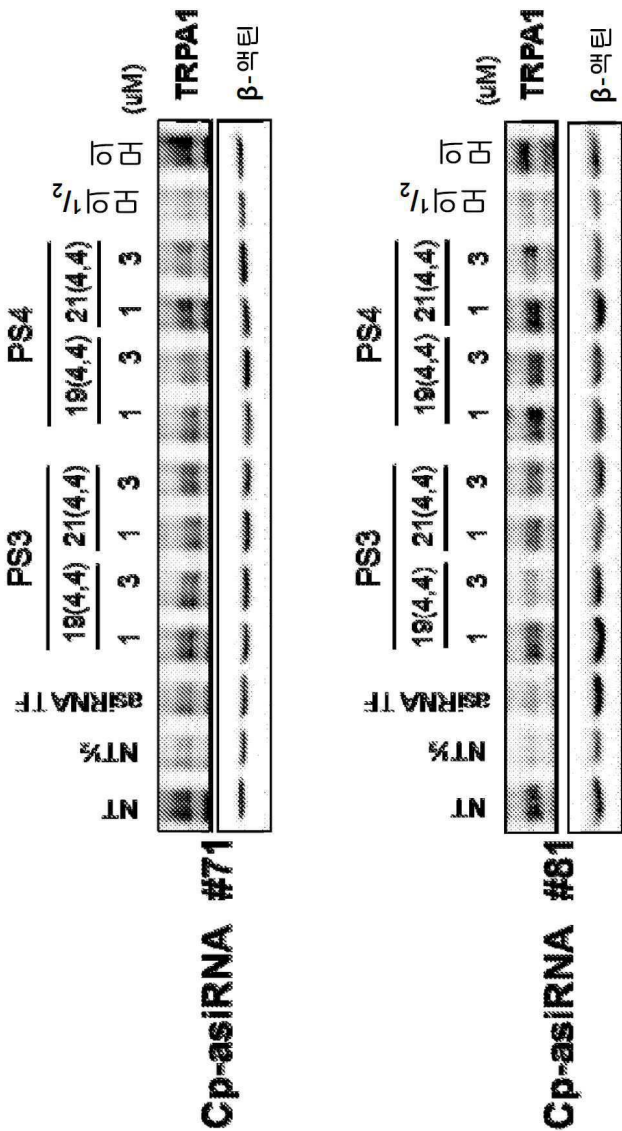
도면13



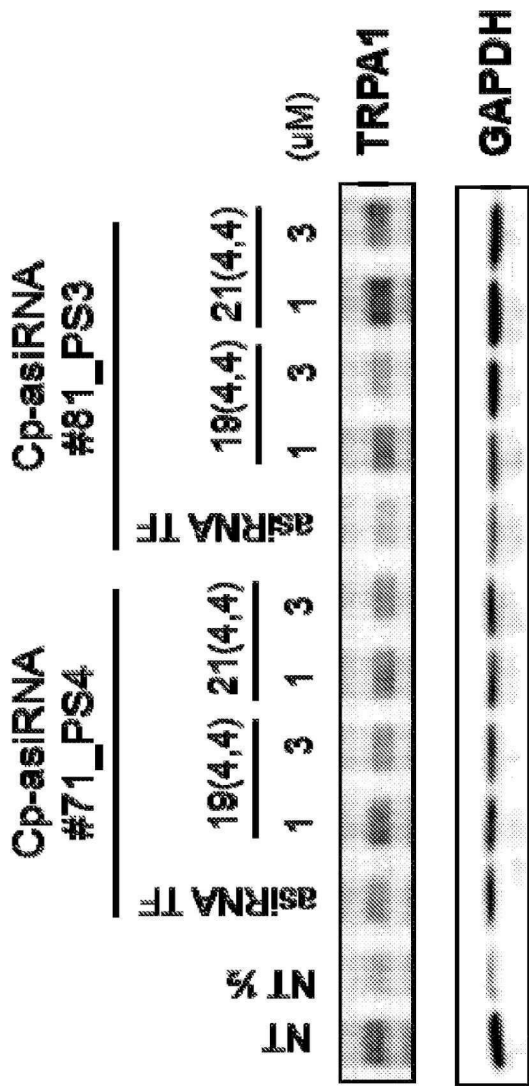
도면14



도면15



도면16



도면17a

인간 TRPA1 mRNA 서열 (NM\_007332)

```

1 ccagaagttc tccagggctt ccgcagagcg actttttcgc tgcctgtgag ctgcagcgcg
61 ggagagctcg ggctcgcgcg gacccacagcg cctggcaggc tgacagcgct ctctcgcccc
121 aggtgccccg gcgcgtggtg agcagctgca ccaggtggcg tccgggggtg ggtcaatgaa
181 gcgcagcctg aggaagatgt ggcgccctgg agaaaagaag gagccccagg gcgttgctta
241 tgaggatgtg ccggacgaca cggaggattt caaggaatcg ctaagggtgg ttttgaaagg
301 aagtgcataa ggattacaaa actttaataa gaaaaagaaa ttaaaagat gtgacgatat
361 ggacaccttc ttcttgcatg atgtgcagc agaaggccaa attgagctaa tggagaagat
421 caccagagat tcctctttgg aagtgtgca tgaatggat gattatggaa atacccctct
481 gcattgtgct gtagaaaaaa accaaatga aagcgftaag ttcttctca gcagaggagc
541 aaacccaat ctccgaaact tcaacatgat ggctccttc cacatagctg tgcagggcac
601 gaataatgag gtgatgaagg tcttgctga gcatagaact attgatgta atttggaagg
661 agaaaatgga aacacagctg tgatcattgc gtgcaccaca aataatagcg aagcattgca
721 gattttgctt aaaaaaggag ctaagccatg taaatcaaat aaatggggat gtttccctat
781 tcaccaagct gcattttcag gttccaaaga atgcatggaa ataatactaa ggtttggtga
841 agagcatggg tacagtagac agtgcacat taactttatg aataatggga aagccacccc
901 tctccacctg gctgtgcaaa atgggtgactt ggaaatgatc aaaatgtgcc tggacaatgg
961 tgcacaaata gaccagtggt agaagggaag gtgcacagcc attcattttg ctgccacca
1021 gggagccact gagattgta aactgatgat atcgtcctat tctggtagcg tggatattgt
1081 taacacaacc gatggatgic atgagacat gcttcacaga gcttcattgt ttgatcacca
1141 tgagctagca gactatttaa tticagtggg agcagatatt aataagatcg attctgaagg
1201 acgctctcca cttatattag caactgcttc tgcattttgg aatattgtaa atttgctact
1261 ctctaaaggt gcccaagtag acataaaaga taattttgga cgtaattttc tgcatttaac
1321 tgtacagcaa ccttatggat taaaaaatct gcgacctgaa ttatgcaga tgcaacagat
1381 caaagagctg gtaatggatg aagacaacga tgggtgtact cctctacatt atgcatgtag
1441 acaggggggc cctggttctg taaataacct acttggtttt aatgtgtcca ttattccaa
1501 aagcaaatgat aagaatcac ctctgcattt tgcagccagt tatggcgta tcaatacctg

```

도면17b

1561 tcagaggctc ctacaagaca taagtatac gaggtcttg aatgaagggtg accttcatgg  
 1621 aatgactcct ctccatctgg cagcaaagaa tggacatgat aaagtagttc agcttcttct  
 1681 gaaaaaagggt gcattgtttc tcagtaccca caatggctgg acagctttgc atcatgcgtc  
 1741 catgggcggg tacactcaga ccatgaagggt cattcttgat actaattga agtgcacaga  
 1801 tcgcctggat gaagacggga acactgcact tcactttgct gcaagggaag gccacgcca  
 1861 agccgttgcg cttcttctga gccacaatgc tgacatagtc ctgaacaagc agcaggcctc  
 1921 cttttgcac ctggcacttc acaataagag gaaggagggtt gttcttacga tcatcaggag  
 1981 caaaagatgg gatgaatgtc ttaagatttt cagtataat tctccaggca ataatgtcc  
 2041 aattacagaa atgataaat acctccctga atgcatgaag gtacttttag atttctgcat  
 2101 gttgcattcc acagaagaca agtctgccc agactattat atcgagtata attcaata  
 2161 tctcaatgt ccatagaat tcacaaaaa aacacctaca caggatgta tatatgaacc  
 2221 gtttacagcc ctcaacgcaa tggtaaaaa taaccgcata gagcttctca atcatcctgt  
 2281 gtgtaagaa tatttacta tgaatgggt ggcttatgga ttagagctc atatgatgaa  
 2341 tttaggatct tactgtcttg gtctcatacc tatgaccatt ctcgttgta atataaaacc  
 2401 aggaatggct tcaactcaa ctggcatcat caatgaaact agtgcatt cagaaatact  
 2461 agataccagc aattcatatc taataaaaac ttgtatgatt tagtggttt tatcaagat  
 2521 atttgggtat tgcaagaag cggggcaaat ttccaacag aaaaggaatt attttatgga  
 2581 tataagcaat gttctgaat ggattatcta cagcaggggc atcaatttg tgctgccctt  
 2641 gttgttgaa ataccagctc atctgcagtg gcaatgtgga gcaattgctg ttacttcta  
 2701 ttggatgaat ttctattgt atctcaaag attgaaaaa tgtggaattt ttattgtat  
 2761 gttggaggta attttgaaa cttgttgag gtctacagtt gtatttatct tccttctct  
 2821 ggcttttga ctagctttt acatcctcct gaatttacag gatccctca gctctccatt  
 2881 gctttctata atccagacct tcagcatgat gctaggagat atcaattatc gagagtcctt  
 2941 cctagaacca tatctgagaa atgaattggc acatccagtt ctgtcctttg cacaattgt  
 3001 ttcctcaca atattgtcc caattgcct catgaattta cttattgggt tggcagttgg  
 3061 cgacattgct gaggtccaga aacatgcac attgaagagg atagctatgc aggtggaact  
 3121 tcataccagc ttagagaaga agctgccact ttggtttcta cgcaaagggt atcagaaatc

