



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0107908
(43) 공개일자 2023년07월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/1136 (2013.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7023224(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년06월20일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2022-7014764
원출원일자(국제) 2012년06월20일
심사청구일자 2022년05월25일
- (85) 번역문제출일자 2023년07월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/043378
(87) 국제공개번호 WO 2012/177784
국제공개일자 2012년12월27일
- (30) 우선권주장
61/499,620 2011년06월21일 미국(US)
61/638,288 2012년04월25일 미국(US)
- (71) 출원인
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 헨리 에이. 테
르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
- (72) 발명자
베텐코트, 브라이언
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 써드 플로워
써드 스트리트300
케르베스, 윌리엄
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 써드 플로워
써드 스트리트300
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김영철, 김 순 영

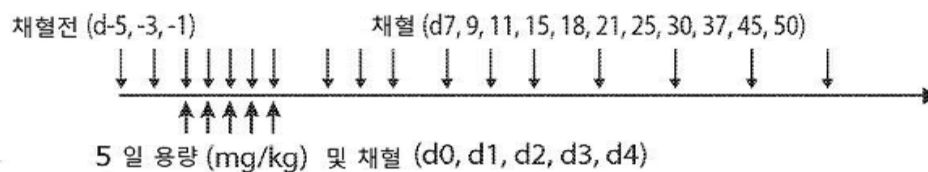
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 안지오펀이오티-유사 3(ANGPTL3) iRNA 조성물 및 그사용 방법

(57) 요약

본 발명은 ANGPTL3 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개 절단이 발생하도록 하는 iRNA 조성물을 제공한다. ANGPTL3 유전자는 세포, 예컨대, 인간과 같은 피검자 내의 세포 내에 있을 수 있다. 또한, 본 발명은 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하고/하거나, ANGPTL3 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이득을 보게 되는 피검자, 예컨대, 고지질혈증 또는 고중성지방혈증을 앓고 있거나 앓기 쉬운 피검자와 같이, 지질 대사 질환을 앓고 있거나 앓기 쉬운 피검자를 치료하기 위한 본 발명의 iRNA 조성물의 사용 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/713 (2013.01)

A61P 3/06 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/321 (2013.01)

C12N 2310/3515 (2013.01)

(72) 발명자

피츠제럴드, 케빈

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로워 씨드 스트리트300

프랭크-카메네츠키, 마리아

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로워 씨드 스트리트300

밀스테인, 스튜어트

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로워 씨드 스트리트300

술가-모르스카야, 스베틀라나

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로워 씨드 스트리트300

명세서

청구범위

청구항 1

ANGPTL3의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)에 있어서, 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥은 SEQ ID NO:1의 뉴클레오티드 서열과는 3 뉴클레오티드들 이하로 상이한 적어도 15 개 연속 뉴클레오티드들을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 SEQ ID NO:5의 뉴클레오티드 서열과는 3 뉴클레오티드들 이하로 상이한 적어도 15 개 연속 뉴클레오티드들을 포함하는 것을 특징으로 하는 이중-가닥 리보핵산(dsRNA).

청구항 2

ANGPTL3의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA)에 있어서, 상기 dsRNAs는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 안티센스 가닥은 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에 열거된 상기 안티센스 가닥들 중 어느 하나와 3 뉴클레오티드들 이하로 상이한 적어도 15 개 연속 뉴클레오티드들을 포함하는 상보성의 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는 이중-가닥 리보핵산(dsRNA).

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 센스 및 안티센스 가닥들은 표 7 및 8의 AD-52981.1, AD-53063.1, AD-53001.1, AD-53015.1, AD-52986.1, AD-52953.1, AD-53024.1, AD-53033.1, AD-53030.1, AD-53080.1, AD-53073.1, AD-53132.1, AD-52983.1, AD-52954.1, AD-52961.1, AD-52994.1, AD-52970.1, AD-53075.1, AD-53147.1 및 AD-53077.1으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열들을 포함하는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 dsRNA는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 변형된 뉴클레오티드들 중 적어도 하나가 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 5'-포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오티드 및 콜레스테릴 유도체 또는 도데카노산 비스테실아미드기에 연결된 말단 뉴클레오티드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 변형된 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금(locked) 뉴클레오티드, 무염기(abasic) 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포라미드산염 및 뉴클레오티드를 포함하는 비-천연 염기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 상보성의 영역은 길이가 적어도 17 뉴클레오티드들인 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 8

제2항에 있어서,

상기 상보성의 영역은 길이가 19 에서 21 뉴클레오타이드들인 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 상보성의 영역은 길이가 19 뉴클레오타이드들인 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,

각 가닥은 길이가 30 뉴클레오타이드들 이하인 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

적어도 하나의 가닥은 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함하는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,

적어도 하나의 가닥은 적어도 두 개의 뉴클레오타이드들의 3' 오버행을 포함하는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

리간드를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 리간드는 상기 dsRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 콘쥬게이트되는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

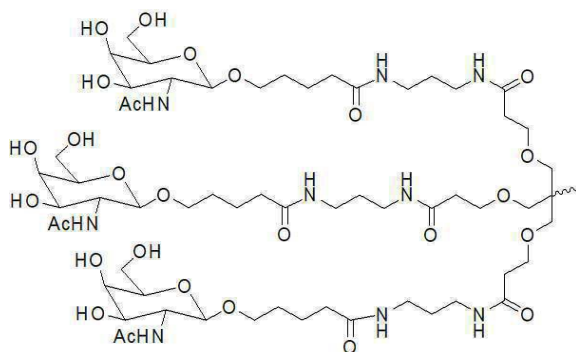
청구항 15

제13항에 있어서,

상기 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GaINAc) 유도체인 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 16

제15항에 있어서,



상기 리간드는

인 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 17

제2항에 있어서,

상기 상보성의 영역은 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 안티센스 서열들 중 하나로 이루어져 있는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 dsRNA는 표 2, 3, 9 및 10의 서열로부터 선택된 센스 가닥 서열로 이루어진 센스 가닥 및 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 서열들로부터 선택된 안티센스 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 포함하는 것을 특징으로 하는 dsRNA.

청구항 19

제1항 또는 제2항의 dsRNA를 포함하는 세포.

청구항 20

dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터에 있어서, 상기 dsRNA는 ANGPTL3을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일 부분에 대한 상보성의 영역을 포함하고, 상기 dsRNA는 길이가 30 염기쌍 이하이며, 상기 dsRNA는 상기 절단용 mRNA를 표적화하는 벡터.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 상보성의 영역은 길이가 적어도 15 뉴클레오티드들인 것을 특징으로 하는 벡터.

청구항 22

제20항에 있어서,

상기 상보성의 영역은 길이가 19 내지 21 뉴클레오티드들인 것을 특징으로 하는 벡터.

청구항 23

제20항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 24

제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제20항의 벡터를 포함하는 ANGPTL 3 유전자의 발현 억제용 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

지질 제형을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서,

상기 지질 제형은 SNALP 또는 XTC를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서,

상기 지질 제형은 MC3을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 28

세포 내의 ANGPTL3 발현을 억제하는 방법에 있어서,

- (a) 상기 세포를 제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제20항의 벡터와 접촉시키는 단계; 및
- (b) ANGPTL3 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻는데 충분한 시간 동안 단계 (a)에서 생성된 세포를 유지하여, 상기 세포 내에서 상기 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포 내의 ANGPTL3 발현을 억제하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,
상기 세포는 피검자 내에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,
상기 피검자는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서,
상기 인간 피검자는 지질 대사 질환을 앓고 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,
상기 지질 대사 질환은 고지질혈증 또는 고중성지방혈증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 ANGPTL3 발현은 적어도 약 30% 정도 억제되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

ANGPTL3 발현의 감소로 이득을 보게되는 질환을 갖는 피검자를 치료하는 방법에 있어서, 상기 피검자에게 제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제20항의 벡터의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 피검자를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서,
상기 질환은 지질 대사 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,
상기 지질 대사 질환은 고지질혈증 또는 고중성지방혈증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제34항에 있어서,
상기 피검자에게 상기 dsRNA의 투여는 하나 이상의 혈청 지질의 감소 및/또는 ANGPTL3 단백질 축적의 감소를 가져오는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제34항에 있어서,

상기 dsRNA는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

피검자 내에서 ANGPTL3 발현을 억제하는 방법에 있어서,

상기 피검자에게 제1항 또는 제2항의 dsRNA 또는 제20항의 벡터의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 피검자 내에서 ANGPTL3의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 dsRNA는 상기 피검자에게 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2011년 6월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/499,620호 및 2012년 4월 25일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/638,288호의 우선권을 주장하며, 그 각각의 전체 내용은 본원에 참조로서 포함된다.

[0002] [서열 목록]

[0003] 당해 출원은 EFS-웹을 통해 ASCII 포맷으로 제출되었고 그 전체가 여기에 참조로 포함된 서열 목록을 포함한다. 2012년 7월 11일 작성한 상기 ASCII 사본의 명칭은 12130100.txt이며, 크기는 444,346 바이트이다.

배경 기술

[0004] 안지오프이에틴-유사 3(ANGPTL3)은 지질 대사를 조절하고 간에서 우성으로 발현되는 분비된 인자의 안지오프이에틴-유사 족의 요소이다(Koishi, R. 등, (2002) *Nat. Genet.* 30(2):151-157). ANGPTL3은 중성지방의 가수분해를 촉매하는 리포단백질 리파아제(LPL)의 촉매 활성 및 고밀도 리포단백질(HDL) 인지질을 가수분해하는 내피 리파아제(EL)의 촉매 활성을 이원적으로 억제한다. 저지질혈증이지만 비만인 KK/Snk 마우스들에서, ANGPTL3 발현의 감소는 중성지방의 제거(clearance)를 촉진함으로써 고지질혈증 및 아테로마성 동맥 경화증에 대한 보호 효과를 갖는다(Ando 등, (2003) *J. Lipid Res.*, 44:1216-1223). 인간 ANGPTL3 혈장 농도는 혈장 HDL 콜레스테롤 및 HDL 인지질 수준과 양의 상관관계가 있다(Shimamura 등, (2007) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:366-372).

[0005] 지질 대사 질환은 중성지방 및/또는 콜레스테롤과 같은 혈청 지질 수준의 상승으로 이어질 수 있다. 혈청 지질의 상승은 고혈압, 심혈관 질환, 당뇨병 및 기타 병적 상태와 강하게 연관된다. 고중성지방혈증은 중성지방의 높은 혈액 수준에 의해 특징되는 지질 대사 질환의 일례이다. 고중성지방혈증은 높은 콜레스테롤 수준(고콜레스테롤혈증)이 부재하여도 아테로마성 동맥 경화증과 연관된다. 중성지방 농도가 과다한 경우(예컨대, 100 mg/dl 또는 12 mmol/l 초과), 고중성지방혈증은 체장염으로 이어질수도 있다. 고지질혈증은 혈액 내의 어느 하나 또는 모든 지질 및/또는 리포단백질의 상승된 수준에 의해 특징되는 지질 대사 질환의 다른 예이다. 식이요법, 운동 및 스타틴과 기타 약물로의 치료를 포함하는 지질 대사 질환에 대한 현재 수행되는 치료는 항상 효과가 있는 것은 아니다. 따라서, 지질 대사의 질환이 있는 피검자를 위한 대안적인 치료에 대한 요구가 업계에 존재한다.

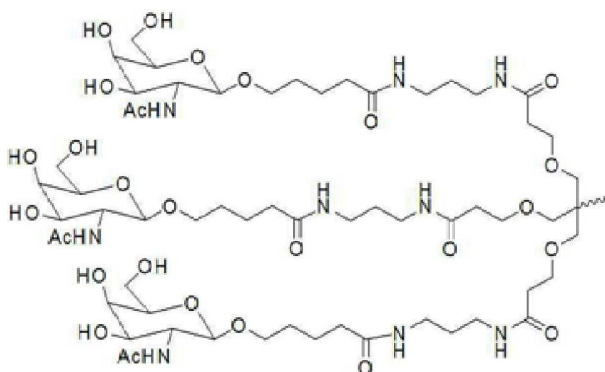
발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 ANGPL3 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개 절단이 발생하도록 하는 iRNA 조성물을 제공한다. ANGPL3 유전자는 세포, 예컨대, 인간과 같은 피검자 내의 세포 내에 있을 수 있다. 또한, 본 발명은 ANGPL3 유전자의 발현을 억제하고/하거나, ANGPL3 유전자의 발현을 억제 또는 감소로 이득을 보게 되는 피검자, 예컨대, 고지질혈증 또는 고중성지방혈증을 앓고 있거나 앓기 쉬운 피검자와 같이, 지질 대사 질환을 앓고 있거나 앓기 쉬운 피검자를 치료하기 위한 본 발명의 iRNA 조성물의 사용 방법을 제공한다.