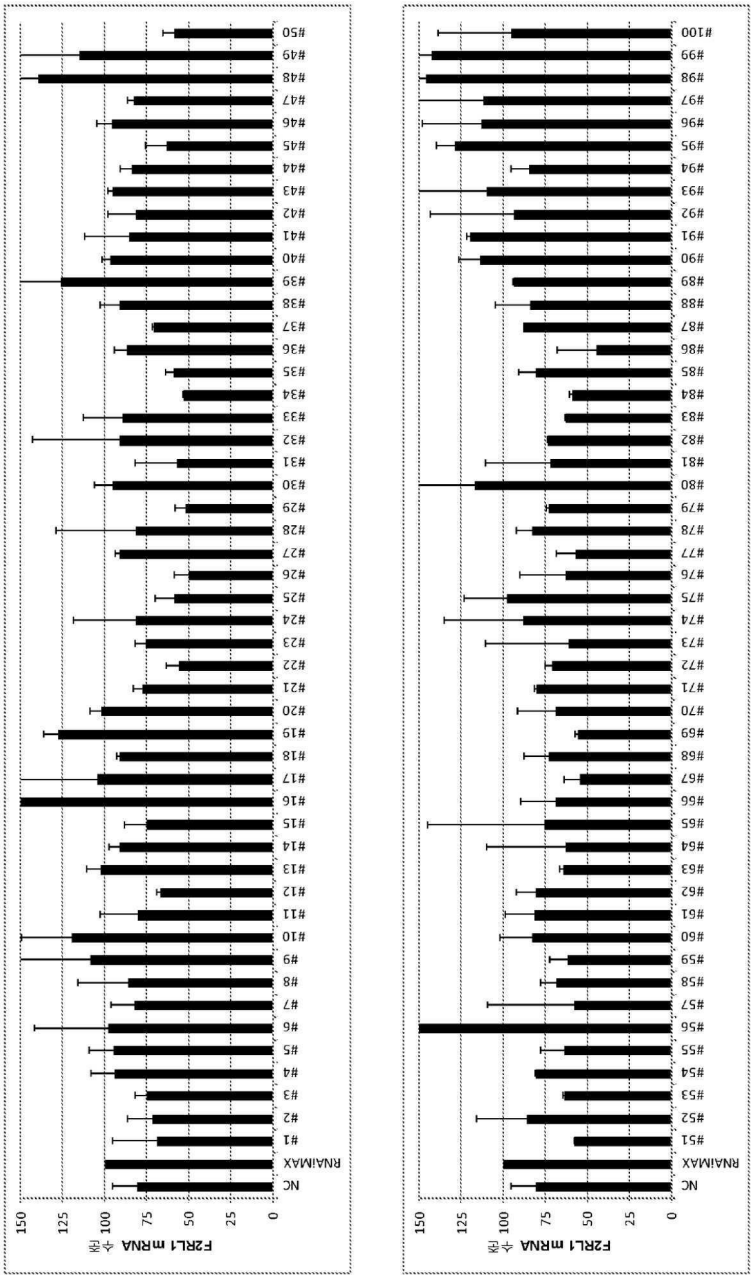
도면17c

3181 caccatcggtg tatcccaaca aaccagatc tgggtgggatg ttattccata tattctgttt  
 3241 tttattttgc actggggaaa taagacaaga aataccaaat gctgataaat ctttagaaat  
 3301 ggaaatatta aagcagaaat accggctgaa ggatcttact ttctcctgg aaaacagca  
 3361 tgagctcatt aaactgatca ttcagaagat ggagatcatc tctgagacag aggatgatga  
 3421 tagccattgt tctttcaag acagggttaa gaaagagcag atggaacaaa ggaatagcag  
 3481 atggaatact gtgttgagag cagtcaaggc aaaaacacac catcttgagc ctagctcct  
 3541 cagaccttca gtgaggcttc taatgggggg tgcatgactt gctggttcta actttcaatt  
 3601 taaaaagagt gaggaagaag cagaatgatt cttttgctg cgtgtgaaat catggttct  
 3661 gcatgctgta taaaagtaaa ccatctttta tctctattc atattttcta ccaatcacta  
 3721 tgtattgggg atattttgc agatatgttc aaattggact ggactttgat gagatataat  
 3781 ctcatattt gaattggtag aaaatgaatt tgctagaaca cacattttta atgaaaagaa  
 3841 gtaataaatg taactattaa gctaaaatgc aaatgtcagt actgaattcc tgcttgtaa  
 3901 ttacataata tgtgatgctc tagaaaatag tcacaagtat taataatgcc ttagatgata  
 3961 gtcttaataa ttagggtgag gtctaccta cctaagctgc ttctggaaa gcttcattgt  
 4021 gaaagaacct atgggtggca ccatgtggac tttctgtcc ctactgtgat gaatagcccc  
 4081 acccttcttg ctgtcccaa cacacctgat gtcactttga gccatatagt tgaagtacaa  
 4141 attaataggc cttatgatat gcacgaattt tactatagat aatatatgtt gtttctggtt  
 4201 ttgtttgcca atgagcataa taaatgtaaa acctatatag tatccctgtg attattgtat  
 4261 gagcctttgt ttgagattg aaaacaacat ggctccatca catattcctt ttttctttt  
 4321 gatgtctact caaatcatga attaatcaca tacctcatca ttaattttt caaggtcctt  
 4381 ctattgtttt gtctgattt ctccatcatc ctgattagca tgtttattcc ctactaccc  
 4441 ccaggagata ttactgttaa tgaatatgtc ttggctatg tatgtgtcct tgtgttatgt  
 4501 tgtacagtgt tgttttgagt ctgttattat ttacacagat gttattatgc tatagcttct  
 4561 atttctgttt ttgcttcta tttctttat aatttcact tatttctat ttttctact  
 4621 catttttatt tgttactcct ttttactgga catgatgtt acaagataca actgtgttac  
 4681 tgtattccat ctagtacggg gcctttgggtg tggcttacta ttcatgtgtg tgcaccacc  
 4741 caccaccac actggacttt tctagagatg gacagcttgg ttacctccac ctctctgcac

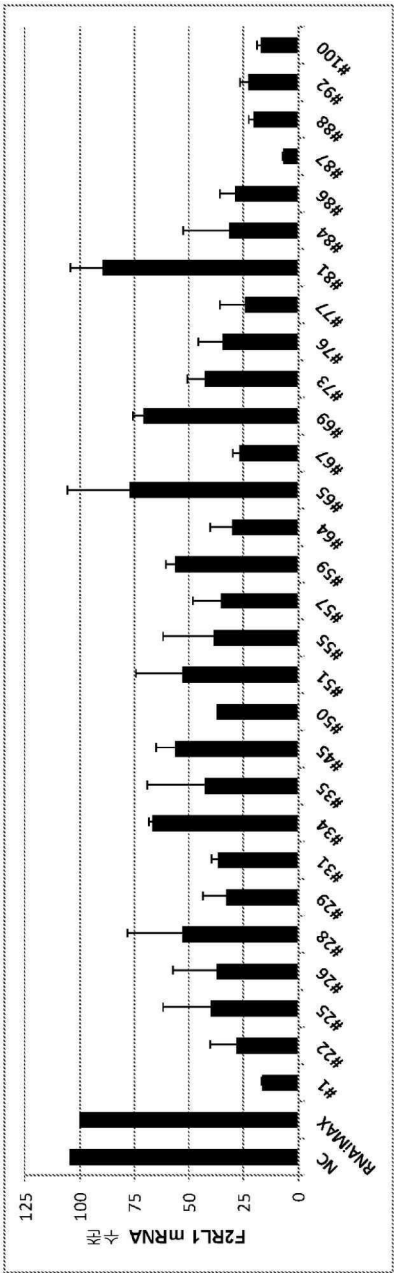
도면17d

4801 tcatttcaa acatactgat gttcatacaa accagcagag tgctgaggga cgatatgtac  
 4861 tattacaaaa ccagacactt ttacattcat ggtccaacag atcacatggc ctagaggcaa  
 4921 tgttgcatat accttaactt ttgatatgaa taatatcttt gttctttata tttcttaaaa  
 4981 cagaaagggt ggaaatcac tatacagaag caatatccaa agatctcctg atcataaaga  
 5041 caagggggtt tttcagttt ccctctctc aaaccttggt tagcattgca caatatagat  
 5101 ctacgtcaac attcactgag tgccaagaat gtgagaaca ctgtaccatg cctgtcatgc  
 5161 gaaatatatta aataaacaga ttgtcttaca

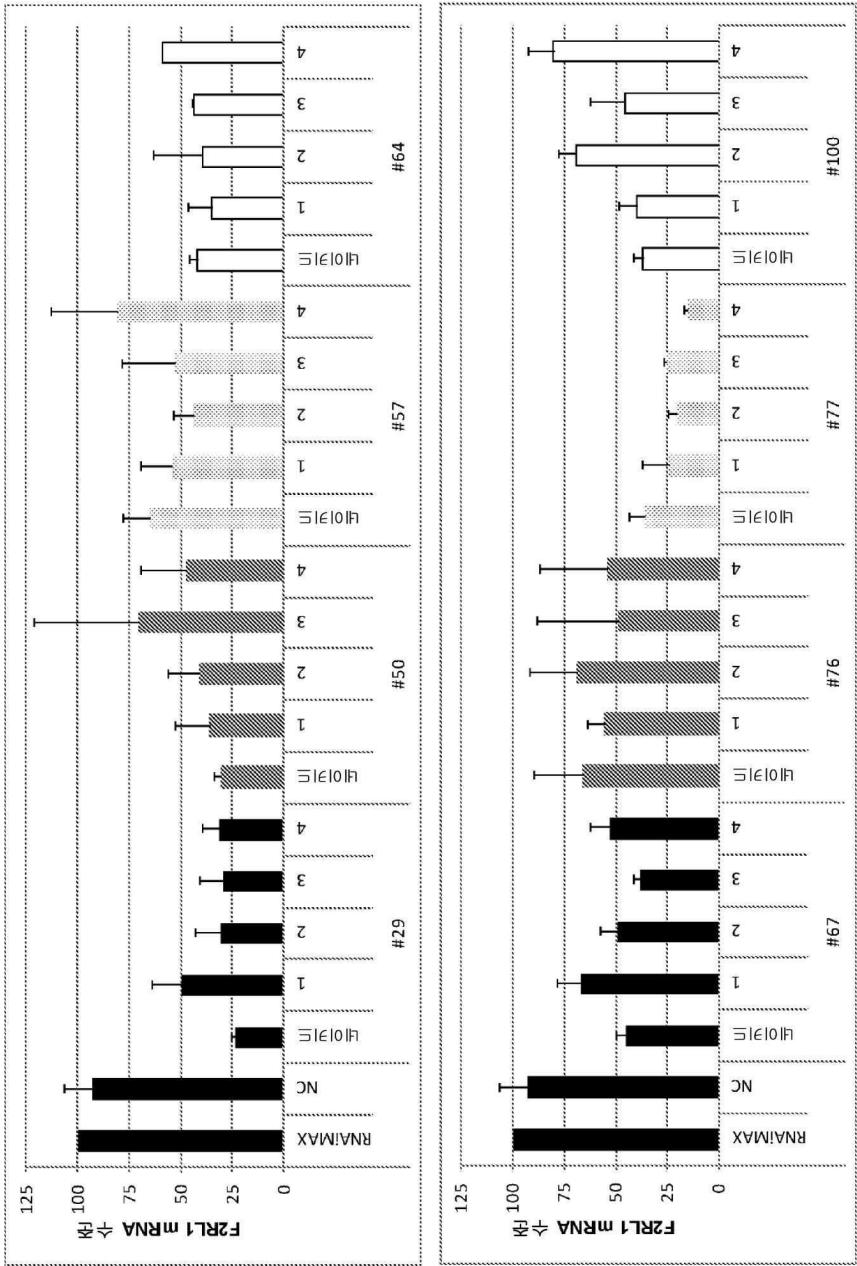
도면18



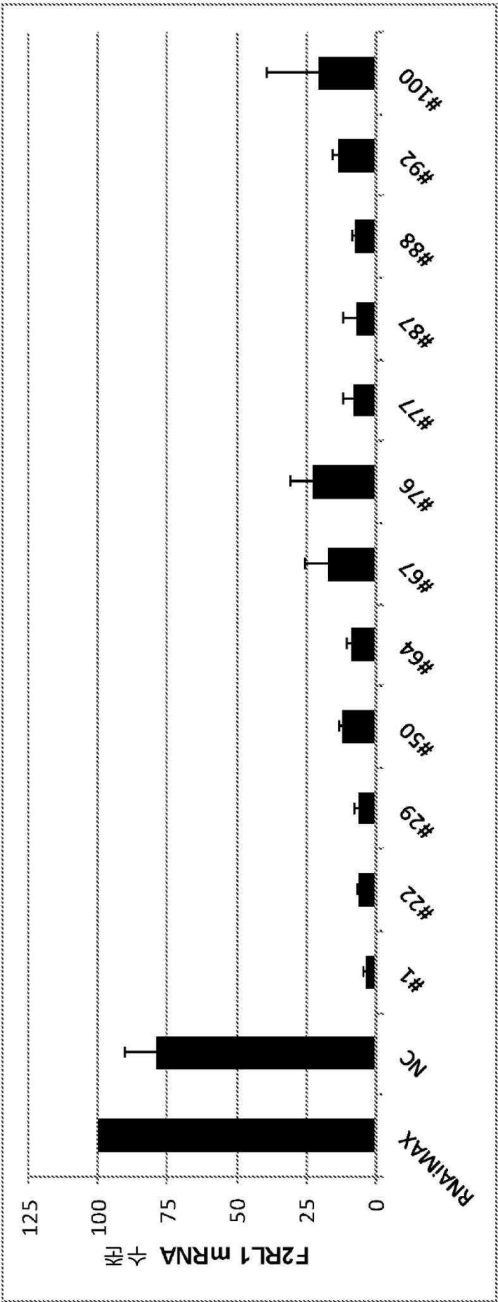
도면19



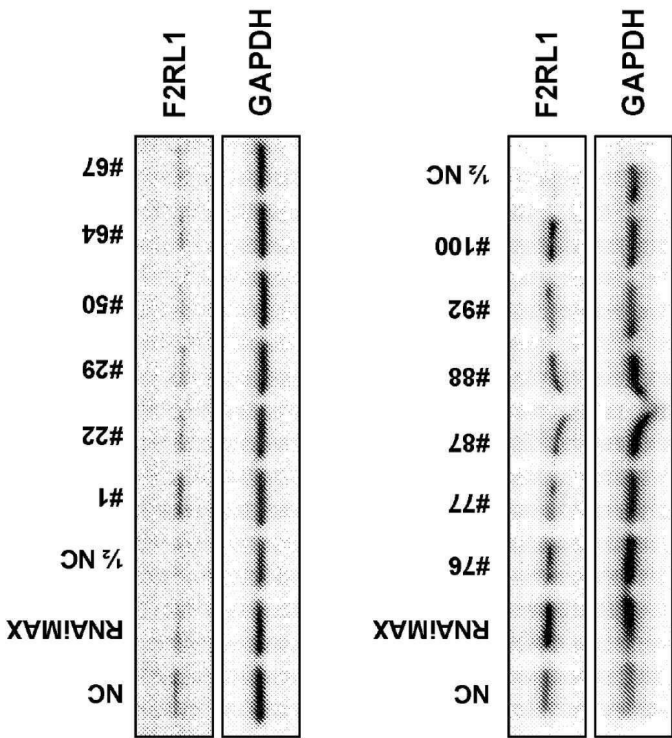
도면20



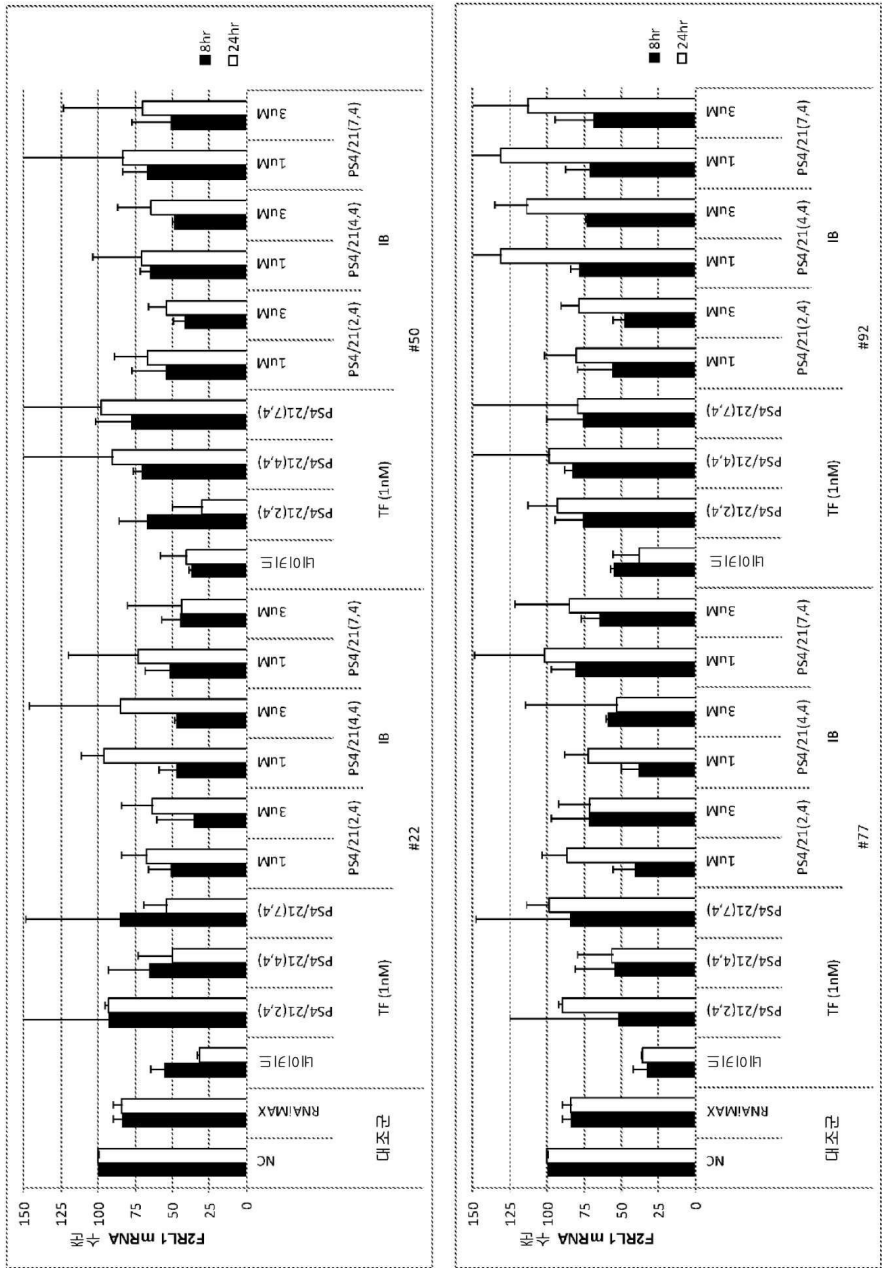
도면21



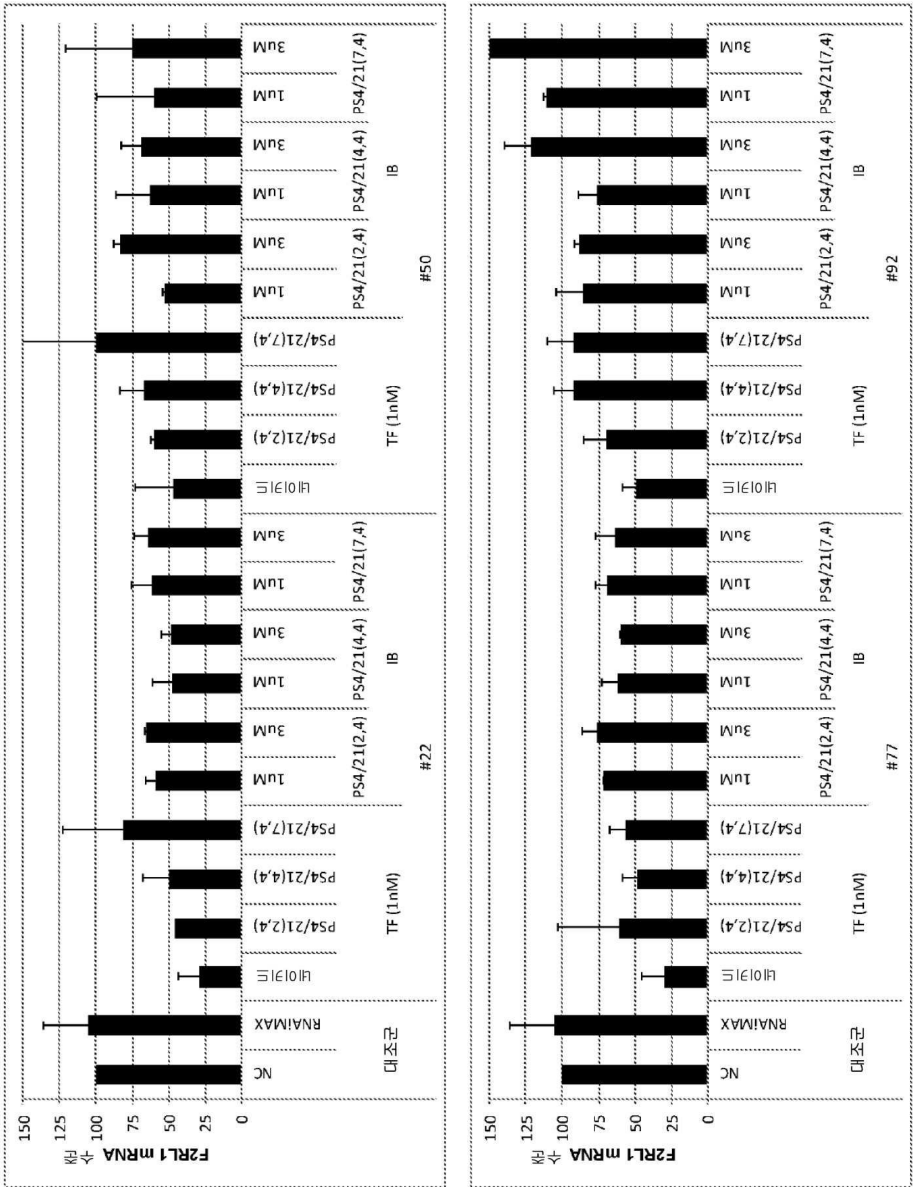
도면22



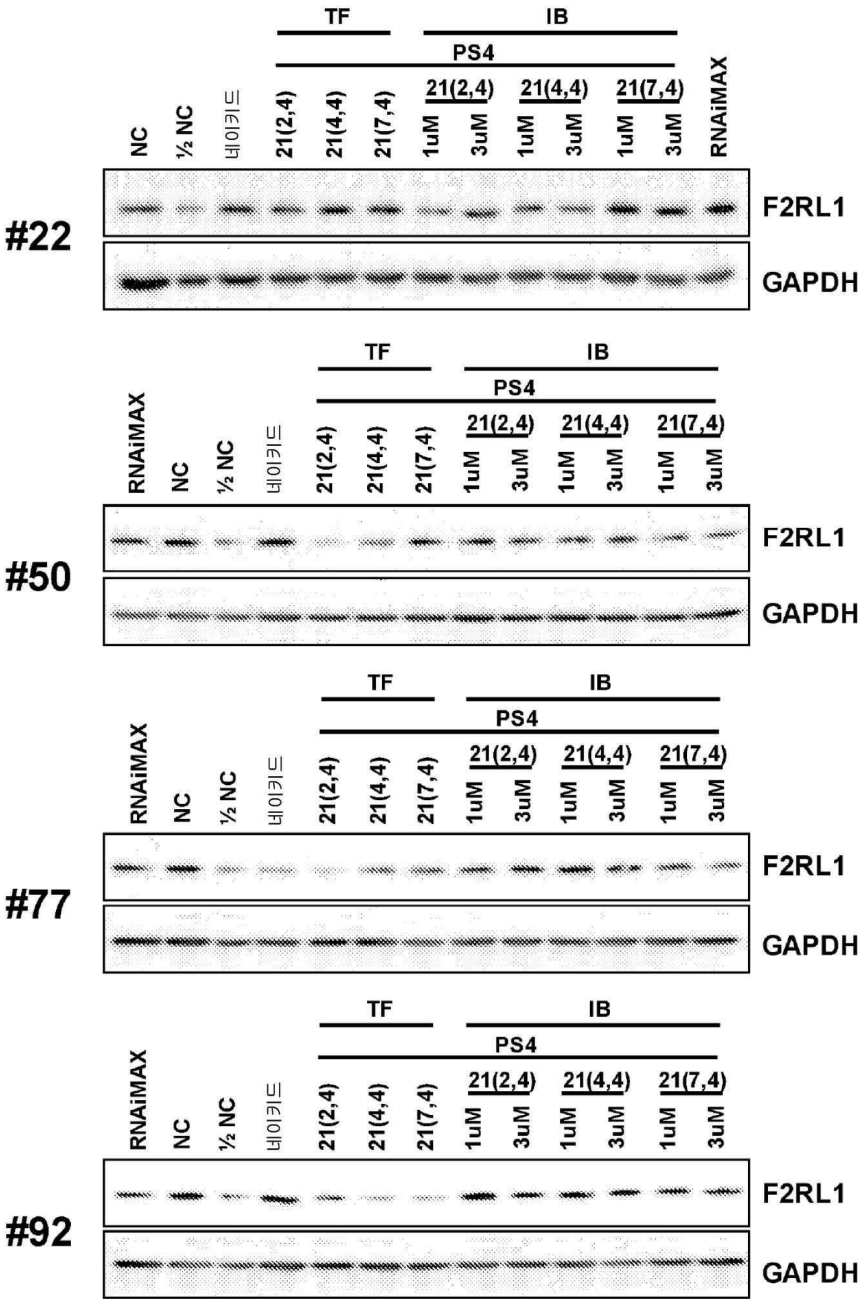
도면23



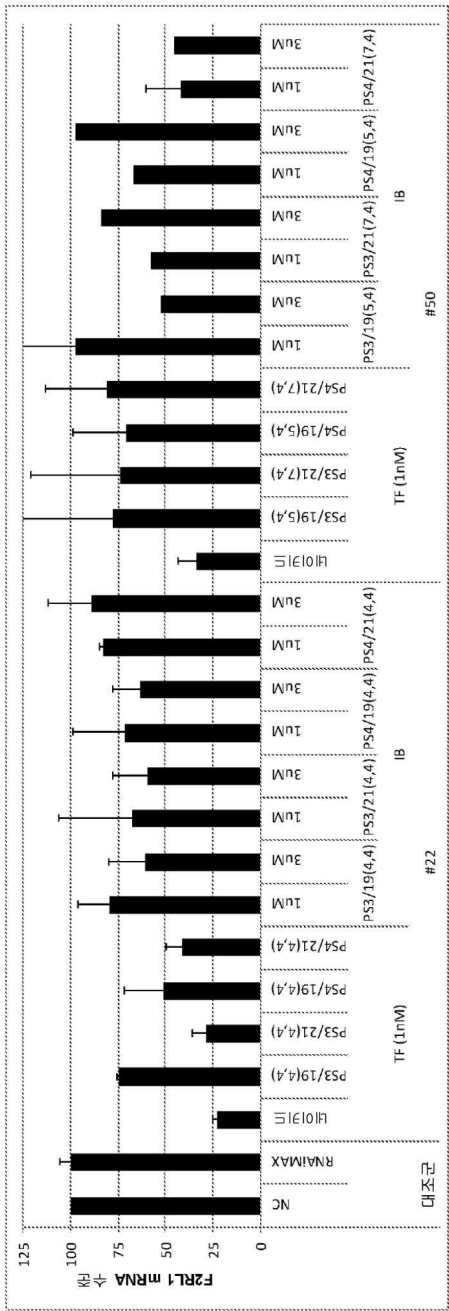
도면24



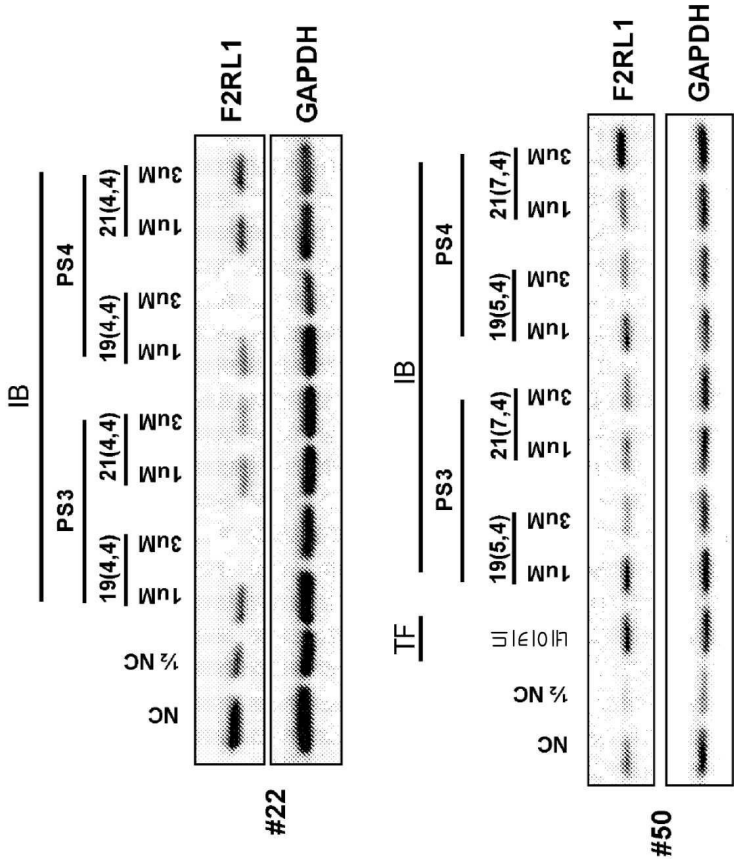
도면25



도면26



도면27



도면28a

인간 F2RL1 mRNA 서열 (NM\_005242)

```

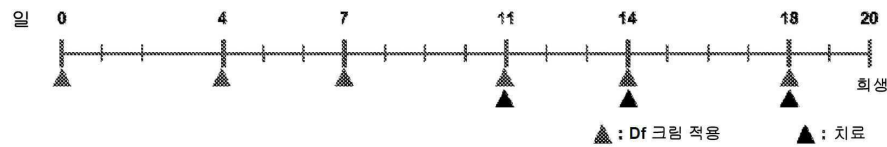
1  acgctgctcc ttcggtttcc ctgaaaccta acccgccctg gggaggcgcg cagcagaggc
61  tccgattcgg ggcaggtgag aggctgactt tctctcgtg cgtccagtgg agctctgagt
121  ttcgaatcgg cggcgggcga tccccgcgc gcccggcgtc ggggcttcca ggaggatgcg
181  gagccccagc gcggcgtggc tgcctggggc cgccatcctg ctagcagcct ctctctcctg
241  cagtggcacc atccaaggaa ccaatagatc ctctaaagga agaagcctta ttgtaagggt
301  tgatggcaca tcccacgtca ctggaaaagg agttacagtt gaaacagtct ttctgtgga
361  tgagttttct gcatctgtcc tactggaaa actgaccact gtcttccttc caattgtcta
421  cacaattgtg ttgtgtgtg gtttgccaag taacggcatg gccctgtggg tcttctttt
481  ccgaactaag aagaagcacc ctgctgtgat ttacatggcc aatctggcct tggctgacct
541  cctctctgtc atctggttcc ccttgaagat tgcctatcac atacatggca acaactggat
601  ttatggggaa gctcttfta atgtgcttat tggcttttc tatggcaaca tgtactgttc
661  cattctcttc atgacctgcc tcagtgtgca gaggtattgg gtcacgtga accccatggg
721  gcactccagg aagaaggcaa acattgccat tggcatctcc ctggcaatat ggctgctgat
781  tctgctgtgc accatccctt tgtatgtcgt gaagcagacc atcttcattc ctgccctgaa
841  catcacgacc tgtcatgatg ttttgccga gcagctcttg gtgggagaca tgttcaatta
901  ctctctctct ctggccattg gggcttttct gttcccagcc ttctcacag cctctgccta
961  tgtgctgatg atcagaatgc tgcgacttcc tggcatggat gaaaactcag agaagaaaag
1021  gaagagggcc atcaaaactca ttgtcactgt cctggccatg tacctgatct gcttactccc
1081  tagtaacctt ctgcttggg tgcatatttt tctgattaag agccagggcc agagccatgt
1141  ctatgccctg tacattgtag cctctgcctt ctctaccctt aacagctgca tcgaccctt
1201  tgtctattac ttgtttcac atgatttcag ggatcatgca aagaacgctc tctttgccg
1261  aagtgtccgc actgtaaagc agatgcaagt atccctcacc tcaaagaaac actccaggaa
1321  atccagctct tactcttcaa gttcaaccac tgtaagacc tcctattgag tttccagggt