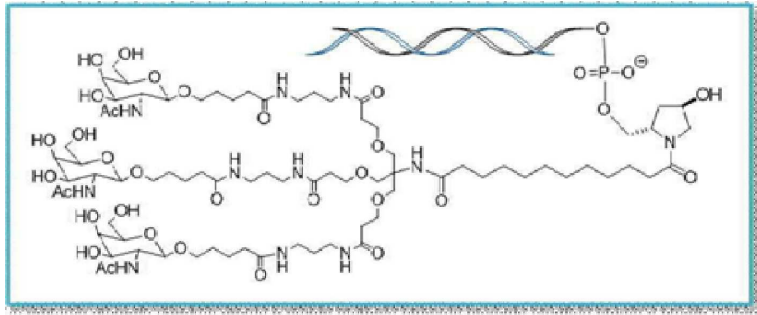
과제의 해결 수단

- [0007] 따라서, 일 양태에 있어서, 본 발명은 ANGPTL3의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNAs)을 제공한다. 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥은 SEQ ID NO:1의 뉴클레오티드 서열과는 3 뉴클레오티드들 이하로 상이한 적어도 15 개 연속 뉴클레오티드들을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 SEQ ID NO:5의 뉴클레오티드 서열과는 3 뉴클레오티드들 이하로 상이한 적어도 15 개 연속 뉴클레오티드들을 포함한다.
- [0008] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 ANGPTL3의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNAs)을 제공한다. 상기 dsRNA는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 안티센스 가닥은 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에 열거된 상기 안티센스 가닥들 중 어느 하나와 3 뉴클레오티드들 이하로 상이한 적어도 15 개 연속 뉴클레오티드들을 포함하는 상보성의 영역을 포함한다.
- [0009] 일 실시형태에 있어서, 상기 센스 및 안티센스 가닥들은 표 7 및 8의 AD-53063.1, AD-53001.1, AD-53015.1, AD-52986.1, AD-52981.1, AD-52953.1, AD-53024.1, AD-53033.1, AD-53030.1, AD-53080.1, AD-53073.1, AD-53132.1, AD-52983.1, AD-52954.1, AD-52961.1, AD-52994.1, AD-52970.1, AD-53075.1, AD-53147.1, 및 AD-53077.1으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열들을 포함한다.
- [0010] 본 발명의 특정 실시형태들에 있어서, 상기 dsRNA는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드들 중 적어도 하나가 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 5'-포스포포티오에이트기를 포함하는 뉴클레오티드 및 콜레스테릴 유도체 또는 도데카노산 비스데실아미드기에 연결된 말단 뉴클레오티드로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금(locked) 뉴클레오티드, 무염기(abasic) 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포라미드산염 및 뉴클레오티드를 포함하는 비-천연 염기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0011] 상기 dsRNAs의 상보성의 영역은 길이가 적어도 17 뉴클레오티드들, 길이가 19에서 21 뉴클레오티드들, 또는 길이가 19 뉴클레오티드들일 수 있다.
- [0012] 일 실시형태에 있어서, dsRNA의 각 가닥은 길이가 30 뉴클레오티드들 이하이다.
- [0013] dsRNA의 적어도 하나의 가닥은 적어도 하나의 뉴클레오티드 또는 적어도 두 개의 뉴클레오티드들의 3' 오버행을 포함할 수 있다.
- [0014] 특정 실시형태들에 있어서, dsRNA는 리간드를 더 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 리간드는 상기 dsRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 콘쥬게이트된다.
- [0015] 일부 실시형태들에 있어서, 상기 리간드는 2가 또는 3가 분지 링커를 통해 부착된 하나 이상의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)이다. 특정 실시형태들에 있어서, 상기 리간드는



- [0016] 이다.

- [0017] 일부 실시형태들에 있어서, 상기 RNAi 작용제는 하기 반응식에 도시된 바와 같이 상기 리간드에 콘쥬게이트된다



- [0018]
- [0019] 일부 실시형태들에 있어서, 상기 RNAi 작용제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 인터뉴클레오티드 결합을 더 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 상기 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 인터뉴클레오티드 결합은 일 가닥의 3' 말단에 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 상기 가닥은 상기 안티센스 가닥이다. 기타 실시형태들에 있어서, 상기 가닥은 상기 센스 가닥이다.
- [0020] 일 실시형태에 있어서, 상기 dsRNA의 상보성의 영역은 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 안티센스 서열들 중 하나로 이루어져 있다.
- [0021] 다른 실시형태에 있어서, dsRNA는 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 서열들로부터 선택된 센스 가닥 서열로 이루어진 센스 가닥 및 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 서열들로부터 선택된 안티센스 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0022] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 dsRNA를 포함하는 세포, 예컨대, 간세포를 제공한다.
- [0023] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터로서, 상기 dsRNA는 ANGPTL3을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일 부분에 대한 상보성의 영역을 포함하고, 상기 dsRNA는 길이가 30 염기쌍 이하이며, 상기 dsRNA는 절단용 mRNA를 표적화하는 벡터를 제공한다. 상기 상보성의 영역은 길이가 적어도 15 뉴클레오티드들 또는 길이가 19 내지 21 뉴클레오티드들일 수 있다.
- [0024] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 dsRNA의 적어도 하나의 가닥을 인코딩하는 벡터를 포함하는 세포, 상기 dsRNA는 ANGPTL3을 인코딩하는 mRNA의 적어도 일 부분에 대해 상보성의 영역을 포함하고, 상기 dsRNA는 길이가 30 염기쌍 이하이며, 상기 dsRNA는 절단용 mRNA를 표적화하는 벡터를 포함하는 세포를 제공한다.
- [0025] 일 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 dsRNA 또는 벡터를 포함하는 ANGPTL 3 유전자의 발현 억제용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0026] 일 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 MC3, SNALP 또는 XTC 제형과 같은 지질 제형을 포함한다.
- [0027] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 세포 내에서 ANGPTL3 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 세포를 본 발명의 dsRNA 또는 벡터와 접촉시키는 단계, 및 ANGPTL3 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻는데 충분한 시간 동안 생성된 세포를 유지하여, 상기 세포 내에서 상기 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제시키는 단계를 포함한다.
- [0028] 상기 세포는 인간 피검자, 예를 들면, 지질 대사 질환, 예컨대, 고지질혈증 또는 고중성지방혈증을 앓고 있는 인간 피검자와 같은 피검자 내에 있을 수 있다.
- [0029] 본 발명의 방법의 일 실시형태에 있어서, ANGPTL3 발현은 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 정도 억제된다.
- [0030] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 ANGPTL3 발현의 감소로 이득을 보게되는 질환, 예컨대, 고지질혈증 또는 고중성지방혈증과 같은 지질 대사 질환이 있는 피검자를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 피검자에게 본 발명의 dsRNA 또는 벡터의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 피검자를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0031] 상기 질환은 고지질혈증 또는 고중성지방혈증과 같은 지질 대사 질환일 수 있다.
- [0032] 일 실시형태에 있어서, 상기 피검자에게 상기 dsRNA의 투여는 혈청 지질, 중성지방, 콜레스테롤 및/또는 유리지방산의 수준의 감소; 및/또는 ANGPTL3 단백질 축적의 감소를 가져온다. 일 실시형태에 있어서, 상기 피검자에

게 상기 dsRNA의 투여는 LDL-C, HDL-C, VLDL-C, IDL-C 및/또는 총 콜레스테롤 수준의 감소를 가져온다.

[0033] 일 실시형태에 있어서, 상기 dsRNA는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg to about 10 mg/kg, 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0034] 예를 들면, 상기 dsRNA는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8.1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8. 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8. 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8. 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8. 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8. 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8. 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8. 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8. 9.9, 또는 약10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0035] 다른 실시형태에 있어서, 상기 dsRNA는 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0036] 예를 들면, 피검자는 치료량의 iRNA, 예컨대, 약 0.5, 0.6, 0.7. 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8.1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8. 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8. 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8. 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8. 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8. 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8. 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8. 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8. 9.9, 10.5,

11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 약 50 mg/kg과 같이 투여받을 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0037] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피검자 내에서 ANGPTL3 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 피검자에게 본 발명의 dsRNA 또는 벡터의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 피검자 내에서 ANGPTL3의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0038] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포를 상기 세포 내에서 ANGPTL3의 발현을 억제하는데 효과적인 양으로 이중 가닥 RNAi 작용제에 접촉시켜 상기 세포 내에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 RNAi 작용제 및 사용 지시서 및, 선택적으로는, 상기 RNAi 작용제를 피검자에게 투여하는 수단을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 실시예 2에 기술된 생체 내 시험을 위해 사용된 실험적 절차의 개략도이다.

도 2, 패널 A는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 WT 마우스들 또는 대조군 내에서 ANGPTL3 단백질의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다. 도 2, 패널 B는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 ob/ob 마우스들 또는 대조군 내에서 ANGPTL3 단백질의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다.

도 3, 패널 A는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 WT 마우스들 또는 대조군 내에서 LDL-c의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다. 도 3, 패널 B는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 ob/ob 마우스들 또는 대조군 내에서 LDL-c의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다.

도 4, 패널 A는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 WT 마우스들 또는 대조군 내에서 중성지방의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다. 도 4, 패널 B는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 ob/ob 마우스들 또는 대조군 내에서 중성지방의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다.

도 5, 패널 A는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 WT 마우스들 또는 대조군 내에서 총 콜레스테롤(TC)의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다. 도 5, 패널 B는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 ob/ob 마우스들 또는 대조군 내에서 총 콜레스테롤(TC)의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다.

도 6, 패널 A는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 WT 마우스들 또는 대조군 내에서 HDL-c의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다. 도 6, 패널 B는 표시된 iRNA로 치료한 이후에 ob/ob 마우스들 또는 대조군 내에서 HDL-c의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다.

도 7은 표시된 iRNA의 단일 용량으로 치료한 이후에 인간 PCS 형질전환 마우스들 또는 대조군 내에서 ANGPTL3 단백질의 측정된 수준을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본 발명은 ANGPTL3 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)-매개 절단이 발생하도록 하는 iRNA 조성물을 제공한다. ANGPTL3 유전자는 세포, 예컨대, 인간과 같은 피검자 내의 세포 내에 있을 수 있다. 또한, 본 발명은 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하고/하거나, ANGPTL3 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이득을 보게 되는 질환, 예컨대, 고지질혈증 또는 고중성지방혈증과 같은 지질 대사 질환이 있는 피검자를 치료하기 위한 본 발명의 iRNA 조성물의 사용 방법을 제공한다.

[0041] 본 발명의 iRNA는 길이가 약 30 뉴클레오티드 이하, 예컨대, 길이가 15 내지 30, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 뉴클레오티드인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함하고, 상기 영역은 ANGPTL3 유전자의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다. 이러한 iRNA들을 사용하게 되면 포유류 내의 ANGPTL3 유전자의

mRNA의 표적된 분해를 가능하게 한다. 특히, ANGPTL3 iRNA의 매우 낮은 투여량은 RNA 간섭(RNAi)을 특이적 및 효율적으로 매개하여, ANGPTL3 유전자의 발현을 현저히 억제시킬 수 있다. 세포계 분석법을 사용하여, 본 발명자들은 ANGPTL3을 표적하는 iRNA는 RNAi를 매개하여, ANGPTL3 유전자의 발현을 현저히 억제시킬 수 있음을 입증하였다. 따라서, 이 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 고지질혈증 또는 고중성지방혈증과 같은 지질 대사 질환이 있는 피검자와 같이, ANGPTL3 단백질의 수준 및/또는 활성의 감소로 이득을 보는 피검자를 치료하는데 유용하다.

[0042] 하기 상세한 설명은 ANGPTL3 유전자의 발현의 억제 및/또는 감소로 이득을 보는 질병 및 질환이 있는 피검자의 치료용 조성물 및 방법뿐만 아니라, ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 iRNA를 포함하는 조성물을 제조하고 사용하는 방법을 개시한다.

I. 정의

[0044] 본 발명이 더 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어들을 우선 정의한다. 또한, 매개변수의 값 또는 값의 범위가 인용될 때마다, 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다는 것을 유의하여야 한다.

[0045] 관사 “a” 및 “an”은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나를 초과하는(예컨대, 적어도 하나)을 지칭하는 것으로 본원에서 사용된다. 예를 들자면, “하나의 구성요소”는 하나의 구성요소 또는 하나를 초과하는 구성요소, 예컨대, 복수개의 구성요소들을 의미한다.

[0046] “포함하는”이라는 용어는 “포함하지만 여기에 한정되지 않는”이라는 어구를 의미하는 것으로 본원에서 사용되고, 상기 어구와 교환가능하게 사용된다. “또는”이라는 용어는 문맥이 명백히 달리 표시하지 않으면, “및/또는”이라는 용어를 의미하는 것으로 본원에서 사용되고, 상기 용어와 교환가능하게 사용된다.

[0047] “ANGPTL3”이라는 용어는 달리 명시되지 않으면, 인간, 소, 닭, 설치류, 마우스, 생쥐, 돼지, 양, 영장류, 원숭이 및 기니 피그를 포함하지만 여기에 한정되지 않는 임의의 척추 동물 또는 포유류 원천으로부터 유래한 아미노산 서열을 갖는 안지오펀-유사 3 단백질을 지칭한다. 상기 용어는 천연 ANGPTL3의 적어도 하나의 생체 내 또는 시험관 내 활성을 유지하는 천연 ANGPTL3의 단편 및 변이체를 지칭하기도 한다. 상기 용어는 신호 펩티드의 번역 후 절단으로부터 유래한 성숙한 형태 및 피브리노겐-유사 도메인의 단백질 분해과정으로부터 유래한 형태뿐만 아니라 ANGPTL3의 전장 비처리된 전구체 형태를 포함한다. 인간 ANGPTL3 mRNA 전사물의 서열은 예를 들면, 유전자 은행 승인 번호. GI: 41327750 (NM_014495.2; SEQ ID NO:1)에서 찾을 수 있다. 레서스 ANGPTL3 mRNA의 예측된 서열은 예를 들면, 유전자 은행 승인 번호. GI: 297278846 (XM_001086114.2; SEQ ID NO:2)에서 찾을 수 있다. 마우스 ANGPTL3 mRNA의 서열은 예를 들면, 유전자 은행 승인 번호. GI:142388354 (NM_013913.3; SEQ ID NO:3)에서 찾을 수 있다. 생쥐 ANGPTL3 mRNA의 서열은 예를 들면, 유전자 은행 승인 번호. GI: 68163568 (NM_001025065.1; SEQ ID NO:4)에서 찾을 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 “ANGPTL3”이라는 용어는 ANGPTL3 유전자 내에서 단일 뉴클레오티드 다형성과 같은 ANGPTL3 유전자의 자연발생적 DNA 서열 변이체에 의해 세포 내에 발현되는 특정 폴리펩티드를 지칭하기도 한다. ANGPTL3 유전자 내의 수많은 SNP들은 동정되었으며, 예를 들면, NCBI dbSNP(예컨대, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp 참조)에서 찾을 수 있다. ANGPTL3 유전자 내의 SNP의 비-한정적 예는 NCBI dbSNP 승인 번호. rs193064039; rs192778191; rs192764027; rs192528948; rs191931953; rs191293319; rs191171206; rs191145608; rs191086880; rs191012841; 또는 rs190255403에서 찾을 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 “표적 서열”은 일차 전사 산물의 RNA 처리의 산물인 mRNA를 포함하여, ANGPTL3 유전자의 전사 동안에 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 연속 부분을 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 서열의 표적 부분은 ANGPTL3 유전자의 전사 동안에 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 부분에서 또는 근방에서 iRNA-지시된 절단(directed cleavage)용 기제로 작용할 수 있을 만큼 적어도 길이가 길 것이다.