1381  cctcagatgg gaattgcaca gtaggatgtg gaacctgttt aatgttatga ggacgtgtct
1441  gttatttctt aatcaaaaag gtctcaccac ataccatgtg gatgcagcac ctctcaggat
1501  tgctaggagc tcccctgttt gcatgagaaa agtagtcccc caaattaaca tcagtgtctg
1561  ttcagaatc tcttactca gatgacccca gaaactgaac caacagaagc agacttttca
1621  gaagatgggt aagacagaaa ccagtaact tgcaaaaagt agacttgggt tgaagactca
1681  ctctcagct gaaattatat atatacatat atatatattt tacatctggg atcatgatag
1741  actgttagg gcttcaaggc cctcagagat gatcagtcca actgaacgac cttacaaatg

```

도면28b

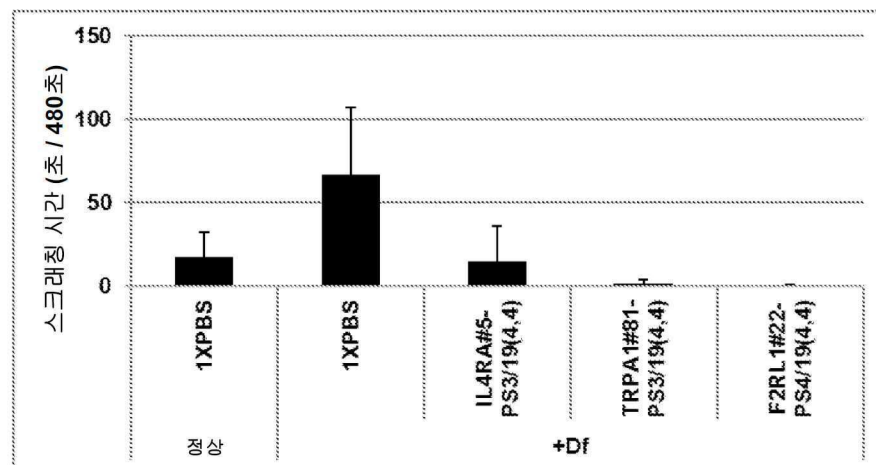
1801 aggaaccaa gataaatgag ctgccagaat caggttcca atcaacagca gtgagttggg  
 1861 attggacagt agaatttcaa tgtccagtga gtgaggttct tgtaccactt catcaaaatc  
 1921 atggatcttg gctgggtgcg gtgcctcatg cctgtaatcc tagcactttg ggaggtcag  
 1981 gcaggcaatc attgaggtc aggagttcga gaccagcctg gccatcatgg cgaacctca  
 2041 tctctactaa aaatacaaaa gtaaccagg tgtgtggtgc acgtttgtaa tcccagttac  
 2101 tcaggaggct gaggcacaag aattgagtat cactttaact caggaggcag aggttcagct  
 2161 gagccgagat tgcaccactg cactccagct tgggtgataa aataaaataa aatagtcgtg  
 2221 aatctgttc aaaatgcaga ttctcagat tcaataatga gagctcagac tgggaacagg  
 2281 gccagggaat ctgtgtgta caaacctgca tgggtttat gcacacagag attgagaac  
 2341 cattgttctg aatgctgctt ccatttgaca aagtgccgtg ataattttg aaaagagaag  
 2401 caaacaatgg tgtctcttt atgttcagct tataatgaaa tctgtttgt gacttattag  
 2461 gactttgaat tatttctta ttaacctct gagttttgt atgtattatt attaaagaaa  
 2521 aatgcaatca ggattttaa catgtaaata caaattttg ataactttg atgacttcag  
 2581 tgaattttc aggtagtctg agtaatagat tgtttgccca cttagaatag cattgccac  
 2641 ttagtattt aaaaaataat tgttgagta ttattgtca gttttgtca ctgttatct  
 2701 aatacaaaa tataaagcct tcagagggtt tggaccacat ctctttggaa aatagtttgc  
 2761 aacatatta agagatactt gatgccaaa tgactttata caacgattgt attgtgact  
 2821 tttaaaaata attattttat tgtgtaattg atttataaat aacaaaattt tttttacaac  
 2881 tta

도면29



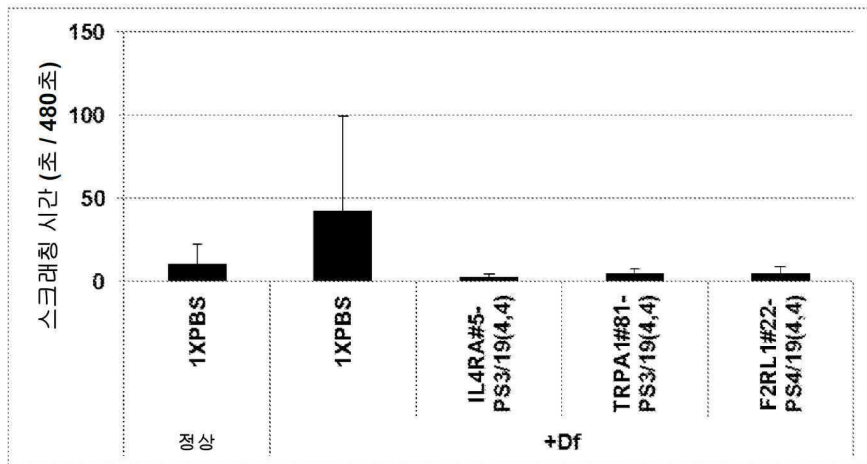
도면30a

a. 피내 주사



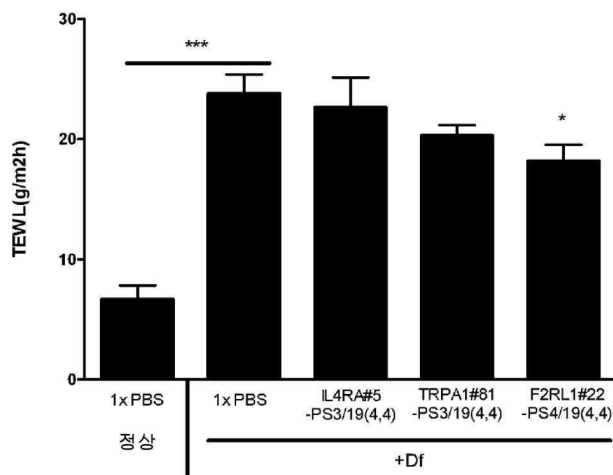
도면30b

### b. 크림 유화된 cp-asiRNA 적용



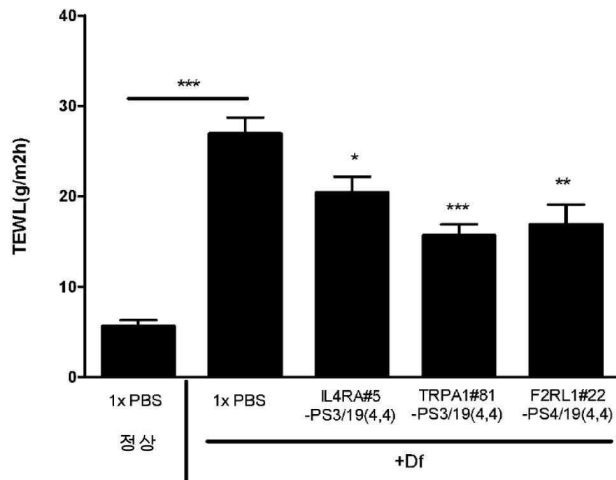
도면31a

### a. 피내 주사



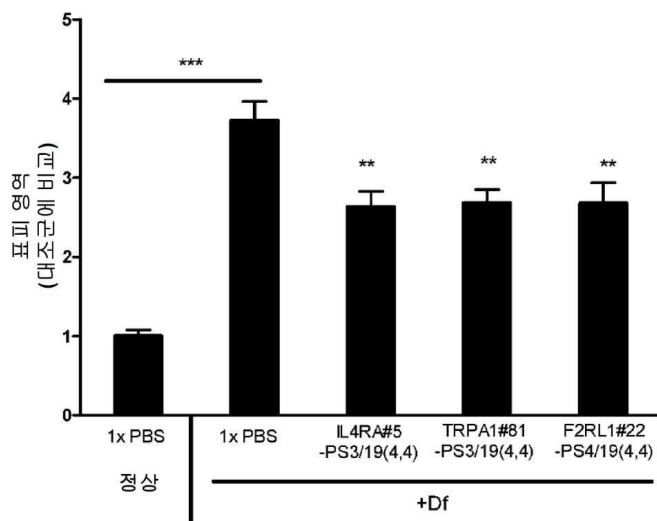
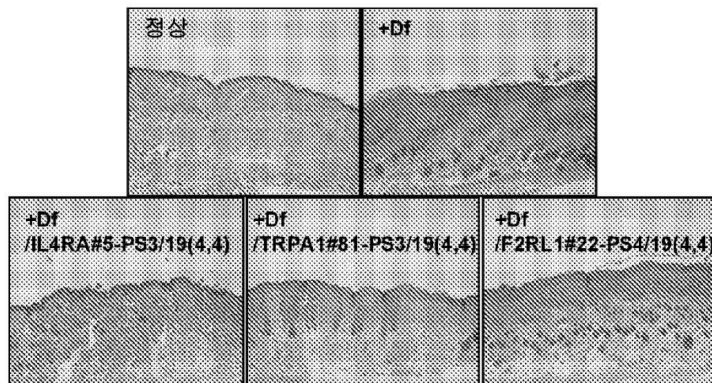
도면31b