[0050] 표적 서열은 길이가 약 9 내지 36 뉴클레오티드, 예컨대, 길이가 약 15 내지 30 뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들면, 표적 서열은 길이가 약 15 내지 30 뉴클레오티드, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 뉴클레오티드일

수 있다. 상기 인용된 범위 및 길이에 중간인 범위 및 길이는 본 발명의 부분으로 고려되기도 한다.

- [0051] 본원에 사용된 “서열을 포함하는 가닥”이라는 용어는 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 지칭되는 서열에 의해 기술되는 뉴클레오타이드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0052] “G,” “C,” “A,” “T” 및 “U” 각각은 염기로서 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실 각각을 포함하는 뉴클레오타이드를 일반적으로 나타낸다. 그러나, “리보뉴클레오타이드” 또는 “뉴클레오타이드”라는 용어는 하기에 더욱 상술된 바와 같이 변형 뉴클레오타이드, 또는 대리 대체 모이어티(surrogate replacement moiety)를 지칭할 수도 있다는 것을 알 것이다. 당업자는 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 이러한 대체 모이어티를 보유하는 뉴클레오타이드를 포함하여, 올리고뉴클레오타이드의 염기 짝지음 성질을 실질적으로 변경시키지 않으면서 기타 모이어티에 의해 대체될 수 있다는 것을 충분히 인지한다. 예를 들면, 제한 없이, 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드는 아데닌, 시토신 또는 우라실을 포함하는 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 포함하는 뉴클레오타이드는 본 발명에서 특징된 dsRNA의 뉴클레오타이드 서열 내에서, 예를 들면, 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드에 의해 대체될 수 있다. 다른 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 어딘가의 아데닌 및 시토신은 구아닌 및 우라실과 각각 대체되어 표적 mRNA와 G-U 위블 염기(Wobble base) 짝지음을 형성할 수 있다. 그러한 대체 모이어티를 포함하는 서열은 본 발명에서 특징된 조성물 및 방법에 적합하다.
- [0053] 본원에 교환가능하게 사용된 “iRNA”, “RNAi 작용제”, “iRNA 작용제”, “RNA 간섭제”라는 용어는 상기 용어가 본원에 정의된 바와 같이 RNA를 포함하고, RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통하여 RNA 전사물의 표적된 절단을 매개하는 작용제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)로 알려진 공정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 지시한다. iRNA는 세포, 예컨대, 포유류 피검자와 같은 피검자 내의 세포 내에서 ANGPTL3의 발현을 조절, 예컨대, 억제한다.
- [0054] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 RNAi 작용제는 표적 RNA의 절단을 지시하는 표적 RNA 서열, 예컨대, ANGPTL3 표적 mRNA 서열과 상호작용하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이서(Dicer)(Sharp et al., Genes Dev. 2001, 15:485)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의하여 siRNA로 분해된다. 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 두 개 염기 3' 오버행들을 갖는 19 내지 23 염기쌍 단 간섭 RNA로 처리한다(Bernstein 등, (2001) Nature 409:363). 이후, siRNA는 RNA-유발성 침묵화 복합체(RISC)로 포함되어, 여기서 하나 이상의 헬리카제는 siRNA 듀플렉스를 풀어내어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있도록 한다(Nykanen 등, (2001) Cell 107:309). 적절한 표적 mRNA에 결합시에, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단시켜 침묵화를 유도한다(Elbashir 등, (2001) Genes Dev. 15:188). 따라서, 일 양태에 있어서, 본 발명은 세포 내에 발생되고, 표적 유전자, 즉, ANGPTL3 유전자의 침묵화를 일으키는 RISC 복합체의 형성을 촉진하는 단일 가닥 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, “siRNA”라는 용어는 상술한 RNA를 지칭하는 것으로 본원에서 사용되기도 한다.
- [0055] 다른 양태에 있어서, RNAi 작용제는 단일-가닥 안티센스 RNA 분자이다. 안티센스 RNA 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 상보적이다. 안티센스 RNA는 mRNA에 염기 짝지음하고 번역 과정을 물리적으로 가로막음으로써 화학양론 방식으로 번역을 억제할 수 있다, Dias, N. 등, (2002) Mol. Cancer Ther. 1:347-355 참조. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 길이가 약 13 내지 약 30 뉴클레오타이드일 수 있으며, 표적 서열에 상보적인 서열을 가질 수 있다. 예를 들면, 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에서 안티센스 서열들 중 하나로부터 적어도 약 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 연속 뉴클레오타이드들인 서열을 포함할 수 있다.
- [0056] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 “iRNA”는 이중-가닥 RNA이며, 본원에서 “이중 가닥 RNAi 작용제”, “이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자”, “dsRNA 작용제”, 또는 “dsRNA”로 지칭된다. “dsRNA”라는 용어는 표적 RNA, 즉, ANGPTL3 유전자에 대하여 “센스” 및 “안티센스” 배향성을 갖는 것으로 지칭된, 2 개의 반평행(anti-parallel) 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥들을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는, 리보핵산 분자들의 복합체를 지칭한다. 본 발명의 일부 실시형태들에 있어서, 이중-가닥 RNA(dsRNA)는 본원에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 번역 후 유전자-침묵화 메커니즘을 통해 표적 RNA, 예컨대, mRNA의 분해를 촉발한다.
- [0057] 듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통해 원하는 표적 RNA의 특이적인 분해를 허용하는 임의의 길이일 수 있으며, 길이가 약 9 내지 36 염기쌍, 예컨대, 길이가 약 15 내지 30 염기쌍, 예를 들면, 길이가 약 15 내지 30, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19

내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 염기쌍과 같이, 길이가 약 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36 염기쌍에 이를 수 있다. 상기 인용된 범위 및 길이에 중간인 범위 및 길이는 본 발명의 부분으로 고려되기도 한다.

[0058] 듀플렉스 구조를 형성하는 두 개의 가닥들은 하나의 더 큰 RNA 분자의 상이한 부분들일 수 있거나, 개별 RNA 분자들일 수 있다. 두 개 가닥들이 하나의 더 큰 분자의 부분이며, 따라서 듀플렉스 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단 및 각각의 나머지 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오타이드들의 비단속 사슬에 의하여 연결되는 경우에, 연결 RNA 사슬은 “헤어핀 루프”로 지칭된다. 헤어핀 루프는 적어도 하나의 쌍이 아닌 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 헤어핀 루프는 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 20, 적어도 23 이상의 쌍이 아닌 뉴클레오타이드들을 포함할 수 있다.

[0059] dsRNA의 2 개의 실질적으로 상보적인 가닥들은 개별 RNA 분자들에 의하여 포함되는 경우에, 이러한 분자들은 꼭 그러할 필요는 없지만, 공유적으로 연결될 수 있다. 두 개 가닥들이 듀플렉스 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단 및 각각의 나머지 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오타이드들의 비단속 사슬이 아닌 수단에 의하여 공유적으로 연결되는 경우에, 연결 구조는 “링커”로 지칭된다. RNA 가닥들은 동일하거나 상이한 수의 뉴클레오타이드들을 가질 수 있다. 염기 쌍들의 최대수는 dsRNA의 최단 가닥에 존재하는 뉴클레오타이드들의 수에 듀플렉스에 존재하는 임의의 오버행들을 차감한 숫자이다. 듀플렉스 구조에 더하여, RNAi는 하나 이상의 뉴클레오타이드 오버행들을 포함할 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 “뉴클레오타이드 오버행”이라는 용어는 iRNA의 듀플렉스 구조, 예컨대, dsRNA로부터 돌출하는 적어도 하나의 짝을 이루지 않은 뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들면, dsRNA의 한 가닥의 3'-말단이 나머지 가닥의 5'-말단을 벗어나 연장하거나 그 반대인 경우, 뉴클레오타이드 오버행이 있다. dsRNA는 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 오버행을 포함할 수 있으며; 대안적으로, 오버행은 적어도 2 개의 뉴클레오타이드들, 적어도 3 개의 뉴클레오타이드들, 적어도 4 개의 뉴클레오타이드들, 적어도 5 개 이상의 뉴클레오타이드들을 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 데옥시뉴클레오타이드/뉴클레오타이드를 포함하여, 뉴클레오타이드/뉴클레오타이드 유사체를 포함하거나 유사체로 구성될 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 이들의 임의의 조합상에 있을 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)은 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-말단, 3'-말단 또는 양 말단들 상에 존재할 수 있다.

[0061] 일 실시형태에 있어서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 및/또는 5'-말단에서 오버행인 1 내지 10 뉴클레오타이드, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 뉴클레오타이드를 갖는다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA의 센스 가닥은 3'-말단 및/또는 5'-말단에서 오버행인 1 내지 10 뉴클레오타이드, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 뉴클레오타이드를 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 오버행에 있어서 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 뉴클레오타이드 티오인산염으로 대체된다.

[0062] dsRNA와 관련하여 본원에 사용된 “평활성” 또는 “평활성 말단인”이라는 용어는 dsRNA의 주어진 터미널 말단에서 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드들 또는 뉴클레오타이드 유사체가 없다, 즉, 뉴클레오타이드 오버행이 없다는 것을 의미한다. dsRNA의 하나 또는 양 말단은 평활성일 수 있다. dsRNA의 양 말단들이 평활성인 경우, dsRNA는 평활성 말단이라고 한다. 명백하게는, “평활성 말단인” dsRNA는 양 말단에서 평활성인 dsRNA이며, 즉, 분자의 어느 말단에도 뉴클레오타이드 오버행이 없다. 가장 흔하게는, 그러한 분자는 그 전체 길이에 걸쳐서 이중-가닥일 것이다.

[0063] “안티센스 가닥” 또는 “길잡이 가닥(guide strand)”이라는 용어는 표적 서열, 예컨대, ANGPTL3 mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA, 예컨대, dsRNA의 가닥을 지칭한다. 본원에 사용된 “상보성의 영역”이라는 용어는 서열, 예를 들면, 본원에 정의된 바와 같이 표적 서열, 예컨대, ANGPTL3 뉴클레오타이드 서열에 대하여 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥상의 영역을 지칭한다. 상보성의 영역이 표적 서열에 대하여 완전히 상보적이지 않은 경우에, 미스매치들은 분자의 내부 또는 터미널 영역 내에 있을 수 있다. 일반적으로, 가장 내성이 있는 미스매치들은 터미널 영역 내, 예컨대, iRNA의 5'- 및/또는 3'-터미널의 5, 4, 3, 또는 2 뉴클레오타이드 내에 있다.

[0064] 본원에 사용된 “센스 가닥” 또는 “승객 가닥”이라는 용어는 그 용어가 본원에 정의된 바와 같이 안티센스 가

닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 지칭한다.

- [0065] 본원에 사용되고 달리 지시되지 않으면, 제2 뉴클레오타이드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 기술하는 데 이용될 때 “상보적”이라는 용어는 당업자가 이해하는 바와 같이, 상기 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 특정 조건 하에서 듀플렉스(duplex) 구조를 혼성화하여 형성하는 상기 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 지칭한다. 이러한 조건은 예를 들면, 가혹한 조건일 수 있는데, 가혹한 조건은 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50 °C 또는 70°C에서 12 내지 16 시간 이후에 세척을 포함할 수 있다(예컨대, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, 등(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press” 참조). 유기체 내에서 직면할 수 있는 생리학적으로 적절한 조건과 같은 기타 조건이 적용될 수 있다. 당업자는 혼성화된 뉴클레오타이드의 최종적인 적용에 따른 2 개 서열들의 상보성의 시험에 대해 가장 적절한 조건들의 세트를 결정할 수 있다.
- [0066] iRNA, 예컨대, 본원에 기술된 바와 같이 dsRNA 내의 상보적 서열은 하나 또는 양쪽의 뉴클레오타이드 서열들의 전체 길이에 걸쳐서 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드에 대하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 염기-짝지음을 포함한다. 이러한 서열은 본원에서 서로에 대하여 “완전 상보적(fully complementary)”이라고 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본원에서 제2 서열에 대하여 “실질적으로 상보적”으로 지칭되는 경우, 상기 두 서열들은 완전 상보적일 수 있거나, 이들의 최종적인 적용, 예컨대, RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제에 대하여 가장 적절한 조건하에서 혼성화할 수 있는 능력을 유지하면서, 혼성화 시 최대 30 염기쌍의 듀플렉스에 대하여 이들은 하나 이상이지만, 일반적으로 5, 4, 3 또는 2 개 이하의 미스매치된 염기쌍들을 형성할 수 있다. 그러나, 2 개의 올리고뉴클레오타이드들이 혼성화 시에 하나 이상의 단일 가닥 오버행들을 형성하도록 설계되는 경우, 그러한 오버행들은 상보성의 결정에 대하여 미스매치로 간주되지 않는다. 예를 들면, 길이가 더 긴 올리고뉴클레오타이드가 길이가 더 짧은 올리고뉴클레오타이드에 대하여 완전 상보적인 21 개 뉴클레오타이드들의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 길이가 21 뉴클레오타이드인 하나의 올리고뉴클레오타이드 및 길이가 23 뉴클레오타이드인 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA는 본원에 기술된 목적을 위해 “완전 상보적”으로도 지칭될 수 있다.
- [0067] 본원에 사용된 “상보적” 서열은 혼성화할 수 있는 능력에 대하여 상기 요구사항이 충족되는 한, 비-천연 및 변형 뉴클레오타이드로부터 형성된 비-왓슨-크릭 염기쌍들 및/또는 염기쌍들을 포함하기도 하거나 완전히 이들로 부터 형성될 수도 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기쌍들은 G:U 위블(Wobble) 또는 후그스타인 염기 짝지음을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.
- [0068] 본원에서 “상보적”, “완전 상보적” 및 “실질적으로 상보적”이라는 용어들은 이들의 이용의 맥락에서 이해될 수 있는 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 사이, 또는 iRNA 작용제의 안티센스 가닥 및 표적 서열 사이의 염기 매칭에 대하여 이용될 수 있다.
- [0069] 본원에 사용된, 전령 RNA(mRNA)의 “적어도 일부에 실질적으로 상보적”인 폴리뉴클레오타이드는 관심 대상의 mRNA(예컨대, ANGPTL3을 인코딩하는 mRNA)의 연속 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들면, 서열이 ANGPTL3을 인코딩하는 mRNA의 비 단속(non-interrupted) 부분에 실질적으로 상보적이라면 폴리뉴클레오타이드는 ANGPTL3 mRNA의 적어도 일부분에 상보적이다.
- [0070] 일반적으로, 각각의 가닥의 뉴클레오타이드들의 대부분은 리보뉴클레오타이드들이지만, 본원에서 상세히 기술된 바와 같이, 각각의 가닥 또는 양 가닥들은 하나 이상의 비-리보뉴클레오타이드, 예컨대, 데옥시리보뉴클레오타이드 및/또는 변형 뉴클레오타이드를 포함할 수도 있다. 또한, “iRNA”는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 그러한 변형은 본원에 개시되거나 업계에 알려진 모든 유형의 변형을 포함할 수 있다. iRNA 분자에서 이용되는 바와 같이, 그러한 임의의 변형은 본 명세서 및 청구의 범위의 목적을 위한 “iRNA”에 포함된다.
- [0071] 본원에 사용된 “억제하는”이라는 용어는 “환원하는”, “침묵화하는”, “하향조절하는”, “저해하는” 및 기타 유사 용어와 교환가능하게 이용되며, 임의의 수준의 억제를 포함한다.
- [0072] 본원에 사용된 “ANGPTL3의 발현을 억제하는”이라는 어구는 ANGPTL3 단백질을 인코딩하는 ANGPTL3 유전자의 변이체 또는 돌연변이체뿐만 아니라 (예컨대, 마우스 ANGPTL3 유전자, 생쥐 ANGPTL3 유전자, 원숭이 ANGPTL3 유전자 또는 인간 ANGPTL3 유전자와 같은) 임의의 ANGPTL3 유전자의 발현의 억제를 포함한다.
- [0073] “ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는”은 ANGPTL3 유전자의 임의의 수준의 억제, 예컨대, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적

어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 정도의 억제와 같이, ANGPTL3 유전자의 발현의 적어도 부분적 저해를 포함한다.

[0074] ANGPTL3 유전자의 발현은 ANGPTL3 유전자 발현과 연관된 임의의 변수의 수준, 예컨대, ANGPTL3 mRNA 수준 또는 ANGPTL3 단백질 수준에 기초하여 평가될 수 있다. ANGPTL3의 발현은 혈청 지질, 중성지방, 콜레스테롤(LDL-C, HDL-C, VLDL-C, IDL-C 및 총 콜레스테롤을 포함) 또는 유리 지방산의 수준에 간접적으로 기초하여 평가될 수도 있다. 억제는 대조군 수준과 비교하여 이러한 변수들 중 하나 이상의 절대 또는 상대 수준의 감소에 의하여 평가될 수 있다. 대조군 수준은 업계에 활용되는 임의의 형태의 대조군 수준, 예컨대, 투여전(pre-dose) 기저 수준, 또는 (예컨대, 완충제 유일 대조군 또는 비활성화제 대조군과 같은) 대조군으로 처리 또는 미처리된 유사한 피검자, 세포 또는 표본으로부터 결정된 수준일 수 있다.

[0075] 일 실시형태에 있어서, ANGPTL3 유전자의 발현의 적어도 부분적 저해는 제1 세포 또는 세포들의 군(대조군 세포들)과 실질적으로 동일하지만, 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포들의 군과 비교하여, ANGPTL3 유전자가 전사되고 ANGPTL3 유전자의 발현이 억제되도록 처리된 제1 세포 또는 세포들의 군으로부터 분리되거나, 제1 세포 또는 세포들의 군 내에서 검출될 수 있는 ANGPTL3 mRNA의 양의 감소에 의하여 평가된다. 억제는 하기의 식으로 표현될 수 있다:

$$\frac{(\text{대조군 세포들에서의 mRNA}) - (\text{처리된 세포들에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포들에서의 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0076]

[0077] 본원에 사용된 dsRNA와 같이, “세포를 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계”라는 어구는 임의의 가능한 수단에 의하여 세포를 접촉시키는 단계를 포함한다. 세포를 RNAi 작용제와 접촉시키는 단계는 시험관 내 세포를 상기 iRNA와 접촉시키는 단계 또는 생체 내 세포를 상기 iRNA와 접촉시키는 단계를 포함한다. 상기 접촉시키는 단계는 직접적으로 또는 간접적으로 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들면, RNAi 작용제는 방법을 수행하는 개인에 의하여 세포와 물리적으로 접촉될 수 있거나, 대안적으로, RNAi 작용제는 이를 이후에 세포와 접촉시키도록 하거나 접촉시키도록 유도하는 상황에 둘 수 있다.

[0078] 시험관 내 세포를 접촉시키는 단계는 예를 들면, 세포를 RNAi 작용제로 배양함으로써 수행될 수 있다. 생체 내 세포를 접촉시키는 단계는 예를 들면, 작용제가 이후에 접촉될 세포가 위치하는 조직에 도달하도록, RNAi 작용제를 세포가 위치하는 조직으로 또는 조직 근처에 주입하거나, RNAi 작용제를 다른 구역, 예컨대, 혈류 또는 피하 공간으로 주입함으로써 수행될 수 있다. 예를 들면, RNAi 작용제는 RNAi 작용제를 관심 대상인 부위, 예컨대, 간으로 향하게 하는 리간드, 예컨대, GalNAc3을 함유하고/함유하거나 결합될 수 있다. 시험관 내 및 생체 내 접촉 방법의 조합도 가능하다. 예를 들면, 세포는 RNAi 작용제와 시험관 내에서 접촉될 수도 있고, 이후 피검자로 이식될 수도 있다.

[0079] 일 실시형태에 있어서, 세포를 iRNA와 접촉시키는 단계는 세포로의 섭취 또는 흡수를 용이하게하거나 이루어지게 함으로써 “도입하는 단계” 또는 “iRNA를 세포로 전달하는 단계”를 포함한다. iRNA의 흡수 또는 섭취는 보조받지 않은 확산성 또는 활성 세포 공정을 통하거나 보조 작용제 또는 장치에 의하여 발생할 수 있다. iRNA를 세포를 도입하는 단계는 시험관 내 및/또는 생체 내일 수 있다. 예를 들면, 생체 내 도입을 위해, iRNA는 조직 부위로 주입되거나 전신으로 투여될 수 있다. 생체 내 전달은 그 전체 내용이 본원에 참조로서 포함되는, 미국 특허 번호 제5,032,401호 및 제5,607,677호 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2005/0281781호에 기술된 것들과 같이, 베타-글루칸 전달 시스템에 의하여 수행될 수도 있다. 세포로의 시험관 내 도입은 전기 천공법 및 리포펙션과 같이 업계에 알려진 방법들을 포함한다. 다른 접근법들은 하기 본원에 기술되어 있고/있거나 업계에 알려져 있다.

[0080] “SNALP”라는 용어는 적당한 핵산-지질 입자를 지칭한다. SNALP는 iRNA 또는 이로부터 iRNA가 전사되는 플라스미드와 같은 핵산을 포함하는 환원된 수용성 인테리어(reduced aqueous interior)를 코팅하는 지질 소낭이다. SNALP는 예컨대, 그 전체 내용이 본원에 참조로서 포함되는, 미국 특허 출원 공개 번호 제20060240093호 및 제20070135372호 및 국제 출원 번호 WO 2009082817호에 기술되어 있다. “SNALP” 제형의 예는 하기에 기술되어 있다.

[0081] 본원에 사용된 “피검자”는 (예컨대, 인간 및 원숭이 및 침팬지와 같은 비-인간 영장류와 같은) 영장류, (소, 돼지, 낙타, 라마, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니 피그, 고양이, 개, 생쥐, 마우스, 말 및 고래)와 같은 비-영장류를 포함하는 포유류 또는 조류(예컨대, 오리 또는 거위)와 같은 동물이다. 일 실시형태에 있어서, 피검

자는 본원에 기술된 바와 같이, ANGPTL3 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 질환 또는 상태에 대해 치료되거나 평가되는 인간; ANGPTL3 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 질환 또는 상태에 대해 위험에 처해 있는 인간; ANGPTL3 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 질환 또는 상태를 갖는 인간; 및/또는 ANGPTL3 발현의 감소로 이득을 보게 되는, 질병, 질환 또는 상태에 대해 치료되는 인간과 같은, 인간이다. 본원에 사용된 “치료하는” 또는 “치료”라는 용어는 피검자 내에서 중성지방의 수준을 낮추는 것과 같은 것을 포함하는 유익하거나 원하는 결과를 지칭한다. “치료하는” 또는 “치료”라는 용어는 예컨대, 발진 황색종의 크기 감소와 같은 지질 대사 질환의 하나 이상의 증상의 경감 또는 완화를 포함하기도 하지만, 여기에 한정되지 않는다. “치료”는 치료가 부재한 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수도 있다.

[0082] 질병 마커 또는 증상의 문맥에서 “낮추는”은 그러한 수준에서 통계적으로 현저한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들면, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 이상일 수 있으며, 바람직하게는, 그러한 질환이 없는 개인의 정상인 수준 내와 같이 허용되는 수준으로 내려가는 것이다. 본원에 사용된 “방지” 또는 “방지하는”은 ANGPTL3 유전자의 발현의 감소로 이득을 보게 되는 그 질병, 질환 또는 상태를 참조하여 사용되는 경우, 피검자가 그러한 질병, 질환 또는 상태, 예컨대, 고 중성지방 수준 또는 발진 황색종과 연관된 증상이 생길 가능성의 감소를 지칭한다. 고 중성지방 수준 또는 발진 황색종이 생길 가능성은 예를 들면, 고 중성지방 수준 또는 발진 황색종에 대한 하나 이상의 위험 인자들을 갖는 개인이 고 중성지방 수준 또는 발진 황색종이 생기지 않거나 동일한 위험 인자들을 가지며 본원에 기술된 바와 같이 치료를 받지 않은 개체군에 비하여 낮은 중증도로 고 중성지방 수준 또는 발진 황색종이 생기는 경우 감소된다. 질병, 질환 또는 상태를 발생시키지 못하거나, 그러한 질병, 질환 또는 상태와 연관된 증상의 발생의 감소(예컨대, 그 질병 또는 질환에 대하여 임상적으로 허용되는 스케일상 적어도 약 10% 정도), 또는 지연된 증상의 보임(예컨대, 일간, 주간, 월간 또는 년간으로)은 효과적인 방지로 간주된다.

[0083] 본원에 사용된 “혈청 지질”이라는 용어는 혈액 내에 존재하는 임의의 주요 지질을 지칭한다. 혈청 지질은 유리된 형태로 또는 단백질 복합체, 예컨대, 리포단백질 복합체의 일부로서 혈액 내에 존재할 수 있다. 혈청 지질의 비-한정 예는 총 콜레스테롤(TG), 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도 리포단백질 콜레스테롤(HDL-C), 초저밀도 리포단백질 콜레스테롤(VLDL-C) 및 중간-밀도 리포단백질 콜레스테롤(IDL-C)와 같은 중성지방 및 콜레스테롤을 포함할 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 “지질 대사 질환”은 지질 대사의 장애와 연관되거나 이에 의해 유발된 임의의 질환을 지칭한다. 예를 들면, 이 용어는 고지질혈증, 또는 혈액 내의 임의의 또는 모든 지질 및/또는 리포단백질의 수준의 비정상적인 상승에 의해 특징되는 상태로 이어질 수 있는 임의의 질환, 질병 또는 상태를 포함한다. 이 용어는 가족성 고중성지방혈증과 같은 유전성 질환, 또는 다이어트 또는 특정 약물의 섭취의 결과로 획득되는 질환과 같은 후천성 질환을 지칭한다. 지질 대사의 예시적인 질환은 아테로마성 동맥 경화증, 이상지질혈증, (약물-유도 고중성지방혈증, 이노제-유도 고중성지방혈증, 알코올-유도 고중성지방혈증, β -아드레날린 차단제-유도 고중성지방혈증, 에스트로겐-유도 고중성지방혈증, 당질코르티코이드-유도 고중성지방혈증, 레티노이드-유도 고중성지방혈증, 시메티딘-유도 고중성지방혈증, 및 가족성 고중성지방혈증을 포함하는) 고중성지방혈증, 고중성지방혈증과 연관된 급성 췌장염, 킬로미크론 증후군, 가족성 킬로미크론 혈증, 아포-E 결핍 또는 내성, LPL 결핍 또는 저활성, (가족성 조합된 고지질혈증을 포함하는) 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증과 연관된 통풍, 황색종증(피하 콜레스테롤 축적)을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

[0085] 지질 대사 질환과 연관된 심혈관 질병은 본원에 정의된 바와 같이 “지질 대사 질환”으로 간주되기도 한다. 이러한 질병은 관상 동맥 질환(허혈성 심장 질환이라고도 함), 관상 동맥 질환과 연관된 염증, 재협착증, 말초 혈관 질환 및 뇌졸중을 포함할 수 있다.

[0086] 체중과 관련된 질환도 본원에 정의된 바와 같이, “지질 대사 질환”으로 간주된다. 그러한 질환은 비만, 대사 증후군(예컨대, 중심성 비만, FBG/전-당뇨병/당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 고혈압)의 독립적 구성요소들을 포함하는 대사 증후군, 갑상선 기능 부전, 요독증, 및 (급격한 체중 증가를 포함한) 체중 증가, 체중 감소, 체중 감소의 유지, 또는 체중 감소 후 체중 증가의 위험과 연관된 기타 증상을 포함할 수 있다.

[0087] 혈당 질환은 본원에 정의된 바와 같이, “지질 대사 질환”으로도 간주된다. 그러한 질환은 당뇨병, 고혈압, 및 인슐린 내성과 관련된 다낭성 난소 증후군을 포함할 수 있다. 지질 대사의 기타 예시적인 질환은 신장 이식, 신염 증후군, 쿠싱 증후군, 선단 비대증, 전신 홍반성 루프스, 이상글로불린혈증, 지방이상증, 당원증 1형, 및 에디슨병을 포함할 수도 있다.