**b. 크림 유화된 cp-asiRNA 적용**



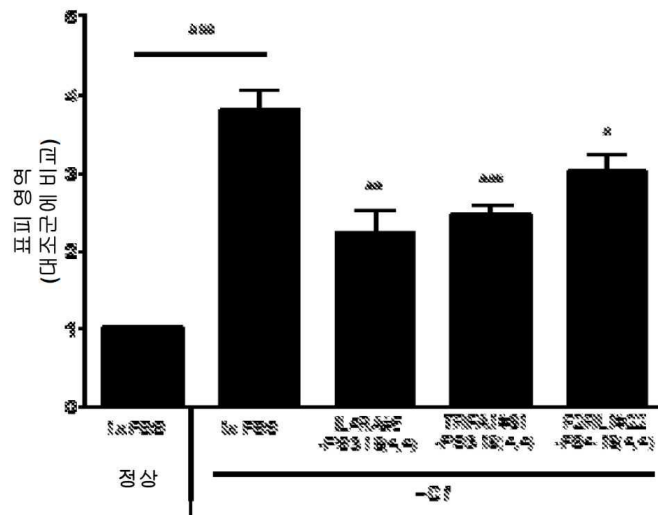
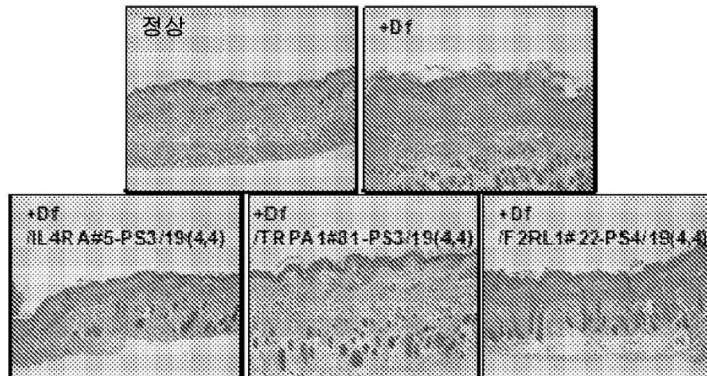
도면32a

**a. 피내 주사**



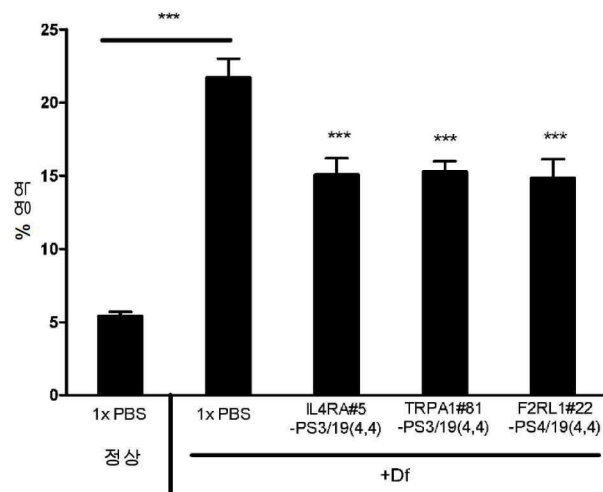
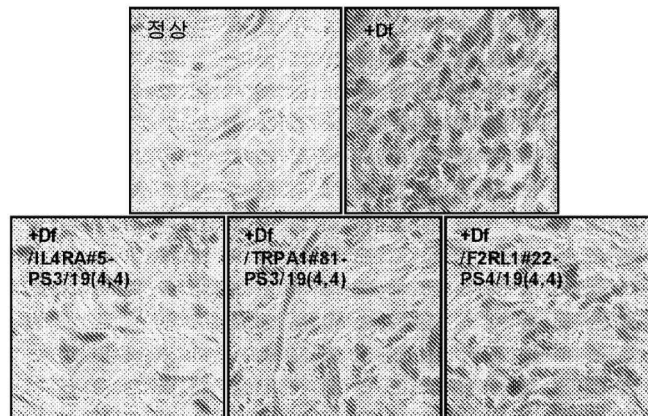
도면32b

## b. 크림 유화된 cp-asIRNA 적용



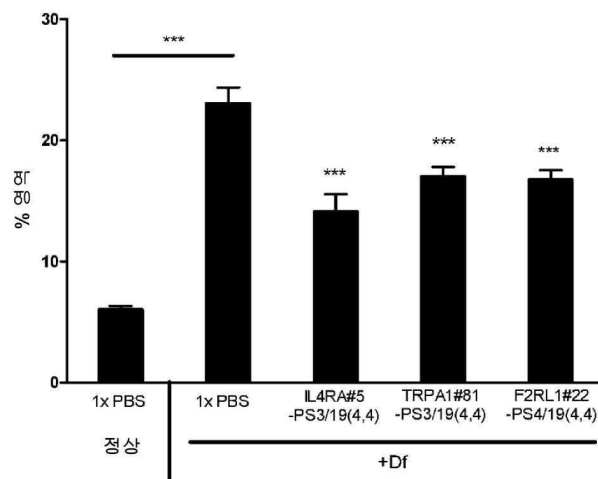
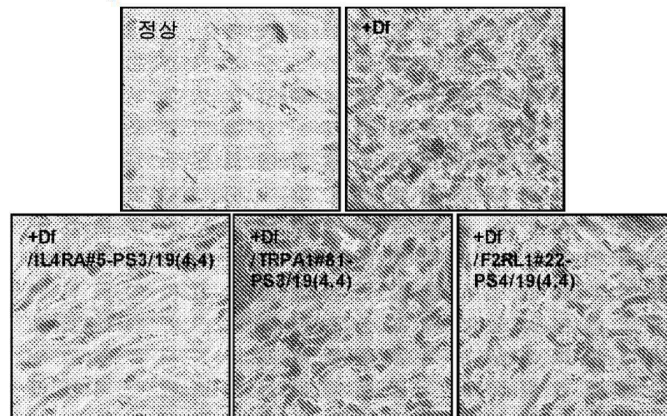
도면33a

a. 피내 주사



도면33b

## b. 크림 유화된 cp-asiRNA 적용



## 서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> LEE, DONG-KI

HONG, SUN WOO

LEE, HANNA

YU, DAYEON

EOM, JI

<120> TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS AND ASTHMA USING RNA COMPLEXES  
THAT TARGET IL4R-ALPHA, TRPA1, OR F2RL1

<130> OPH-00701

<140> 15/422,186

<141> 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

ucuuaaauuu 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

uucuuaauc uggugaugcu g 21

<210> 5

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 5

gccuucucuaa gccugc 16

<210> 6

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 6

gcaggcuuga 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

<400> 8	
agcagguuag agaagccuu g	21
<210> 9	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 9	
ugcgucuccg acuaca	16
<210> 10	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 10	
uguagucgga gacgcaggug g	21
<210> 11	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 11	
gcgucuccga cuacau	16
<210> 12	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 12	
auguagucgg agacgcaggu g	21

<210> 13

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

guggaagggc 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

uggaagggcu ccuuc 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

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

caucaccaag auuaag 16

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

cuuaaucuug gugaugcuga c 21

<210> 19

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

caccaagauu aagaaa 16

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

uuucuuauuc uuggugauc u 21

<210> 21

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21  
ugggaucaga uuccca 16

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22  
ugggaaucug auccaccau u 21

<210> 23

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23  
gggaucagau ucccaa 16

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24  
uugggaucu gauccacca u 21

<210> 25

<211> 16

<212> 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 ggacugucu 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

<400> 37

guccucuggc cagaga 16

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

ucucuggcca gaggacuguc u 21

<210> 39

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

cuccagcaug gggcag 16

<210> 40

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

cugcccaug cuggaggaca u 21

<210> 41

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 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	
cuucucaagc cugcuu	16

<210> 46  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 46  
 aagcaggcuu gagaaggccu u 21  
 <210> 47  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 47  
 aauggggugg cuuugc 16  
 <210> 48  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 48  
 gcaaagccac ccgauuggga g 21  
 <210> 49  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 49  
 augggguggc uuugcu 16  
 <210> 50  
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 50

agcaaagcca ccccauuggg a

21

<210> 51

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 51

cgucuccgac uacaug

16

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 52

cauguagucg gagacgcagg u

21

<210> 53

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 53

gacaguucac accaau

16

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

auugguguga acugucaggu u 21

<210> 55

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

acaguucaca ccaaug 16

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

cauuggugug aacugucagg u 21

<210> 57

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 57

caguucacac caaugu 16

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 58  
acauuggugu 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
<210> 67	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 67	
gcaucaccaa gauuaa	16
<210> 68	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 68	
uuauaucuugg ugaugcugac a	21
<210> 69	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 69	
uaagaaagaa uggugg	16
<210> 70	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 70	
ccaccauucu uucuuaauu u	21

<210> 71

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 71

aagaaagaau gguggg

16

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 72

cccaccauuc uuucuaaau c

21

<210> 73

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 73

agaaagaau guggga

16

<210> 74

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 74

uccaccauu cuuucuuaau c

21

<210> 75

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

gauucccaac ccagcc 16

<210> 76

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

ggcuggguug ggaaucugau c 21

<210> 77

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

agcaagacag uccucu 16

<210> 78

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

agaggacugu cuugcugauc u 21

<210> 79

<211> 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

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 83

guuguuugag gccccg

16

<210> 84

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 84

cggggccuca aacaacucca c

21

<210> 85

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 85

aacagagagc cuguuc

16

<210> 86

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 86

gaacaggcuc ucuguuagcc g

21

<210> 87

<211> 16

<212> RNA

<213> 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  
gagggaucugc ucccagguu 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 ccagccuc 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

aggccuagua accagccuc c 21

<210> 95

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95  
cugguuacaa ggccuu 16  
<210> 96  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 96  
aaggccuugu aaccagccuc u 21  
<210> 97  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 97  
ugguuacaag gccuuc 16  
<210> 98  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 98  
gaaggccuug uaaccagccu c 21  
<210> 99  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 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 uguuaccagc c	21
<210> 103	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 103	
uuacaaggcc uucua	16
<210> 104	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

ugagaaggcc uguaaccag c 21

<210> 105

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

gugcgccac cugaaa 16

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 106

uuucaggugg ccgcacaggu g 21

<210> 107

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

gcugggcug cugcug 16

<210> 108

<211> 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

agaccuucau 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 ccaccu

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

guuauagauu cugaaaucug c 21

<210> 121

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 121

uauaacguga ccuacc 16

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 122

gguaggucac guuauagauu c 21

<210> 123

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 123

caccuggagu 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

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 133

uggugggauc agauuc 16

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 134

gaaucugauc ccaccauuc u 21

<210> 135

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 135

ggugggauca gauucc 16

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 136

ggaaucugau cccaccauuc u 21

<210> 137

<211> 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

aagacaauc 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

ccccaugcug 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

guggcuaucg gaguu 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

ugcgucuccg 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

<400> 149

gcgucuccga cuacau 16

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

auguagucgg agacgcaggu g 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

auguagucgg agacgcaggu g 21

<210> 152

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

ugcgucuccg acuaca 16

<210> 153

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

uguagucgga gacgcaggu	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 ccuucagaau 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

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 162

ugaaggacgc ucucca

16

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 163

uggagagcgu ccuucagaau c

21

<210> 164

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 164

aggacgcucu ccacuu

16

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 165

aaguggagag cguccuucag a

21

<210> 166

<211> 16

<212> 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

uaaguggaga gcguccuua 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

auaaguggag 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

ccaauaacugg 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

cccauacug gcugcaaaau 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	
gcccauaacu ggcugcaaaa u	21
<210> 180	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 180	
cagccaguua ugggcg	16
<210> 181	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 181	
cgcccauaac 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

ccucguauc 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 gaggc 16

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

agccucguau cacuuauguc u 21

<210> 188

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

aagugauacg aggcuu 16

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

aagccucgua ucacuuangu c 21

<210> 190

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

cagugaccac aauggc 16

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

gccauugugg 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

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 195

cagccauugu ggucacugag a 21

<210> 196

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 196

ugaccacaau ggcugg 16

<210> 197

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 197

ccagccauug uggucacuga g 21

<210> 198

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 198

gaccacaaug gcugga 16

<210> 199

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 199  
uccagccauu guggucacug 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

cuucaugguc 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 gaaggu 16

<210> 207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 207

accuucagg ucugagugua c 21

<210> 208

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

ucagaccaug aagguc 16

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

gaccuucagg gucugagugu a 21

<210> 210

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

cagaccauga agguca 16

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 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 ggucuu	16
<210> 213	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 213	
augaccuua 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	
aaugaccuuc auggucugag u	21
<210> 216	

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

accaugaagg ucauuc

16

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

gaaugaccuu cauggucuga g

21

<210> 218

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 218

ccaugaaggu cauuc

16

<210> 219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

agaaugaccu ucauggucug a

21

<210> 220

<211> 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  
aagaaugacc uucauggucu g 21