[0088] 본원에 사용된 “치료적 유효량”은 지질 대사 질환이 있는 피검자에게 투여되는 경우, (예컨대, 기존 질병 또

는 질병의 하나 이상의 증상을 감소시키고, 완화시키며 유지시킴으로써) 질병의 치료를 가져오는데 충분한, RNAi 작용제의 양을 포함하는 의도이다. “치료적 유효량은” 있다고 하면 RNAi 작용제, 작용제의 투여 방법, 질병 및 그 중증도 및 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 선행 또는 부수적 치료의 유형, 및 치료대상인 피검자의 기타 개인적 특성에 따라 달라질 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 “예방적 유효량”은 지질 대사 질환이 있는 피검자에게 투여되는 경우, 질병 또는 질병의 하나 이상의 증상을 방지하거나 완화시키는데 충분한, iRNA의 양을 포함하는 의도이다. 질병의 완화는 질병의 과정을 지연시키거나 이후-발전하는 질병의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. “예방적 유효량은” 있다고 하면 RNAi, 작용제의 투여 방법, 질병의 위험도 및 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 선행 또는 부수적 치료의 유형, 및 치료대상인 환자의 기타 개인적 특성에 따라 달라질 수 있다.

[0090] “치료적 유효량” 또는 “예방적 유효량”은 임의의 치료에 적용될 수 있는 합당한 이득/위험율에서 일부 원하는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 RNAi 작용제의 양도 포함한다. 본 발명의 방법에 채용되는 iRNA는 그러한 치료에 적용될 수 있는 합당한 이득/위험율을 생성하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0091] “약학적으로 허용 가능한”이라는 어구는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 합당한 이득/위험율에 상응하는, 인간 피검자 및 동물 피검자의 조직과 접촉하는 용도에 적당한, 그러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭하는 것으로 본원에서 채용된다.

[0092] 본원에 사용된 “약학적으로-허용 가능한 담체”라는 어구는 신체의 일 기관 또는 부분으로부터 신체의 다른 기관 또는 부분으로 피검자 화합물을 전하거나 수송하는데 포함되는, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조물(예컨대, 윤활제, 활석 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트 또는 스테아르산) 또는 용매 캡슐화 물질과 같은 약학적으로-허용 가능한 물질, 조성물 또는 운반체를 의미한다. 각각의 담체는 제형의 기타 성분과 양립할 수 있으며 치료받는 피검자에게 해가 되지 않는 의미에서 “허용가능”하여야 한다. 약학적으로-허용 가능한 담체로 작용할 수 있는 물질들의 일부 예는 (1) 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당류; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분류; (3) 셀룰로오스, 및 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 에틸 셀룰로오스 및 아세트산 셀룰로오스와 같은 그 유도체들; (4) 분말 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 마그네슘 (magnesium state), 라우릴 황산 나트륨 및 활석과 같은 윤활제; (8) 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; (9) 낙화생유, 목화씨유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜류; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올류; (12) 올레산 에틸 및 라우린산 에틸과 같은 에스테르류; (13) 아가; (14) 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열원 제거수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르류, 폴리카보네이트류 및/또는 폴리안하이드라이드류; (22) 폴리펩티드와 같은 부피 조정제 및 혈청 알부민, HDL 및 LDL과 같은 아미노산 (23) 혈청 성분; 및 (22) 약학적 제형에 채용된 기타 비-독성 양립성 물질을 포함한다.

[0093] 본원에 사용된 “표본”이라는 용어는 피검자 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직뿐만 아니라 피검자로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직의 집합을 포함한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장막 유체(serosal fluids), 혈장, 뇌척수액, 안 유체(ocular fluids), 림프, 소변, 타액 등을 포함한다. 조직 표본은 조직, 기관 또는 국소화된 영역으로부터 나온 표본을 포함할 수 있다. 예를 들면, 표본은 특정 기관, 기관의 부분 또는 그러한 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 표본은 간(예컨대, 전 간(whole liver) 또는 간의 특정 분절 또는 예컨대, 간세포와 같이 간 내의 특정 유형의 세포)으로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, “피검자로부터 유래된 표본”은 피검자로부터 뽑은 혈액 또는 혈장을 지칭한다.

[0094] II. 발명의 iRNA

[0095] ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 iRNA가 본원에서 기술된다. 일 실시형태에 있어서, iRNA 작용제는 피검자, 예컨대, 가족성 고지혈증과 같은 지질 대사 질환이 있는 인간과 같은 포유류 내의 세포와 같이 세포 내의 ANGPTL3 유전자의 발현 억제용 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 분자를 포함한다. dsRNA는 ANGPTL3 유전자의 발현에서 형성되는 mRNA의 적어도 일 부분에 상보적인 상보성의 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 상보성의 영역은 길이가 약 30 뉴클레오타이드 이하(예컨대, 길이가 약 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 또는 18 뉴클레오타이드 이하)이다. ANGPTL3 유전자를 발현하는 세포와 접촉시에, iRNA는 예를 들면, 웨스턴 블롯팅 또는 유동 세포측정 기법을 이용한 면역형광 분석에 의한 것과 같이, 예를 들면, PCR 또는 분지쇄 DNA(bDNA) 계 방법 또는 단백질계 방법에 의하여 분석된 바와 같이, ANGPTL3 유전자(예컨대, 인간, 영장류, 비-영장류 또

는 조류 ANGPTL3 유전자)의 발현을 적어도 약 10% 정도 억제한다.

[0096] dsRNA는 상보적이며 dsRNA가 이용될 조건 하에서 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성하는 2 개의 RNA 가닥들을 포함한다. dsRNA의 한 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열에 대하여 실질적으로 상보적이고, 일반적으로 전체적으로 상보적인 상보성의 영역을 포함한다. 표적 서열은 ANGPTL3 유전자가 발현하는 동안에 형성된 mRNA의 서열로부터 유래될 수 있다. 나머지 가닥(센스 가닥)은 두 가닥들이 적당한 조건 하에서 결합되는 경우 혼성화하고 듀플렉스 구조를 형성하도록, 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함한다. 본원 어딘가에서 기술되고 업계에 알려진 바와 같이, dsRNA의 상보적 서열도 개별 올리고뉴클레오타이드 상에 있는 것과 반대되는 바와 같이, 단일 핵산 분자의 자가-상보적 영역으로 포함될 수도 있다.

[0097] 일반적으로, 듀플렉스 구조는 길이가 15에서 30 사이 염기쌍, 예컨대, 길이가 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 사이 염기쌍이다. 상기 인용된 범위 및 길이에 중간인 범위 및 길이는 본 발명의 부분으로 고려되기도 한다.

[0098] 유사하게도, 표적 서열에 대한 상보성의 영역은 길이가 15에서 30 뉴클레오타이드 사이, 예컨대, 길이가 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 뉴클레오타이드 사이이다. 상기 인용된 범위 및 길이에 중간인 범위 및 길이는 본 발명의 부분으로 고려되기도 한다.

[0099] 일부 실시형태들에 있어서, dsRNA는 길이가 약 15에서 약 20 뉴클레오타이드 사이, 또는 길이가 약 25에서 약 30 뉴클레오타이드 사이이다. 일반적으로, dsRNA는 다이스 효소에 대한 기체로서 역할을 할 만큼 길다. 예를 들면, 약 21 내지 23 뉴클레오타이드보다 더 긴 dsRNA는 다이스에 대한 기체로서 역할할 수 있다는 것은 주지되어 있다. 당업자도 인식하는 바와 같이, 절단용으로 표적된 RNA의 영역은 가장 흔하게는 더 길이가 긴 RNA 분자, 흔하게는 mRNA 분자의 일부일 것이다. 적절한 경우에 있어서, mRNA 표적의 “일부”는 mRNA 표적이 RNAi-지시된 절단 (즉, RISC 경로를 통한 절단)에 대한 기체가 되도록 하는 충분한 길이의 mRNA 표적의 연속 서열이다.

[0100] 또한, 당업자는 듀플렉스 영역이 dsRNA의 제1 기능적 부분, 예컨대, 약 9 내지 36 염기쌍, 예컨대, 약 10 내지 36, 11 내지 36, 12 내지 36, 13 내지 36, 14 내지 36, 15 내지 36, 9 내지 35, 10 내지 35, 11 내지 35, 12 내지 35, 13 내지 35, 14 내지 35, 15 내지 35, 9 내지 34, 10 내지 34, 11 내지 34, 12 내지 34, 13 내지 34, 14 내지 34, 15 내지 34, 9 내지 33, 10 내지 33, 11 내지 33, 12 내지 33, 13 내지 33, 14 내지 33, 15 내지 33, 9 내지 32, 10 내지 32, 11 내지 32, 12 내지 32, 13 내지 32, 14 내지 32, 15 내지 32, 9 내지 31, 10 내지 31, 11 내지 31, 12 내지 31, 13 내지 32, 14 내지 31, 15 내지 31, 15 내지 30, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 염기쌍의 듀플렉스 영역이라는 것을 인식할 것이다. 따라서, 일 실시형태에 있어서, 절단용으로 원하는 RNA를 표적하는 예컨대, 15 내지 30 염기쌍의 기능적 듀플렉스로 처리되는 정도로, 30 염기쌍을 초과하는 듀플렉스 영역을 갖는 RNA 분자 또는 RNA 분자들의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 당업자는 일 실시형태에 있어서, miRNA는 dsRNA이라는 것을 인식할 것이다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA는 자연발생적 miRNA가 아니다. 다른 실시형태에 있어서, ANGPTL3 발현을 표적하는데 유용한 iRNA 작용제는 더 큰 dsRNA의 절단에 의하여 표적 세포

내에서 발생되지 않는다.

- [0101] 본원에 기술된 dsRNA는 하나 이상의 단일-가닥 뉴클레오타이드 오버행들, 예컨대, 1, 2, 3 또는 4 뉴클레오타이드들을 더 포함할 수 있다. 적어도 하나의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는 dsRNA는 그 평활성 말단인 상대역에 대하여 예상치 못하게 우수한 억제 특성을 가질 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 데옥시뉴클레오타이드/뉴클레오타이드를 포함하여, 뉴클레오타이드/뉴클레오타이드 유사체를 포함하거나 구성될 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 이들의 임의의 조합상에 있을 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)은 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-말단, 3'-말단 또는 양 말단들 상에 존재할 수 있다.
- [0102] dsRNA는 하기에 더 서술된 바와 같이, 예를 들면, Biosearch, Applied Biosystems, Inc로부터 상업적으로 이용되는 바와 같이, 예컨대, 자동화된 DNA 합성기를 이용함으로써 업계에 알려진 표준 방법에 의하여 합성될 수 있다.
- [0103] 본 발명의 iRNA 화합물은 2-단계 과정을 이용하여 제조될 수 있다. 우선, 이중-가닥 RNA 분자의 개별 가닥들은 별개로 제조된다. 이후, 성분 가닥들은 어닐링된다. siRNA 화합물의 개별 가닥들은 용액상 또는 고체상 유기 합성 또는 양쪽 모두를 이용하여 제조될 수 있다. 유기 합성은 비천연 또는 변형 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 가닥들이 용이하게 제조될 수 있다는 장점을 제공한다. 본 발명의 단일-가닥 올리고뉴클레오타이드는 용액상 또는 고체상 유기 합성 또는 양쪽 모두를 이용하여 제조될 수 있다.
- [0104] 일 양태에 있어서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 두 개의 뉴클레오타이드 서열들, 센스 서열 및 안티-센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에 제공된 서열들의 군으로부터 선택되며, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 서열들의 군으로부터 선택된다. 이 양태에 있어서, 2 개 서열들 중 하나는 2 개 서열들 중 나머지 하나에 상보적이며, 서열들 중 하나는 ANGPTL3 유전자의 발현에서 발생된 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 이 양태에 있어서, dsRNA는 2 개 올리고뉴클레오타이드들을 포함하는데, 여기서 하나의 올리고뉴클레오타이드는 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에서의 센스 가닥으로 기술되고, 제2 올리고뉴클레오타이드는 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에서의 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기술된다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열들은 개별 올리고뉴클레오타이드들 상에 포함된다. 다른 실시형태에 있어서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열들은 단일 올리고뉴클레오타이드상에 포함된다.
- [0105] 당업자는 약 20에서 23개의 염기쌍 사이, 예컨대, 21 개의 염기쌍의 듀플렉스 구조를 갖는 dsRNA는 RNA 간섭을 유도하는데 특히 효과적인 것으로 인정된 것을 충분히 알고 있다(Elbashir 등, (2001) *EMBO J.*, 20:6877-6888). 그러나, 다른 사람들은 더 짧거나 더 긴 dsRNA 듀플렉스 구조도 효과적일 수 있다는 것을 알아 냈다(Chu and Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719; Kim 등, (2005) *Nat Biotech* 23:222-226). 상술된 실시형태들에 있어서, 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에 제공된 올리고뉴클레오타이드 서열들의 성질을 이용하여, 본원에 기술된 dsRNA는 최소 20 뉴클레오타이드들의 길이인 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 서열들 중에서 하나에서 하나 또는 양 말단 상의 일부 뉴클레오타이드들만 뺀 서열을 가진 길이가 더 짧은 듀플렉스들은 상술한 dsRNA와 비교하여 유사하게 효과적일 수 있다고 합리적으로 예상할 수 있다. 따라서, 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10의 서열들 중 하나로부터 유래된 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 연속 뉴클레오타이드들의 서열을 가지며, ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 능력에 있어서 전체 서열을 포함하는 dsRNA와는 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30% 이하의 억제 정도로 상이한 dsRNA가 본 발명의 범위 내라고 고려된다.
- [0106] 또한, 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에 제공된 RNA는 RISC-매개 절단에 감수성인 ANGPTL3 전사물에서의 부위(들)을 동정한다. 이와 같이, 본 발명은 또한 이러한 부위들 중 하나 내에서 표적하는 iRNA를 특징으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, iRNA는 상기 iRNA가 그 특정 부위 내의 어딘가에서 전사물의 절단을 촉진한다면, RNA 전사물의 특정 부위 내에서 표적한다고 한다. 그러한 iRNA는 ANGPTL3 유전자에서 선택된 서열에 연속적인 영역으로부터 취한 추가적인 뉴클레오타이드 서열들에 결합된, 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에 제공된 서열들 중 하나로부터 적어도 약 15 개의 연속적인 뉴클레오타이드들을 일반적으로 포함할 것이다.
- [0107] 표적 서열이 일반적으로 길이가 약 15 내지 30 뉴클레오타이드인 반면에, 임의의 주어진 표적 RNA의 절단을 지시하는 이 범위에 있는 특정 서열들의 적합성에 있어서는 광범위한 변이가 있다. 본원에 정리된 다양한 소프트웨어 패키지 및 지침서는 임의의 주어진 유전자 표적에 대한 최적의 표적 서열들의 동정에 대한 지침을 제공하지만, 주어진 크기(비한정 예로서, 21 뉴클레오타이드)의 “윈도우” 또는 “마스크”가 표적 서열들로 작용할 수 있는 크기 범위에 있는 서열들을 동정하는 표적 RNA 서열 상에 문자 그대로 또는 비유적으로(예컨대, 컴퓨터 내(in silico) 포함) 놓이게 되는 실험적인 접근법도 취할 수 있다. “윈도우” 서열을 최초 표적 서열 위치의 상류 또는 하류로 하나의 뉴클레오타이드 만큼 점진적으로 이동시킴으로써, 다음의 잠재적인 표적 서열은 가능한 서

열들의 완전한 세트가 선택된 임의의 주어진 표적 크기에 대하여 동정될 때까지 동정될 수 있다. (본원에 기술되거나 업계에 알려진 분석법을 이용하여) 동정된 서열들의 체계적인 합성 및 시험과 결합되어 최적으로 수행하는 그러한 서열들을 동정하는 이 공정은 iRNA 작용제와 표적되는 경우, 표적 유전자 발현의 최고 억제제를 매개하는 그러한 RNA 서열들을 동정할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에서 동정된 서열들이 효과적인 표적 서열들을 나타내는 반면에, 억제 효율의 그 이상의 최적화는 상기 주어진 서열들의 상류 또는 하류로 하나의 뉴클레오타이드 만큼 점진적으로 “윈도우를 보행”하여 동일하거나 더 나은 억제 특징들을 갖는 서열들을 동정함으로써 수행될 수 있다는 것이 고려된다.

[0108] 또한, 예컨대, 표 2, 3, 7, 8, 9 및 10에서 동정된 임의의 서열에 대하여, 그 이상의 최적화는 뉴클레오타이드를 체계적으로 더하거나 제거하여 더 길거나 더 짧은 서열들을 발생시키고 그 지점으로부터 표적 RNA의 상향 또는 하향으로 크기가 더 길거나 더 짧은 윈도우를 보행함으로써 발생된 그러한 서열들을 시험함으로써 달성될 수 있다는 것이 고려된다. 또한, 이러한 접근법에 업계에 알려지고/지거나 본원에 기술된 바와 같이 억제 분석법에서 그러한 표적 서열들에 기초하여 iRNA의 유효성 여부에 대하여 시험하는 새로운 후보 표적들을 발생시키는 것을 결합하면 억제의 효율에 있어서 더 이상의 개선으로 이어질 수 있다. 또한, 그러한 최적화된 서열들은 예컨대, 본원에 기술되거나 업계에 알려진 바와 같이 변형된 뉴클레오타이드들의 도입, 오버행에 있어서 추가 또는 변경, 또는 업계에 알려지고/지거나 본원에 기술된 바와 같은 다른 변형으로 발현 억제제로서 분자를 더 최적화 시킴으로써(예컨대, 혈청 안정성을 증가시키거나 반감기를 순환시키고, 열 안정성을 증가시키고, 경막 전달을 향상시키고, 특정 위치 또는 세포 유형에 표적하고, 침묵화 경로 효소와의 상호작용을 증가시키며, 엔도솜으로부터의 방출을 증가시킴으로써) 조정될 수 있다.

[0109] 본원에 기술된 iRNA는 표적 서열에 대한 하나 이상의 미스매치들을 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기술된 iRNA는 3 미스매치들 이하를 포함한다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치들을 포함한다면, 미스매치의 구역은 상보성의 영역의 중심에 위치되지 않는 것이 바람직하다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치들을 포함한다면, 미스매치는 상보성의 영역의 5'- 또는 3'-말단으로부터 마지막 5 개의 뉴클레오타이드들 이내에 한정되는 것이 바람직하다. 예를 들면, 23 뉴클레오타이드 iRNA 작용제에 대하여, ANGPTL3 유전자의 영역에 대하여 상보적인 가닥은 일반적으로 중심 13 뉴클레오타이드들 내의 임의의 미스매치들을 포함하지 않는다. 본원에 기술된 방법 또는 업계에 알려진 방법은 표적 서열에 미스매치를 포함하는 iRNA가 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는데 효과적인지의 여부를 결정하는데 이용될 수 있다. ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는데 있어서 미스매치들을 갖는 iRNA의 효능을 고려하는 것은 특히, ANGPTL3 유전자에서 상보성의 특정 영역이 개체군 내에서 다형성 서열 변이를 갖는 것으로 알려져 있으면, 중요하다.

[0110] III. 본 발명의 변형된 iRNA

[0111] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예컨대, dsRNA는 화학적으로 변형되어 안정성 또는 기타 유익한 특징들을 향상시킨다. 본 발명에서 특징된 핵산은 본원에 참조로서 포함되어 있는 “Current protocols in nucleic acid chemistry,” Beaucage, S.L. 등(편집자들), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA에 기술된 방법들과 같이 업계에 확립된 방법에 의하여 합성되고/되거나 변형될 수 있다. 변형은 예를 들면, 말단 변형, 예컨대, 5'-말단 변형(인산화, 콘주게이션, 반전된 결합) 또는 3'-말단 변형(콘주게이션, DNA 뉴클레오타이드, 반전된 결합 등); 염기 변형, 예컨대, 안정화 염기, 불안정화 염기 또는 파트너들의 연장된 레퍼토리(expanded repertoire)와 염기 쌍을 이루는 염기로 교체, 염기들의 제거(무염기 뉴클레오타이드들), 또는 콘주게이트된 염기; 당 변형(예컨대, 2'-위치 또는 4'-위치에서) 또는 당의 교체; 및/또는 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 교체를 포함하는 골격 변형을 포함한다. 본원에 기술된 실시형태들에서 유용한 iRNA 화합물들의 구체적인 실시예는 변형된 골격 또는 비 천연 인터뉴클레오타이드 결합을 포함하는 RNA를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 변형된 골격을 갖는 RNA는 다른 RNA들 중에서, 골격 내에 인 원자를 갖지 않는 것들을 포함한다. 이 명세서의 목적을 위하여, 그리고 때때로 업계에서 참고되는 바와 같이, 그 인터뉴클레오타이드 골격 내에 인 원자를 갖지 않는 변형된 RNA도 올리고뉴클레오타이드인 것으로 고려될 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 변형된 iRNA는 그 인터뉴클레오타이드 골격 내에 인 원자를 가질 것이다.

[0112] 변형 RNA 골격은 예를 들면, 포스포로티오에이트, 카이랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 카이랄 포스포네이트를 포함하는 메틸 및 기타 알킬 포스포네이트, 포스포네이트, 3'-아미노 포스포아미데이트 및 아미노알킬포스포아미데이트를 포함하는 포스포아미데이트, 티오노포스포아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르 및 보통의 3'-5' 연결, 이들의 2'-5' 연결된 유사체 및 반전된 극성을 갖는 것들을 갖는 보라노포스포에이트를 포함하며, 뉴클레오타이드 단위의 인접 쌍들은 연결된 3'-5' 내지 5'-3' 또는 2'-5' 내지 5'-2'이다. 다양한 염, 혼합

된 염 및 유리 산 형태도 포함된다.

- [0113] 상기 인-함유 연결의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,195; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,316; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; 5,625,050; 6,028,188; 6,124,445; 6,160,109; 6,169,170; 6,172,209; 6,239,265; 6,277,603; 6,326,199; 6,346,614; 6,444,423; 6,531,590; 6,534,639; 6,608,035; 6,683,167; 6,858,715; 6,867,294; 6,878,805; 7,015,315; 7,041,816; 7,273,933; 7,321,029호; 및 미국 특허 RE39464호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.
- [0114] 그 안에 인 원자를 포함하지 않는 변형 RNA 골격은 단쇄 알킬 또는 시클로알킬 인터뉴클레오시드 연결, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 시클로알킬 인터뉴클레오시드 연결 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 인터뉴클레오시드 연결에 의하여 형성된 골격을 갖는다. 이들은 (부분적으로는 뉴클레오시드의 당 부분으로부터 형성된) 모르폴리노 연결; 실록산 골격; 설파이드, 설파사이드 및 설펜 골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 설파메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 골격; 설포네이트 및 설펜아미드 골격; 아마이드 골격; 및 혼합된 N, O, S 및 CH₂ 성분 부분을 갖는 기타사항을 갖는 것들을 포함한다.
- [0115] 상기 올리고뉴클레오시드의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,64,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; 및 5,677,439호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.
- [0116] 기타 실시형태들에 있어서, 적당한 RNA 의태물은 뉴클레오티드 단위의 당 및 인터뉴클레오시드 연결, 즉, 골격은 신규한 그룹으로 대체되는 iRNA에서 사용되는 것이 고려된다. 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물로 혼성화 하기 위해 유지된다. 하나의 그러한 올리고머 화합물, 우수한 혼성화 특성을 갖는 것으로 밝혀진 dsRNA 의태물은 펩티드 핵산(PNA)라고 한다. PNA 화합물에 있어서, RNA의 당 골격은 골격, 특히 아미노에틸글리신 골격을 포함하는 아마이드로 대체된다. 뉴클레오염기는 유지되며 골격의 아마이드 부분의 아자 질소 원자에 직접 또는 간접으로 결합된다. PNA 화합물의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,539,082; 5,714,331; 및 5,719,262호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 본 발명의 iRNA에 사용하기에 적당한 추가적인 PNA 화합물은 예를 들면, Nielsen 등, *Science*, 1991, 254, 1497-1500에 기술되어 있다.
- [0117] 본 발명에서 특징된 일부 실시형태들은 포스포로티오에이트 골격을 갖는 dsRNA 및 헤테로원자 골격, 및 특히, 상기 참조된 미국 특허 번호 5,489,677호의 --CH₂--NH--CH₂--, [메틸렌 (메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 알려진] --CH₂--N(CH₃)--O--CH₂--, --CH₂--O--N(CH₃)--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--N(CH₃)--CH₂-- 및 --N(CH₃)--CH₂--CH₂-- [여기서, 자연상태 포스포디에스테르 골격(native phosphodiester backbone)은 --O--P--O--CH₂--로 표시됨] 및 상기 참조된 미국 특허 번호 5,602,240호의 아마이드 골격을 갖는 올리고뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 본원에서 특징된 RNA는 상기-참조된 미국 특허 번호 5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 갖는다.
- [0118] 변형 RNA는 하나 이상의 치환된 당 모이어티들을 포함할 수도 있다. 본원에서 특징된 iRNA, 예컨대, dsRNA는 2'-위치에서 하기사항들 중 하나를 포함할 수 있다: OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알킬닐; 또는 O-알킬-O-알킬, 여기서, 알킬, 알케닐 및 알킬닐은 치환 또는 미치환 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 또는 C₂ 내지 C₁₀ 알케닐 및 알킬닐일 수 있다. 예시적인 적당한 변형은 O[(CH₂)_n]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂을 포함하고, 여기서, n 및 m은 1 내지 약 10이다. 기타 실시형태들에 있어서, dsRNA는 2' 위치에서 하기사항들 중 하나를 포함한다: C₁ 내지 C₁₀ 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴, 아랄킬, O-알카릴 또는 O-아랄킬, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단기(cleaving group), 지시기, 인터칼레이터, iRNA의 약동학적 특성을 개선하기 위한 기 또는 iRNA의 약력학적 특성을 개선하기 위한 기 및 유사한 특성을 갖는 기타 치환기. 일부 실시형태들에 있어서, 변형은 2'-메톡시에

톡시 (2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로도 알려진 2'-O--CH₂CH₂OCH₃)(Martin 등, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504) 즉, 알콕시-알콕시기를 포함한다. 다른 예시적인 변형은 본원에서 하기 실시예에 기술된 바와 같이, 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 2'-DMAOE로도 알려진 O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시 (엽계에서 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 알려짐), 즉, 2'-O--CH₂--O--CH₂--N(CH₂)₂이다.

[0119] 기타 변형은 2'-메톡시(2'-OCH₃), 2'-아미노프로폭시(2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂) 및 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. iRNA의 RNA상의 기타 위치들, 특히, 3' 터미널 뉴클레오타이드 상 또는 2'-5' 연결된 dsRNA에서 당의 3' 위치 및 5' 터미널 뉴클레오타이드의 5' 위치에서 유사한 변형도 이루어질 수 있다. iRNA는 펜토퓨라노실 당을 대신하여 시클로부틸 모이어티들과 같은 당 의태물을 가질 수도 있다. 그러한 변형 당 구조의 체제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 그중 일부가 당해 출원과 공유되어 있는 미국 특허 번호 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; 및 5,700,920호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 상기 특허들의 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0120] iRNA는 (엽계에서 단순히 “염기”로 자주 지칭되는) 뉴클레오염기 변형 또는 치환을 포함할 수도 있다. 본원에서 사용된 “비변형” 또는 “천연” 뉴클레오염기는 퓨린계인 아데닌(A) 및 구아닌(G) 및 미리미딘계인 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형 뉴클레오염기는 5-메틸시토신(5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 기타 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 기타 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히, 5-브로모, 5-트리플루오로 메틸 및 기타 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-디아자구아닌 및 7-디아자아데닌, 및 3-디아자구아닌 및 3-디아자아데닌과 같은 기타 합성 및 천연 뉴클레오염기를 포함한다. 다른 뉴클레오염기는 미국 특허 번호 3,687,808 호에 개시된 것들, *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008에 개시된 것들; *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990에 개시된 것들, Englisch 등, *Angewandte Chemie, International Edition*, 1991, 30, 613에 개시된 것들 및 Sanghvi, Y S., Chapter 15, *DsRNA Research and Applications*, pages 289-302, Crooke, S. T. 및 Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993에 개시된 것들을 포함한다. 이러한 뉴클레오염기들 중 특정한 것들은 본 발명에서 특징된 올리고머 화합물의 결합 친화도를 증가시키는데 특히 유용하다. 이러한 것들은 5-치환된 피리미딘, 6-아자미리미딘 및, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함하는 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린을 포함한다. 5-메틸시토신 치환으로 인해 핵산 듀플렉스 안정성이 0.6℃ 내지 1.2℃ 정도 증가하는 것으로 밝혀져 있으며(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. 및 Lebleu, B., Eds., *DsRNA Research and Applications*, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278), 더욱 더 특히, 2'-O-메톡시에틸 당 변환과 조합되는 경우 5-메틸시토신 치환은 예시적인 염기 치환이다.