<210> 222

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222  
augaagguca uucuug 16

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223  
caagaaugac cuucaugguc u 21

<210> 224

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

ugaaggucau ucuuga

16

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

ucaagaauga ccuucaggu c

21

<210> 226

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

gaaggucuu cuugau

16

<210> 227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

aucaagaug accuucagg u

21

<210> 228

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 228  
aaggucauuc uugaua 16  
<210> 229  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 229  
uaucaagaau gaccuucaug g 21  
<210> 230  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 230  
aggucauucu ugauac 16  
<210> 231  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 231  
guaucagaagaa ugaccuucan 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

aguaucaaga augaccuuc u 21

<210> 234

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 234

gucauucuu guacua 16

<210> 235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 235

uaguaucaag 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

<210> 241  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 241  
 ccuuuucugu uggaauuuu g 21

<210> 242  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 242  
 ggcaaugugg agcaau 16

<210> 243  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 243  
 auugcuccac auugccacug c 21

<210> 244  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 244  
 gcagguggaa cuucau 16

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 245

augaaguucc accugcauag c 21

<210> 246

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 246

cagguggaac uucaua 16

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 247

uaugaaguuc caccugcaua g 21

<210> 248

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 248

agguggaacu ucuauc 16

<210> 249

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

guaugaaguu ccaccugcau a 21

<210> 250

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 250

gguggaacuu cauacc 16

<210> 251

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

gguaugaagu uccaccugca u 21

<210> 252

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

guggaacuuc auacca 16

<210> 253

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 253

ugguaugaag uuccaccugc a

21

<210> 254

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 254

ugauuaugga aaauacc

16

<210> 255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 255

gguauuuucca uaaucucca u

21

<210> 256

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 256

aaauacccuc ugcauu

16

<210> 257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 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 gggguauuuc c	21
<210> 260	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 260	
acccucugc auugug	16
<210> 261	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 261  
cacaaugcag agggguauuu c 21  
<210> 262  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 262  
uugugcugua gaaaaa 16  
<210> 263  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 263  
uuuuucuaca gcacaaugca g 21  
<210> 264  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 264  
acgcucucca cuuaua 16  
<210> 265  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 265

uauaagugga gagcguccuu 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	
uugcuauau aaguggagag c	21
<210> 268	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 268	
gugccaagu agacau	16
<210> 269	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 269	
augucuacu gggcaccuuu a	21

<210> 270  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 270  
 ugccaagua gacaua 16  
 <210> 271  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 271  
 uaugucuacu ug'gcacuu u 21  
 <210> 272  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 272  
 gcccaaguag acauaa 16  
 <210> 273  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 273  
 uuaugucuac uuggcacuu u 21  
 <210> 274  
 <211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 274

cccaaguaga cauaaa

16

<210> 275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 275

uuuauaucua cuugggcacc u

21

<210> 276

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 276

caaguagaca uaaaag

16

<210> 277

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 277

uuuuuauauc uacuugggca c

21

<210> 278

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

aaguagacau aaaaga 16

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

ucuuuuuangu cuacuugggc a 21

<210> 280

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

aguagacaua aaagau 16

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 281

aucuuuuuug ucuacuuggg c 21

<210> 282

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 282  
auuuauagcag augcaa 16  
<210> 283  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 283  
uugcaucugc auaaaauacag 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 ccgauaacug 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

cgaggcuucu gaauga 16

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 289

ucauucagaa gccucguauc a 21

<210> 290

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 290

gaggcuucug aaugaa	16
<210> 291	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 291	
uucauucaga agccucguau c	21
<210> 292	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 292	
aggcuucuga augaag	16
<210> 293	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 293	
cuucauucag aagccucgua u	21
<210> 294	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 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

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

uucauggucu gaguguaccc g 21

<210> 300

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

acugucuugg ucucau 16

<210> 301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

augagaccaa gacaguaaga u 21

<210> 302

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

cugucuuggu cucaua 16

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

uaugagacca agacaguaag a 21

<210> 304

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

ugucuugguc ucauac 16

<210> 305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

guaugagacc aagacaguaa g 21

<210> 306

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

auauuugggu auugca 16

<210> 307

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 307

ugcaauaccc aaauauacuu g 21

<210> 308

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 308

ggguauugca aagaag 16

<210> 309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 309

cuucuuugca auacccaaau a 21

<210> 310

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 310

uuuuccaaca gaaaag 16

<210> 311

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 311  
cuuuucuguu ggaaaauuug 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  
aaugcucca caugccacu 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 ccaaaagcca 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

<400> 319  
 uaaaagcuga guccaaaagc c 21  
 <210> 320  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 320  
 cuaggagaua ucaauu 16  
 <210> 321  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 321  
 aaugauauc uccuagcauc a 21  
 <210> 322  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 322  
 uaggagauau caauua 16  
 <210> 323  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 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 auuauuc	16
<210> 325	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 325	
gauaaauugau aucuccuagc a	21
<210> 326	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 326	
gagauaucaa uuauucg	16
<210> 327	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 327	
cgauaaauuga uaucuccuag c	21
<210> 328	

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 328

agauaucaau uaucga

16

<210> 329

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 329

ucgauaaauug auaucuccua g

21

<210> 330

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 330

auauuugucc caauug

16

<210> 331

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

caauugggac aaauauugug a

21

<210> 332

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

uauuuguccc aaugu 16

<210> 333

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

acaauuggga caauuuugu g 21

<210> 334

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

ccaauugucc uauga 16

<210> 335

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

ucauaggac aaugggaca 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 uccucuuaa 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 auccucuua 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

aaguuccacc 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	
augagcucau 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

<210> 353  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 353  
 ugaucuccau cuucugaaug a 21

<210> 354  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 354  
 agaagaugga gaucau 16

<210> 355  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 355  
 augaucucca ucuucugaau g 21

<210> 356  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 356  
 gaagauggag aucauc 16

<210> 357

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 357

gaugaucucc aucuucugaa u 21

<210> 358

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 358

aagauggaga ucaucu 16

<210> 359

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 359

agaugaucuc caucuucuga a 21

<210> 360

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 360

gauggagauc aucucu 16

<210> 361

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

agagaugauc uccaucuuc g 21

<210> 362

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 362

acacucagac caugaa 16

<210> 363

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

uucauggucu gaguguaccc g 21

<210> 364

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

uucauggucu gaguguaccc g 21

<210> 365

<211> 21

<212> RNA

<213> 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	
uucauggucu gaguguacc	19
<210> 373	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 373	
uucauggucu gaguguaccc g	21
<210> 374	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 374	
uuggacucag cuuuua	16
<210> 375	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 375	
uuggacucag cuuuua	16
<210> 376	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 376	
uaaaagcuga guccaaaag	19
<210> 377	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 377	

uaaaagcuga 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

<210> 382  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 382  
 ucucugucau cugguu 16  
 <210> 383  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 383  
 aaccagauga cagagaggag g 21  
 <210> 384  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 384  
 cucugucauc ugguuc 16  
 <210> 385  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 385  
 gaaccagaug acagagagga g 21  
 <210> 386  
 <211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 386

ucugucaucu gguucc

16

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 387

ggaaccagau gacagagagg a

21

<210> 388

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 388

cugucaucug guuccc

16

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 389

gggaaccaga ugacagagag g

21

<210> 390

<211> 16

<212> 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

ggggaaccag augacagaga g

21

<210> 392

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

caccauccu uuguau

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  
accuacccuu uguaug 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  
ccaucuccuuu guaugu 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

caucccuug uauguc 16

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 399

gacauacaaa gggauagguga 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
<210> 403	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 403	
agaggaagua auugaacau g	21
<210> 404	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 404	
ucaauuacuu ccucuc	16
<210> 405	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 405	
gagaggaagu aaugaacau g	21
<210> 406	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 406	
cuuugucua uacuuu	16

<210> 407

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 407

aaaguaauag acaaaggggu c

21

<210> 408

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 408

uuugucuaau acuuug

16

<210> 409

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 409

caaaguaaua gacaaagggg u

21

<210> 410

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 410

uugucuaaua cuuugu

16

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 411

acaaaguaau agacaaaggg g 21

<210> 412

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 412

auggccaauuc uggccu 16

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 413

aggccagauu ggccauguaa a 21

<210> 414

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

uuggcugacc uccucu 16

<210> 415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 415

agaggagguc agccaaggcc a 21

<210> 416

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

ggcugaccuc cucucu 16

<210> 417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 417

agagaggagg ucagccaagg c 21

<210> 418

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 418

gcugaccucc ucucug 16

<210> 419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 419

cagagaggag gucagccaag g 21

<210> 420

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 420

cugaccuccu cucugu 16

<210> 421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 421

acagagagga ggucagccaa g 21

<210> 422

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 422

ugaccuccuc ucuguc 16

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> 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

<400> 431  
 agaugacaga gaggagguca g 21  
 <210> 432  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 432  
 uccucucugu caucug 16  
 <210> 433  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 433  
 cagaugacag agaggagguc a 21  
 <210> 434  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 434  
 gucaucuggu uccccu 16  
 <210> 435  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 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 uucuaa	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	

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

auuggcuuuu ucuaug

16

<210> 441

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 441

cauagaaaa gccaaauagc a

21

<210> 442

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 442

uuggcuuuuu cuaugg

16

<210> 443

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 443

ccaauagaaaa agccaauaag c

21

<210> 444

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 444

uucuauggca acaugu 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

ucuauggcaa caugua 16

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

uacauguugc cauagaaaaa g 21

<210> 448

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

cucucauga ccugcc

16

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 449

ggcaggucan gaagagaug g

21

<210> 450

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 450

ucucaugac cugccu

16

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 451

aggcaggucan ugaagagaau g

21

<210> 452

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 452  
cuucaugacc ugccuc 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  
ugaggcaggu 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

<210> 465  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 465  
 accucugcac acugaggcag g 21

<210> 466  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 466  
 ucagugugca gaggua 16

<210> 467  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 467  
 uaccucugca cacugaggca g 21

<210> 468  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 468  
 caucgugaac cccaug 16

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 469

caugggguuc acgaugaccc a 21

<210> 470

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 470

aucgugaacc ccaugg 16

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 471

ccaugggguu cacgaugacc c 21

<210> 472

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 472

ucgugaaccc cauggg 16

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 473

cccaugggggu 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

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

oligonucleotide

<400> 477

uguuugccuu cuuccuggag u

21

<210> 478

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 478

ggaagaaggc aaacau

16

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 479

auguuugccu ucuuccugga g

21

<210> 480

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 480

gucaccaucc cuuugu

16

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 481

acaaagggau ggugaccagc a 21

<210> 482

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 482

ucaccauccc 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

aucccuuugu augucg 16

<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 485  
cgacauacaa agggauggug a 21  
<210> 486  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 486  
uguauugucgu gaagca 16  
<210> 487  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 487  
ugcuucacga cauacaaagg g 21  
<210> 488  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 488  
guaugucgug aagcag 16  
<210> 489  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 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	
gucgugaagc agacca	16
<210> 493	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 493	
uggucugcuu cagacauac 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  
 cgugaagcag 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

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 498

gugaagcaga ccaucu

16

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 499

agauggucug cuucacgaca u

21

<210> 500

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 500

gggagacaug uucaau

16

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 501

auugaacaug ucuccacca a

21

<210> 502

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 502

ggagacaugu ucaauu

16

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 503

aaaugaacau gucucccacc a

21

<210> 504

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 504

gagacauguu caauua

16

<210> 505

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 505

uaauugaaca ugucucccac c

21

<210> 506

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 506  
agacauguuc aauuac 16  
<210> 507  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 507  
guaauugaac augucucca c 21  
<210> 508  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 508  
gacauguuc aauacu 16  
<210> 509  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 509  
aguaauugaa caugucucc 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

aaguaauuga 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

auguucauuu acuucc	16
<210> 515	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 515	
ggaaguauuu gaacaugucu c	21
<210> 516	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 516	
uguucauuua cuuccu	16
<210> 517	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 517	
aggaaguauu ugaacauguc u	21
<210> 518	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 518	
caauuacuuc cucucu	16

<210> 519

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 519

agagaggaag uaaugaaca u 21

<210> 520

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 520

uuccucucuc uggcca 16

<210> 521

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 521

uggccagaga gaggaagua u 21

<210> 522

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 522

ccucucucug gccauu 16

<210> 523

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 523

aauggccaga gagaggaagu a 21

<210> 524

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 524

cucucucugg ccauug 16

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 525

caauggccag agagaggaag u 21

<210> 526

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 526

ucucucuggc cauugg 16

<210> 527

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 527

ccaauaggcca gagagaggaa g 21

<210> 528

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 528

ugaaaacuca gagaag 16

<210> 529

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 529

cuucucugag uuuucaucca u 21

<210> 530

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 530

gaaaacucag agaaga 16

<210> 531

<211> 21

<212> 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

<400> 533

uucuucucug aguuuucac c

21

<210> 534

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 534

aaacucagag aagaaa

16

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 535  
uuucuucucu gaguuuucac 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  
uuuuucuuuc 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 ccuuu 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