[0121] 기타 변형 뉴클레오염기뿐만 아니라 상기 언급된 변형 뉴클레오염기 중 일부의 체제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 상기 표시된 미국 특허 번호 3,687,808, 4,845,205; 5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121, 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; 및 7,495,088호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

[0122] iRNA의 RNA는 변형되어 하나 이상의 잠금 핵산(LNA)를 포함할 수도 있다. 잠금 핵산은 변형된 리보오스 모이어티를 갖는 뉴클레오타이드이며, 상기 리보오스 모이어티는 2' 및 4 탄소들을 연결하는 여분의 다리를 포함한다. 이 구조는 3'-엔도 구조 형태(conformation)에서 리보오스를 효과적으로 “잠근다”. siRNA에 잠금 핵산을 첨가하면 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고 비표적(off-target) 효과를 감소시키는 것으로 밝혀져 있다(Elmen, J. 등, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. 등, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. 등, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

[0123] 잠금 핵산 뉴클레오타이드의 체제를 교시하는 대표적인 미국 특허들은 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 하기사항들: 미국 특허 번호 6,268,490; 6,670,461; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,084,125; 및

7,399,845호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

[0124] RNA 분자의 말단에 잠재적으로 안정화시키는 변형은 N-(아세틸아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-NHAc), N-(카프로일-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6), N-(아세틸-4-히드록시프롤리놀(Hyp-NHAc), 티미딘-2'-0-데옥시티미딘(에테르), N-(아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-아미노), 2-도코사노일-우리딘-3"-포스페이트, 반전된 염기 dT(idT) 등을 포함할 수 있다. 이 변형의 개시물은 PCT 공개 번호 WO 2011/005861호에서 찾을 수 있다.

[0125] IV. 리간드에 콘쥬게이트된 iRNA

[0126] 본 발명의 iRNA의 RNA의 다른 변형은 iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 섭취를 향상시키는 하나 이상의 리간드들, 모이어티들 또는 콘쥬게이트들을 RNA에 화학적으로 연결하는 단계를 포함한다. 그러한 모이어티는 콜레스테롤 모이어티(Letsinger 등, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 6553-6556), 콜산(Manoharan 등, (1994) Biorg. Med. Chem. Let., 4:1053-1060), 티오에테르, 예컨대, 베릴-S-트리틸티올(Manoharan 등, (1992) Ann. N.Y. Acad. Sci., 660:306-309; Manoharan 등, (1993) Biorg. Med. Chem. Let., 3:2765-2770), 티오펜콜레스테롤(Oberhauser 등, (1992) Nucl. Acids Res., 20:533-538), 지방족 사슬, 예컨대, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(Saison-Behmoaras 등, (1991) EMBO J, 10:1111-1118; Kabanov 등, (1990) FEBS Lett., 259:327-330; Svinarchuk 등, (1993) Biochimie, 75:49-54), 인지질, 예컨대, 디-헥사데실-락(rac)-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-락-글리세로-3-포스포네이트(Manoharan 등, (1995) Tetrahedron Lett., 36:3651-3654; Shea 등, (1990) Nucl. Acids Res., 18:3777-3783), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan 등, (1995) Nucleosides & Nucleotides, 14:969-973), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan 등, (1995) Tetrahedron Lett., 36:3651-3654), 팔미틸 모이어티(Mishra 등, (1995) Biochim. Biophys. Acta, 1264:229-237), 또는 옥타데실아민 또는 헥사아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke 등, (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther., 277:923-937)와 같은 지질 모이어티들을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

[0127] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 리간드가 포함되어 있는 iRNA 작용제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 리간드는 예컨대, 리간드와 같은 부재된 종과 비교하여, 선택된 표적, 예컨대, 분자, 세포 또는 세포 유형, 격실, 예컨대, 세포 또는 기관 격실, 조직, 기관 또는 신체의 영역에 대하여 향상된 친화도를 제공한다. 바람직한 리간드는 듀플렉스된 핵산 내에서 듀플렉스 짝지움에 참여하지 않을 것이다.

[0128] 리간드는 단백질(예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 리포단백질(LDL) 또는 글로불린); 탄수화물(예컨대, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 시클로덱스트린, N-아세틸글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 히알루론산); 또는 지질과 같은 자연발생적 물질을 포함할 수 있다. 리간드는 합성 중합체, 예컨대, 합성 폴리아미노산과 같은 재조합 또는 합성 분자일 수도 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리리신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수화물 공중합체, 폴리(L-락타이드-코-글리콜리드) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수화물 공중합체, N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 공중합체, 또는 폴리포스포진을 포함한다. 폴리아민의 예는: 폴리에틸렌아민, 폴리리신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민(peptidomimetic polyamine), 텐드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파 헬리칼 펩티드를 포함한다.

[0129] 리간드는 표적기, 예컨대, 세포 또는 조직 표적 작용제, 예컨대, 렉틴, 글리코단백질, 지질 또는 단백질, 예컨대, 신장 세포와 같은 특정된 세포 유형과 결합하는 항체를 포함할 수도 있다. 표적기는 갑상선 자극 호르몬, 멜라노트로핀, 렉틴, 글리코단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민, 다가 만노오스, 다가 푸코오스, 글리코실화 폴리아미노산, 다가 갈락토오스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 플레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 의태물일 수 있다.

[0130] 리간드의 다른 예는 염료, 삽입성 작용제(예컨대, 아크리딘), 가교제(예컨대, 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 다환 방향족 탄화수소(예컨대, 페나진, 디히드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제(예컨대, EDTA), 친지방성 분자, 예컨대, 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디히드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스틱산, 03-(올레오일)리토콜산, 03-(올레오일)콜레닉산(cholenic acid), 디메톡시트리틸, 또는 폐녹사진) 및 펩티드 콘쥬게이트(예컨대, 안테나페디아 펩티드, Tat 펩티드), 알킬

화 작용제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(예컨대, PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사선표지 마커, 효소, 합텐(예컨대, 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예컨대, 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예컨대, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 콘주게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.

[0131] 리간드는 단백질, 예컨대, 글리코단백질, 또는 펩티드, 예컨대, 공-리간드에 대한 특정 친화도를 갖는 분자, 또는 항체, 예컨대, 간세포와 같은 특정된 세포 유형과 결합하는 항체일 수 있다. 리간드는 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수도 있다. 이들은 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 공통인자, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노오스 또는 다가 푸코오스와 같은 비-펩티드성 중을 포함할 수도 있다. 리간드는 예를 들면, 리포다당류, p38 MAP 키나아제의 활성화제 또는 NF-κB의 활성화제일 수 있다.

[0132] 리간드는 예컨대, 세포의 미소관, 미세섬유 및/또는 중간 필라멘트를 파열시킴으로써 세포의 세포골격을 파열시킴으로써 예컨대, iRNA 작용제의 세포로의 섭취를 증가시킬 수 있는 약물과 같은 물질일 수 있다. 약물은 예를 들면, 탁손, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 사이토칼라신, 노코다졸, 자플라키놀리데(japlakinolide), 라트룬쿨린 A, 팔로이딘, 스윈홀리데(swinholide) A, 인다노신 또는 미오세르빈일 수 있다.

[0133] 일부 실시형태들에 있어서, 본원에 기술된 iRNA에 부착된 리간드는 약동학적 모듈레이터(PK 모듈레이터)로 작용한다. PK 모듈레이터는 리포필, 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합제, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적인 PK 모듈레이터는 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스펅고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 수많은 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 혈청 단백질과 결합하는 것으로 알려져 있어서, 짧은 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, 골격 내에서 복수의 포스포로티오에이트 연결을 포함하는, 약 5 염기, 10 염기, 15 염기 또는 20 염기의 올리고뉴클레오타이드는 리간드로서(예컨대, PK 조절 리간드로서) 본 발명에 따른다. 또한, 혈청 구성성분(예컨대, 혈청 단백질)을 결합하는 압타머는 본원에 기술된 실시형태들에 있어서 PK 조절 리간드로서의 용도에도 적합하다.

[0134] 본 발명의 리간드-콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드는(아래에 기술된) 연결 분자를 올리고뉴클레오타이드로 부착하여 유래된 것과 같이 펜던트 반응 관능성(pendant reactive functionality)을 지니는 올리고뉴클레오타이드를 사용함으로써 합성될 수 있다. 이 반응성 올리고뉴클레오타이드는 상업적으로 이용가능한 리간드, 다양한 보호기 중 어느 하나를 지니는 합성된 리간드 또는 이에 부착된 연결 모이어티를 갖는 리간드와 직접적으로 반응될 수 있다.

[0135] 본 발명의 콘주게이트에 이용되는 올리고뉴클레오타이드는 고체상 합성의 주지의 기술을 통해 용이하게 통상적으로 제조될 수 있다. 그러한 합성을 위한 장비는 예를 들면, Applied Biosystems(포스터 시, 캘리포니아주)를 포함하는 몇몇 판매 회사에 의해 판매된다. 업계에 알려진 그러한 합성을 위한 임의의 다른 수단은 추가적으로 또는 대안적으로 채용될 수 있다. 포스포로티오에이트 및 알킬화된 유도체와 같은 기타 올리고뉴클레오타이드를 제조하는 유사한 기술을 이용하는 것도 알려져 있다.

[0136] 본 발명의 리간드-콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드 및 리간드-분자 보유 서열-특이적 연결된 뉴클레오시드에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오시드는 표준 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드 전구체 또는 연결 모이어티를 이미 보유하는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드 콘주게이트 전구체, 리간드 분자를 이미 보유하는 리간드-뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드-콘주게이트 전구체 또는 비-뉴클레오시드 리간드-보유 빌딩 블록을 활용하는 적당한 DNA 합성기 상에 조립될 수 있다.

[0137] 연결 모이어티를 이미 보유한 뉴클레오타이드-콘주게이트 전구체를 이용하는 경우, 서열-특이적 연결된 뉴클레오시드의 합성이 통상적으로 완료되며, 리간드 분자는 이후 연결 모이어티와 반응하여 리간드-콘주게이트된 올리고뉴클레오타이드를 형성한다. 일부 실시형태들에 있어서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 연결된 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오타이드 합성에 상업적으로 이용가능하며 통상적으로 이용되는 표준 포스포라미디트 및 비-표준 포스포라미디트에 더하여 리간드-뉴클레오시드 콘주게이트로부터 유래된 포스포라미디트를 이용하는 자동화된 합성기에 의하여 합성된다.

[0138] A. 지질 콘주게이트

[0139] 일 실시형태에 있어서, 리간드 또는 콘주게이트는 지질 또는 지질계 분자이다. 그러한 지질 또는 지질계 분자는 바람직하게는 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA)를 결합한다. HSA 결합 리간드는 표적 조직, 예컨대, 신체의 비-신장 표적 조직으로 콘주게이트의 분포가 이루어지도록 한다. 예를 들면, 표적 조직은 간의 실질 세

포를 포함하는 간일 수 있다. HSA를 결합할 수 있는 기타 분자들은 리간드로 이용될 수도 있다. 예를 들면, 네프록신 또는 아스피린을 이용할 수 있다. 지질 또는 지질계 리간드는 (a) 콘주게이트의 분해에 대한 내성을 증가시키고, (b) 표적 세포 또는 세포막으로 표적 또는 수송을 증가시키고/시키거나 (c) 혈청 단백질, 예컨대, HSA로의 결합을 조정하는데 이용될 수 있다.

[0140] 지질계 리간드는 콘주게이트의 표적 조직으로의 결합을 억제, 예컨대, 조절하는데 이용될 수 있다. 예를 들면, HSA에 더 강하게 결합하는 지질 또는 지질계 리간드는 신장에 표적될 가능성이 적을 것이며, 따라서 신체로부터 제거될 가능성이 적을 것이다. HSA와 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질계 리간드는 신장에 콘주게이트를 표적하는데 이용될 수 있다.

[0141] 바람직한 일 실시형태에 있어서, 지질계 리간드는 HSA를 결합한다. 바람직하게는, 콘주게이트가 바람직하게는 비-신장 조직으로 분포되도록 충분한 친화도로 HSA를 결합한다. 그러나, 친화도는 그다지 강하지 않아서 HSA-리간드 결합이 반전될 수 없는 것이 바람직하다.

[0142] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 지질계 리간드는 콘주게이트가 바람직하게는 신장으로 분포되도록 HSA를 약하게 결합하거나 전혀 결합하지 않는다. 신장 세포에 표적하는 기타 모이어티들은 지질계 리간드 대신에 또는 이에 더하여 이용될 수도 있다.

[0143] 다른 양태에 있어서, 리간드는 모이어티, 예컨대, 표적 세포, 예컨대, 증식하는 세포에 의하여 섭취되는 비타민이다. 이들은 예컨대, 약성 또는 비-약성 형태, 예컨대, 암 세포의 원하지 않는 세포 증식에 의하여 특징으로 하는 질환을 치료하는데 특히 유용하다. 예시적인 비타민은 비타민 A, E 및 K를 포함한다. 기타 예시적인 비타민은 비타민 B, 예컨대, 엽산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는 간 세포와 같은 표적 세포에 의하여 섭취되는 비타민 및 영양분을 포함한다. HSA 및 저밀도 리포단백질(LDL)도 포함된다.