<400> 543  
 caaagggguc gaugcagcug u 21  
 <210> 544  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 544  
 gcaucgaccc cuuugu 16  
 <210> 545  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 545  
 acaaaggggu cgaucagcu g 21  
 <210> 546  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 546  
 caucgacccc uuuguc 16  
 <210> 547  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 547

gacaaaagggg 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	
agacaaaagg 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	

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 552

cgaccccuuu gucuau

16

<210> 553

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 553

auagacaaag gggucgaugc a

21

<210> 554

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 554

gaccccuuug ucuauu

16

<210> 555

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 555

aaauagacaaa ggggucgaug c

21

<210> 556

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 556

accccuuugu cuauua 16

<210> 557

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 557

uaauagacaa aggggucgau g 21

<210> 558

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 558

cccuuuguc uauuac 16

<210> 559

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 559

guaauagaca aaggggucga u 21

<210> 560

<211> 16

<212> 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

aguaauagac 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	
ugucuauuac 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 a	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	
acagugcgga cacuucggca a	21
<210> 576	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 576	
aaguguccgc acugua	16

<210> 577  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 577  
 uacagugcgg acacuucggc a 21

<210> 578  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 578  
 gucaucuggu uccccu 16

<210> 579  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 579  
 aggggaacca gaugacagag a 21

<210> 580  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 580  
 gucaucuggu uccccu 16

<210> 581

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 581

aggggaacca gaugacagag a 21

<210> 582

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 582

gucaucuggu uccccu 16

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 583

aggggaacca gaugacagag a 21

<210> 584

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 584

gucaucuggu uccccu 16

<210> 585

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 585

aggggaacca gaugacagag a 21

<210> 586

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 586

aggaagaagg caaaca 16

<210> 587

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 587

uguuugccuu cuuccuggag u 21

<210> 588

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 588

aggaagaagg caaaca 16

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 589

uguuugccuu cuuccuggag u

21

<210> 590

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 590

aggaagaagg caaaca

16

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 591

uguuugccuu cuuccuggag u

21

<210> 592

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 592

aggaagaagg caaaca

16

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 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	

<400> 597  
ucugcuucac gacauacaaa g 21  
<210> 598  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 598  
uauugcuguga agcaga 16  
<210> 599  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 599  
ucugcuucac gacauacaaa g 21  
<210> 600  
<211> 16  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 600  
uauugcuguga agcaga 16  
<210> 601  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 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 ugucuccac 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 ugucuccac c	21

<210> 606  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide  
 <400> 606  
 gagacauguu caauua 16  
 <210> 607  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide  
 <400> 607  
 uaaauugaaca ugucuccac c 21  
 <210> 608  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide  
 <400> 608  
 gagacauguu caauua 16  
 <210> 609  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide  
 <400> 609  
 uaaauugaaca ugucuccac c 21  
 <210> 610  
 <211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 610

acauguucaa uuacuu

16

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 611

aaguaauuga acaugucucc c

21

<210> 612

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 612

acauguucaa uuacuu

16

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 613

aaguaauuga acaugucucc c

21

<210> 614

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 614

acauguucaa uuacuu 16

<210> 615

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 615

aaguaauuga acaugucucc c 21

<210> 616

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 616

acauguucaa uuacuu 16

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

aaguaauuga acaugucucc c 21

<210> 618

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 618  
ugaaaacuca 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  
ugaaaacuca 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

ugaaaacuca 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

ugaaaacuca 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
<210> 627	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 627	
ucuucucuga guuucaucc a	21
<210> 628	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 628	
gaaaacucag agaaga	16
<210> 629	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 629	
ucuucucuga guuucaucc a	21
<210> 630	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 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

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 635

uacagugcgg acacuucggc a 21

<210> 636

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 636

aaguguccgc acugua 16

<210> 637

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 637

uacagugcgg acacuucggc a 21

<210> 638

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 638

aaguguccgc acugua 16

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 639

uacagugcgg acacuucggc a 21

<210> 640

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 640

aaguguccgc acugua 16

<210> 641

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 641

uacagugcgg acacuucggc a 21

<210> 642

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 642

cugaccuccu cucugu 16

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 643

acagagagga ggucagccaa g 21

<210> 644

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 644

cugaccuccu cucugu 16

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 645

acagagagga ggucagccaa g 21

<210> 646

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 646

cugaccuccu cucugu 16

<210> 647

<211> 21

<212> RNA

<213> 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

<400> 655  
 ucuucucuga guuuucaucc a 21  
 <210> 656  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 656  
 gaaaacucag agaaga 16  
 <210> 657  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 657  
 ucuucucuga guuuucaucc a 21  
 <210> 658  
 <211> 16  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 658  
 gaaaacucag agaaga 16  
 <210> 659  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 659

ucuucucuga 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	
aguaauagac 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	
aguaauagac aaaggggucg a	21
<210> 664	

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 664

cccuuugucu auuacu

16

<210> 665

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 665

aguaauagac aaagggucg a

21

<210> 666

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 666

aggaagaagg caaaca

16

<210> 667

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 667

uguuugccuu cuuccugga

19

<210> 668

<211> 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 gccacagaaa gcccgcgcgc gcgcgggcca gggaagggcc acccaggggt 60

ccccacttc ccgcttgggc gcccgacgg cgaatggagc aggggcgcgc agataattaa 120

agatttacac acagctggaa gaaatcatag agaagccggg cgtggtggct catgcctata 180

atcccagcac ttttggaggc tgaggcgggc agatcacttg agatcaggag ttcgagacca 240

gcctggtgcc ttggcatctc ccaatggggt ggctttgctc tgggctcctg ttcctgtga 300

gtgcctggt cctgctcagc gtggcaagct ctgggaacat gaaggtcttg caggagccca 360

cctgcgtctc cgactacatg agcatctcta ctgacgagtg gaagatgaat ggtcccacca 420

attgcagcac cgagctccgc ctgttgtagc agctggtttt tctgctctcc gaagcccaca 480

cgtgtatccc tgagaacaac ggaggcgcgg ggtgcgtgtg ccacctgctc atggatgacg 540

tggtcagtgc ggataactat aacctggacc tgtgggctgg gcagcagctg ctgtggaagg 600

gtccttcaa gccacgcgag catgtgaaac ccaggggccc aggaaacctg acagttcaca 660

ccaatgtctc cgacactctg ctgctgacct ggagcaaccc gtatccccct gacaattacc 720

tgtataatca tctcacctat gcagtaaca tttggagtga aaacgaccg gcagatttca 780

gaatctataa cgtgacctac ctagaacct cctccgcat cgcagccagc accctgaagt 840

ctgggatttc ctacagggca cgggtgaggg cctgggctca gtgctataac accacctgga 900

gtgagtgagg cccagcacc aagtggcaca actcctacag ggagcccttc gagcagcacc 960  
tcttgcctggg cgtcagcgtt tcttcgattg tcatcctggc cgtctgcctg ttgtgctatg 1020  
tcagcatcac caagattaag aaagaatggt gggatcagat tcccaacca gcccgagcc 1080  
gcctcgtggc tataataatc caggatgctc aggggtcaca gtgggagaag cgggtcccgag 1140  
gccaggaacc agccaagtgc ccacactgga agaattgtct taccaagctc ttgcctgtt 1200  
ttctggagca caacatgaaa agggatgaag atcctcaca ggctgccaaa gagatgcctt 1260

tccagggtc tggaaaatca gcatggtgcc cagtggagat cagcaagaca gtctctggc 1320  
cagagagcat cagcgtggtg cgatgtgtgg agttgtttga ggccccggtg gagtgtgagg 1380  
aggaggagga ggtagaggaa gaaaaaggga gcttctgtgc atcgctgag agcagcaggg 1440  
atgacttcca ggagggaagg gagggcattg tggccccggt aacagagagc ctgttcctgg 1500  
acctgctcgg agaggagaat gggggctttt gccagcagga catgggggag tcatgccttc 1560  
ttccaccttc gggaagtacg agtgctcaca tgcctggga tgagttcca agtcagggc 1620  
ccaaggaggc acctccctgg ggcaaggagc agcctctcca cctggagcca agtcctcctg 1680

ccagcccgac ccagagtcca gacaacctga cttgcacaga gacgcccctc gtcacgcag 1740  
gcaacctgc ttaccgcagc ttcagcaact cctgagcca gtaccgtgt cccagagagc 1800  
tgggtccaga cccactgctg gccagacacc tggaggaagt agaaccgag atgccctgtg 1860  
tccccagct ctctgagcca accactgtgc cccaacctga gccagaaacc tgggagcaga 1920  
tcttcgccc aaatgtctc cagcatgggg cagctgcagc cccgtctcg gccccacca 1980  
gtggctatca ggagtttga catgcggtgg agcagggtgg caccagggc agtcggtgg 2040  
tgggcttggg tccccagga gaggtggtt acaaggcctt ctcaagcctg cttgccagca 2100

gtgctgtgtc cccagagaaa tgtgggtttg gggttagcag tggggaagag ggtataagc 2160  
ctttccaaga cctattcct gggtgccctg gggacctgc cccagtcct gtcccttgt 2220  
tcacctttgg actggacagg gagccacctc gcagtccga gagtcacat ctccaagca 2280  
gtccccaga gcacctgggt ctggagccgg gggaaaagg agaggacatg ccaaagcccc 2340  
cacttcccc ggagcaggcc acagacccc ttgtggacag cctgggcagt ggcattgtct 2400  
actcagccct tacctgccac ctgtgcggcc acctgaaaca gtgtcatggc caggaggatg 2460  
gtggccagac cctgtcatg gccagtctt gctgtggctg ctgctgtgga gacagtcct 2520

cgccccctac aacccccctg agggccccag accctctcc aggtggggtt cactggagg 2580  
ccagtctgtg tccggcctcc ctggcacct cgggcctctc agagaagagt aaatcctcat 2640  
catcttcca tctgccctt ggcaatgctc agagctcaag ccagaccccc aaaatcgtga 2700  
actttgtctc cgtgggacct acatacatga gggtctctta ggtgcatgtc ctcttgttgc 2760

tgagtctgca gatgaggact agggcttatac catgcctggg aaatgccacc tcctggaagg 2820  
cagccaggct ggcagatttc caaaagactt gaagaacat ggtatgaagg tgattggccc 2880  
cactgacgtt ggcctaacac tgggctgcag agactggacc ccgcccagca ttgggctggg 2940

ctcgccacat cccatgagag tagagggcac tgggtcgccg tgccccacgg caggccctg 3000  
caggaaaact gagggccttg ggcacctga ctgtgaacg agttgttggc tgctccctcc 3060  
acagcttctg cagcagactg tcctgttgt aactgccaa ggcatgttt gccaccaga 3120  
tcatggccca cgtggaggcc cactgcctc tgtctactg aactagaagc cgagcctaga 3180  
aactaacaca gccatcaagg gaatgacttg ggcggccttg ggaaatcgat gagaaattga 3240  
acttcaggga ggggtggcat tgcctagagg tgcctattca tttaacagag ctcccttagg 3300  
ttgatgctgg aggcagaatc ccggctgtca aggggtgttc agttaagggg agcaacagag 3360

gacatgaaaa attgctatga ctaaagcagg gacaatttgc tgccaaacac ccatgcccag 3420  
ctgtatggct gggggctcct cgtatgcatg gaaccccag aataaatatg ctccagccacc 3480  
ctgtgggccc ggcaatccag acagcaggca taaggcacca gttaccctgc atgttgccc 3540  
agacctcagg tgctaggaa ggcgggaacc ttgggttgag taatgctcgt ctgtgtgttt 3600  
tagtttcatc acctgttacc tgtgtttgct gaggagagtg gaacagaagg ggtggagttt 3660  
tgtataaata aagtttcttt gtctctttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3710

<210> 679

<211> 5190

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 679

ccagaagttc tccagggttt ccgcagagcg actttttcgc tgctgtgag ctgcagcgcg 60  
ggagagctcg ggctcgcgcg gaccccagcg cctggcaggc tgacagcgct ctctcgcccc 120  
aggtgcccgc gcgcgtggtg agcagctgca ccaggtggcg tccggggtgg ggtcaatgaa 180  
gcgcagcctg aggaagatgt ggccgccttg agaaaagaag gagccccagg gcgttgtcta 240  
tgaggatgtg ccggacgaca cggaggattt caaggaatcg cttaaggtgg tttttgaagg 300  
aagtgcataa ggattacaaa actttaataa gcaaaaagaa ttaaaaagat gtgacgatat 360  
ggacaccttc ttcttgcatl atgctgcagc agaaggccaa attgagctaa tggagaagat 420

caccagagat tcctcttttg aagtgtgca tgaatggat gattatggaa ataccctct 480  
gcattgtgct gtagaaaaaa accaaattga aagcgttaag tttcttctca gcagaggagc 540  
aaacccaaat ctccgaaact tcaacatgat ggctcctctc cacatagctg tgcagggcac 600

gaataatgag gtgatgaagg tcttgcttga gcatagaact attgatgtta atttgaagg	660
agaaaatgga aacacagctg tgatcattgc gtgcaccaca aataatagcg aagcattgca	720
gattttgctt aaaaaaggag ctaagccatg taaatcaaat aaatggggat gtttcctat	780
tcaccaagct gcattttcag gttccaaaga atgcatggaa ataatactaa ggtttggatga	840
agagcatggg tacagtagac agttgcacat taactttatg aataatggga aagccacccc	900
tctccacctg gctgtgcaaa atggtgactt ggaaatgac aaaatgtgcc tggacaatgg	960
tgcacaaata gaccagttgg agaagggaag gtgcacagcc attcattttg ctgccaccca	1020
gggagccact gagattgtta aactgatgat atcgtcctat tctggtagcg tggatattgt	1080
taacacaacc gatggatgtc atgagacat gcttcacaga gcttcattgt ttgatcacca	1140
tgagctagca gactatttaa ttccagtggg agcagatatt aataagatcg attctgaagg	1200
acgtctcca cttatatag caactgcttc tgcacttgg aatattgtaa atttctact	1260
ctctaaaggt gcccaagtag acataaaaga taattttgga cgtaattttc tgcatttaac	1320
tgtacagcaa cttatggat taaaaaatct gcgacctgaa tttatgcaga tgcaacagat	1380
caaagagctg gtaatggatg aagacaacga tgggtgtact cctctacatt atgcatgtag	1440
acaggggggc cctggttctg taaataacct acttggcttt aatgtgtcca ttcattccaa	1500
aagcaaagat aagaaatcac ctctgcattt tgcagccagt tatgggcgta tcaatacctg	1560
tcagaggctc ctacaagaca taagtgtac gaggcctctg aatgaagggtg accttcatgg	1620
aatgactcct ctccatctgg cagcaaagaa tggacatgat aaagtagttc agcttcttct	1680
gaaaaaagggt gcattgtttc tcagtaccca caatggctgg acagctttgc atcatgcgtc	1740
catgggcggg tacactcaga ccatgaagggt cattcttgat actaatttga agtgcacaga	1800
tcgcctggat gaagacggga acactgcact tcactttgct gcaagggaag gccacgcca	1860
agcctgtgcg cttcttctga gccacaatgc tgacatagtc ctgaacaagc agcaggcctc	1920
ctttttgcac ctitgacttc acaataagag gaaggagggtt gttcttacga tcatcaggag	1980
caaaagatgg gatgaatgtc ttaagatttt cagtcataat tctccaggca ataaatgtcc	2040
aattacagaa atgatagaat acctccctga atgcatgaag gtacttttag atttctgcat	2100
gttgcattcc acagaagaca agtcctgccc agactattat atcgagtata atttcaata	2160
tcttcaatgt ccattagaat tcaccaaaaa aacacctaca caggatgtta tatatgaacc	2220
gcttacagcc ctcaacgcaa tggtaaaaa taaccgcata gagcttctca atcatcctgt	2280
gigttaaagaa tatttactca tgaaatggtt ggcttatgga tttagagctc atatgatgaa	2340
tttaggatct tactgtcttg gtctcatacc tatgaccatt ctgctgtca atataaaacc	2400
aggaatggct ttcaactcaa ctggcatcat caatgaaact agtgatcatt cagaaatact	2460

agataccacg aattcatac taataaaaac ttgtatgatt ttagtgtttt tatcaagtat 2520

atttgggtat tgcaaagaag cggggcaaat tttccaacag aaaaggaatt attttatgga 2580

tataagcaat gtctttgaat ggattatcta cagcagggc atcatTTTTg tgctgccctt 2640

gtttgttgaa ataccagctc atctgcagtg gcaatgtgga gcaattgctg tttacttcta 2700

ttggatgaat ttcttattgt atcttcaaag atttgaaaat tgtggaattt ttattgttat 2760

gttggaggta attttgaaaa ctttgttgag gtctacagtt gtatttatct tccttcttct 2820

ggcttttga ctcagctttt acatcctcct gaatttacag gatcccttca gctctccatt 2880

gctttctata atccagacct tcagcatgat gctaggagat atcaattatc gagagtcctt 2940

cctagaacca taictgagaa atgaattggc acatccagtt ctgtcctttg cacaacttgt 3000

ttccttcaca atatttgicc caattgtcct catgaattta cttattgggtt tggcagttgg 3060

cgacattgct gaggtccaga aacatgcatac attgaagagg atagctatgc aggtggaact 3120

tcataccagc ttagagaaga agctgccact ttggtttcta cgcaaagtgg atcagaaatc 3180

caccatcgtg tatcccaaca aaccagatc tgggtgggatg ttattccata tattctgttt 3240

tttattttgc actggggaaa taagacaaga aataccaaat gctgataaat ctttagaaat 3300

ggaaatatta aagcagaaat accggctgaa ggatcttact tttctcctgg aaaaacagca 3360

tgagctcatt aaactgatca ttcagaagat ggagatcatc tctgagacag aggatgatga 3420

tagccattgt tcttttcaag acaggtttta gaaagagcag atggaacaaa ggaatagcag 3480

atggaatact gtgttgagag cagtcaaggc aaaaacacac catcttgagc cttagctcct 3540

cagaccttca gtgaggttc taatgggggg tgcatgactt gctggttcta actttcaatt 3600

taaaaagagt gaggaagaag cagaatgatt cattttctg cgtgtgaaat catggttcct 3660

gcatgctgta taaaagtaaa ccatctttta tctctattc atattttcta ccaatcacta 3720

tgtattgggg atatctttgc agatatgttc aaattggact ggactttgat gagatataat 3780

ctcattattt gaatgggtag aaaatgaatt tgctagaaca cacattttta atgaaaagaa 3840

gtaataaatg taactattaa gctaaaatgc aaatgtcagt actgaattcc tgcttgtaa 3900

ttacataata tggatgctc tagaaaatag tcacaagtat taataatgcc ttagatgata 3960

gtcttaata ttaggttgag gtctacctaa cctaagctgc ttcctggaaa gcttcatgtt 4020

gaaagaacct atgggtggca ccatgtggac ttttctgtcc ctactgtgat gaatagcccc 4080

acccttcttg ctgtcccaa cacacctgat gtcactttga gccatatagt tgaagtacaa 4140

attaatagge cttatgatat gcacgaattt tactatagat aatatatgtt gtttctggtt 4200

ttgtttgcc aatgagcataa taaatgtaaa acctatatag tatccctgtg attattgtat 4260  
 gagcctttgt ttgagatttg aaaacaacat ggctccatca catattccct tttttctttt 4320  
 gatgtctact caaatcatga attaatcaca tacctcatca ttaatctttt caaggtcctt 4380  
 ctattgtttt gtctgatttt ctccatcatc ctgattagca tgtttattcc ctccactacc 4440  
 ccaggagata ttactgttaa tgaatatgtc ttgggctatg tatgtgtcct tgtgttatgt 4500  
 tgtacagtgt tgttttgagt ctgttattat ttacacagat gttattatgc tatagcttct 4560  
 atttctgttt ttgtctctta tttctcttat aattctcact tatttctat tttttctact 4620  
  
 catttctatt tgttactcct ttttactgga catgatgttt acaagataca actgtgttac 4680  
 tgtattccat ctagtacggg gcctttgggtg tggcttacta tttcattgtg tgcaccacc 4740  
 caccaccac actggacttt tctagagatg gacagcttgg ttacctcac ctccctgcac 4800  
 tcattctcaa acatactgat gtccatacaa accagcagag tgctgaggga cgatatgtac 4860  
 tattacaaaa ccagacactt ttacattcat ggtccaacag atcacatggc ctagaggcaa 4920  
 tgttgcatat accttaatct ttgatatgaa taatatcttt gttctttata tttcttaaaa 4980  
 cagaaagggg ggaaaatcac tatacagaag caatatccaa agatctcctg atcataaaga 5040  
  
 caaggggtct tttcagtctt ccctctctc aaaccttgtg tagcattgca caatatagat 5100  
 ctcagtcaac attcactgag tgccaagaat gtgagaaaca ctgtaccatg cctgtcatgc 5160  
 gaaatattta aataaacaga ttgtcttaca 5190  
  
 <210> 680  
 <211> 2883  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 680  
  
 acgtgctcc ttcggtttcc ctgaaacctt acccgccctg gggaggcgcg cagcagaggc 60  
 tccgattcgg ggcaggtgag aggtctgactt tctctcgggt cgtccagtgg agctctgagt 120  
 ttcgaatcgg cggcggcgga tttcccgcg ccccgcgctc ggggtctcca ggaggatgcg 180  
  
 gagccccagc gcggcgtggc tgctgggggc cgccatcctg ctagcagcct ctctctcctg 240  
 cagtggcacc atccaaggaa ccaatagatc ctctaaagga agaagcctta ttggtaaggt 300  
 tgatggcaca tcccacgtca ctggaaaagg agttacagtt gaaacagtct tttctgtgga 360  
 tgagttttct gcatctgtcc tctctggaaa actgaccact gtcttcttc caattgtcta 420  
 cacaattgtg tttgtgtggg gtttgccaag taacggcatg gccctgtggg tctttctttt 480  
 ccgaactaag aagaagcacc ctgctgtgat ttacatggcc aatctggcct tggctgacct 540

cctctctgtc atctgggtcc ccttgaagat tgcctatcac atacatggca acaactggat 600

ttatggggaa gctctttgta atgtgcttat tggttttttc tatggcaaca tgtactgttc 660

cattctcttc atgacctgcc tcagtgtgca gaggtattgg gtcacgtga accccatggg 720

gcactccagg aagaaggcaa acattgccat tggcatctcc ctggcaatat ggctgctgat 780

tctgtggtc accatccctt tgtatgtcgt gaagcagacc atcttcattc ctgccctgaa 840

catcacgacc tgtcatgatg ttttgcctga gcagctcttg gtgggagaca tgttcaatta 900

cttcctctct ctggccattg gggctcttct gtccccagcc ttcctcacag cctctgccta 960

tgtgctgatg atcagaatgc tgcgatcttc tgccatggat gaaaactcag agaagaaaag 1020

gaagagggcc atcaaaactca ttgtcactgt cctggccatg tacctgatct gcttcactcc 1080

tagtaacctt ctgcttggg tgcatatttt tctgattaag agccagggcc agagccatgt 1140

ctatgccctg tacattgtag ccctctgcct ctctaccctt aacagctgca tcgaccctt 1200

tgtctattac ttgtttcac atgatttcag ggatcatgca aagaacgctc tcctttgccg 1260

aagtgtccgc actgtaaagc agatgcaagt atccctcacc tcaaagaaac actccaggaa 1320

atccagctct tactcttcaa gttcaaccac tgtaagacc tcctattgag tttccagggt 1380

cctcagatgg gaattgcaca gtaggatgtg gaacctgttt aatgttatga ggacgtgtct 1440

gttatttctt aatcaaaaag gtctcaccac ataccatgtg gatgcagcac ctctcaggat 1500

tgctaggagc tcccctgttt gcatgagaaa agtagtcccc caaattaaca tcagtgtctg 1560

tttcagaate tctctactca gatgaccca gaaactgaac caacagaagc agacttttca 1620

gaagatggtg aagacagaaa cccagtaact tgcaaaaagt agacttgggtg tgaagactca 1680

cttctcagct gaaattatat atatacacat atatatattt tacatctggg atcatgatag 1740

acttgtagg gcttcaaggc cctcagagat gatcagcca actgaacgac cttacaaatg 1800

aggaaaccaa gataaatgag ctgccagaat caggtttcca atcaacagca gtgagttggg 1860

attggacagt agaatttcaa tgtccagtga gtgaggttct tgtaccactt catcaaaatc 1920

atggatcttg gctgggtgcg gtgctcatg cctgtaatcc tagcatttg ggaggtgag 1980

gcaggcaatc acttgaggtc aggagttcga gaccagcctg gccatcatgg cgaaacctca 2040

tctctactaa aaatacaaaa gttaccagg tgtgtggtgc acgtttgtaa tcccagttac 2100

tcaggaggct gaggcacaag aattgagtat cactttaact caggaggcag aggttgcagt 2160

gagccgagat tgcaccactg cactccagct tgggtgataa aataaaataa aatagtcgtg 2220

aatcttgttc aaaatgcaga ttcctcagat tcaataatga gagctcagac tgggaacagg 2280

gcccaggaat ctgtgtggta caaacctgca tgggttttat gcacacagag atttgagaac 2340  
cattgttctg aatgctgctt ccatttgaca aagtgccgtg ataatttttg aaaagagaag 2400  
caaacaatgg tgtctctttt atgttcagct tataatgaaa tctgtttgtt gacttattag 2460  
gactttgaat tatttcttta ttaaccctct gagtttttgt atgtattatt attaaagaaa 2520  
aatgcaatca ggatttttaa catgtaaata caaattttgt ataacttttg atgacttcag 2580  
tgaaattttc aggtagtctg agtaatagat tgttttgcca cttagaatag catttgccac 2640  
ttagtatttt aaaaaataat tgttggagta ttattgtca gttttgttca cttgttatct 2700  
  
aatacaaaat tataaagcct tcagagggtt tggaccacat ctctttggaa aatagtttgc 2760  
aacatattta agagatactt gatgccaaaa tgactttata caacgattgt atttggact 2820  
tttaaaaata attattttat tgtgtaattg atttataaat aacaaaattt tttttacaac 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.