[0144] *B. 세포 침투제*

[0145] 다른 양태에 있어서, 리간드는 세포-침투제, 바람직하게는 헬리칼 세포-침투제이다. 바람직하게는, 작용제는 양친매성이다. 예시적인 작용제는 태트(tat) 또는 안테노페디아와 같은 펩티드이다. 작용제가 펩티드이면, 펩티드 미메틱(peptidylmimetic), 인베르토머(invertomer), 비-펩티드 또는 슈도-펩티드 연결 및 D-아미노산의 이용을 포함하여 변형될 수 있다. 헬리칼 작용제는 바람직하게는 친유성 및 소수성을 갖는, 바람직하게는 알파-헬릭칼 작용제이다.

[0146] 리간드는 펩티드 또는 펩티드 또는 펩티도미메틱(peptidomimetic)일 수 있다. 펩티도미메틱(본원에서 올리고펩티도미메틱이라고도 함)은 중성 펩티드와 유사한 정의된 3-차원 구조로 접힐 수 있는 분자이다. 펩티드 및 펩티도미메틱이 iRNA 작용제에 부착되면 세포 인식 및 흡수를 향상시키는 것에 의한 것과 같이, iRNA의 약동학적 분포에 영향을 줄 수 있다. 펩티드 또는 펩티도미메틱 모이어티는 길이가 약 5 내지 50 아미노산, 예컨대, 길이가 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 아미노산일 수 있다.

[0147] 펩티드 또는 펩티도미메틱은 예를 들면, 세포 침투 펩티드, 양이온 펩티드, 양친매성 펩티드 또는 소수성 펩티드(예컨대, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속성 펩티드 또는 교차결합성 펩티드일 수 있다. 다른 대안에 있어서, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 13)을 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예컨대, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO:10))는 표적 모이어티일 수도 있다. 펩티드 모이어티는 세포막을 가로지르는 펩티드, 올리고뉴클레오타이드 및 단백질을 포함하는 더 큰 극성 분자들을 운반할 수 있는 “전달” 펩티드일 수 있다. 예를 들면, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRPPQ (SEQ ID NO:11)) 및 드로소필라 안테나페디아 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO:12))로부터 나온 서열들은 전달 펩티드로서 기능할 수 있다는 것이 발견되었다. 펩티드 또는 펩티도미메틱은 파지-표시 라이브러리 또는 알갱이당-한 분자(one-bead-one) 화합물(OBOC) 조합 라이브러리로부터 동정된 펩티드와 같은 DNA의 임의적 서열에 의하여 인코딩될 수 있다(Lam 등., Nature, 354:82-84, 1991). 세포 표적 목적으로 포함된 단량체 단위를 통해 dsRNA 작용제에 속박된 펩티드 또는 펩티도미메틱의 예는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드 또는 RGD 모방자(mimic)이다. 펩티드 모이어티는 길이가 약 5 아미노산 내지 약 40 아미노산에 이를 수 있다. 펩티드 모이어티는 안정성을 증가시키거나 형태적 특성을 지시하는 것과 같은 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에 기술된 구조적 변형들 중 어느 하나가 활용될 수 있다.

[0148] 본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 RGD 펩티드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 변형되어, 예컨대, 글리코실화 또는 메틸화되어 특정 조직(들)로 표적되는 것을 용이하게 할 수 있다. RGD-함유 펩티드 및 펩티도미메틱은

합성 RGD 모방자뿐만 아니라 D-아미노산을 포함할 수 있다. RGD에 더하여, 인테그린 리간드를 표적하는 기타 모이어티들을 이용할 수 있다. 이 리간드의 바람직한 콘쥬게이트는 PECAM-1 또는 VEGF를 표적한다.

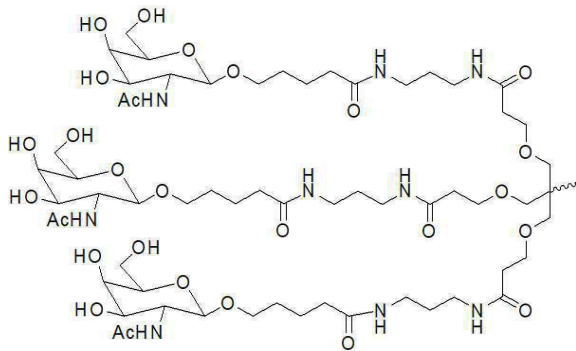
[0149] “세포 투과 펩티드”는 세포, 예컨대, 박테리아성 또는 진균 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유류 세포를 투과할 수 있다. 미생물 세포-투과 펩티드는 예를 들면, α -헬리칼 선형 펩티드(예컨대, LL-37 또는 세로핀 P1), 디설파이드 결합-함유 펩티드(예컨대, α -디펜신(defensin), β -디펜신 또는 박테네신), 또는 하나 또는 두 개의 우성 아미노산만을 포함하는 펩티드(예컨대, PR-39 또는 인도리시딘)일 수 있다. 세포 투과 펩티드는 핵 위치 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들면, 세포 투과 펩티드는 HIV-1 gp41 및 SV40 대형 T 항원의 NLS의 융합 펩티드 도메인으로부터 유래된 MPG와 같은 양자 양친매성 펩티드(bipartite amphipathic peptide)일 수 있다(Simeoni 등, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

[0150] C. 탄수화물 콘쥬게이트

[0151] 본 발명의 조성물 및 방법의 일부 실시형태들에 있어서, iRNA 올리고뉴클레오티드는 탄수화물을 더 포함한다. 탄수화물 콘쥬게이트된 iRNA는 본원에 기술된 바와 같이 생체내 치료용에 적합한 조성물뿐만 아니라 핵산의 생체 내 전달에 유리하다. 본원에 사용된 “탄수화물”은 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 (선형, 분지쇄 또는 환상일 수 있는) 적어도 6 개의 탄소 원자들을 갖는 하나 이상의 단당류 단위들로 이루어진 탄수화물 그 자체, 또는 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 (선형, 분지쇄 또는 환상일 수 있는) 적어도 6 개의 탄소 원자들을 각각 갖는 하나 이상의 단당류 단위들로 이루어진 탄수화물 모이어티를 그 일부로서 갖는 화합물중 하나인 화합물을 지칭한다. 대표적인 탄수화물로는 당(약 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 개의 단당류 단위를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류 및 올리고당류) 및, 전분, 글리코젠, 셀룰로오스 및 다당류 검과 같은 다당류를 포함한다. 특이적인 단당류로는 C5 및 이상(예컨대, C5, C6, C7 또는 C8) 당을 들 수 있으며; 이당류 및 삼당류는 2 또는 3 단당류 단위들을 갖는 당(예컨대, C5, C6, C7 또는 C8)을 포함한다.

[0152] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 이용하기 위한 탄수화물 콘쥬게이트는 단당류이다. 일 실시형태에 있어서, 단당류는 하기와 같은 N-아세틸갈락토사민이다.

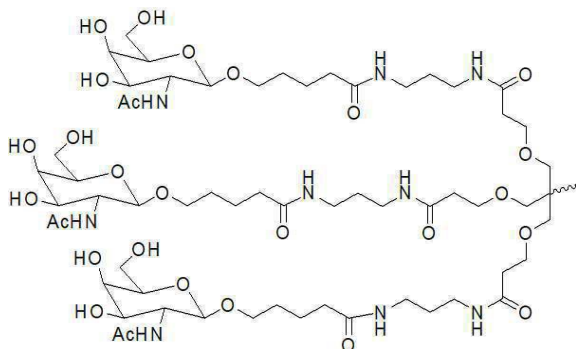
[0153] 화학식 II



[0154]

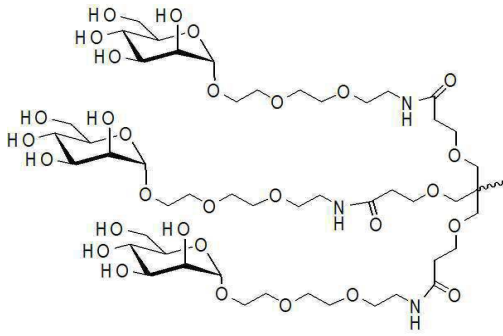
[0155] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법에 이용하기 위한 탄수화물 콘쥬게이트는 하기 사항들로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0156] 화학식 II



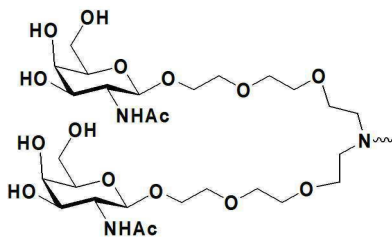
[0157]

[0158] 화학식 III



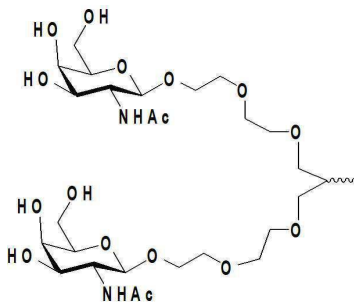
[0159]

[0160] 화학식 IV



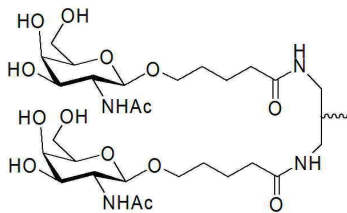
[0161]

[0162] 화학식 V



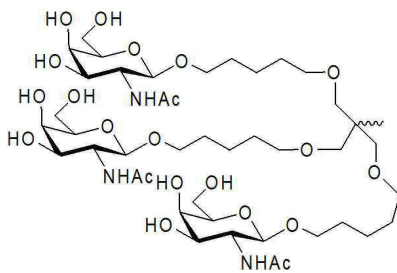
[0163]

[0164] 화학식 VI



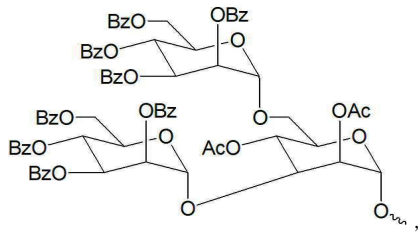
[0165]

[0166] 화학식 VII



[0167]

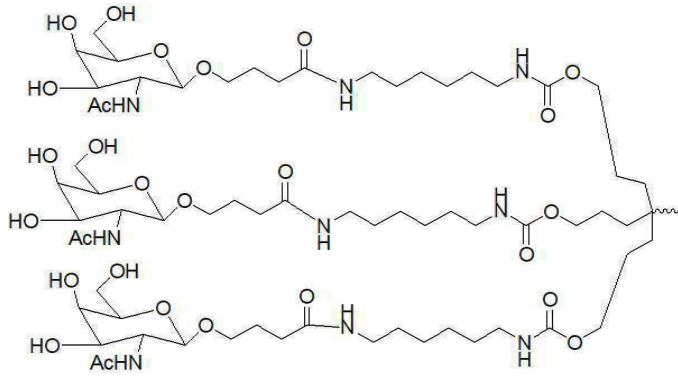
[0168] 화학식 VIII



[0169]

[0170]

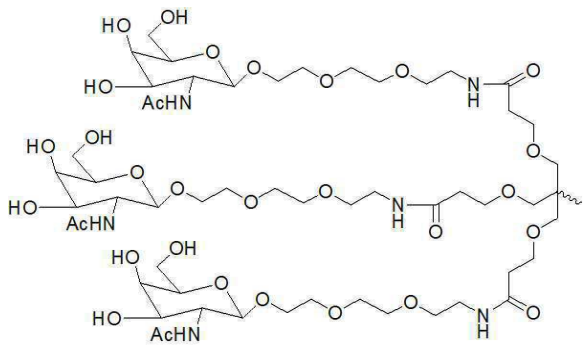
화학식 IX



[0171]

[0172]

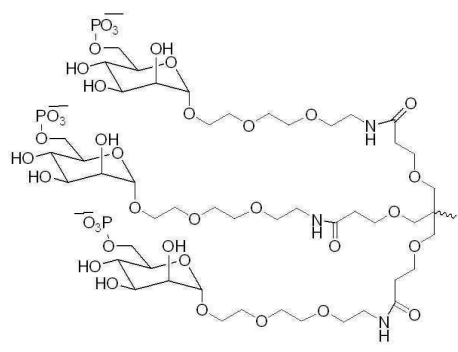
화학식 X



[0173]

[0174]

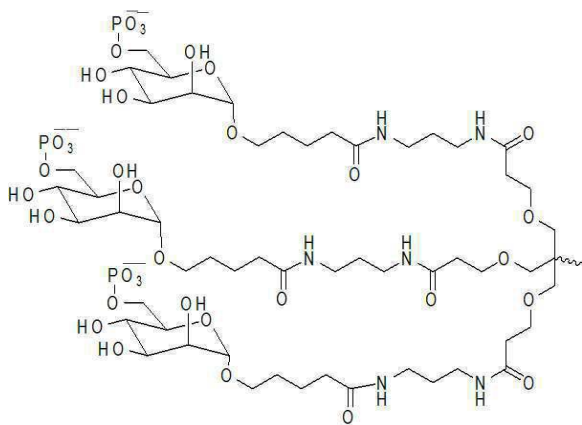
화학식 XI



[0175]

[0176]

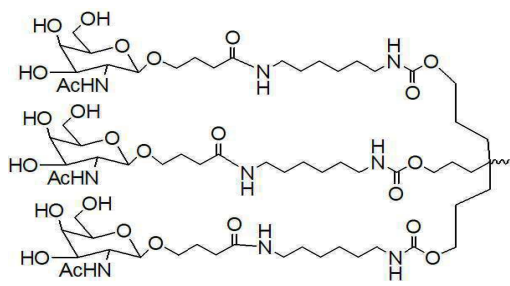
화학식 XII



[0177]

[0178]

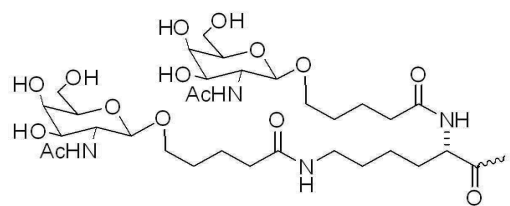
화학식 XIII



[0179]

[0180]

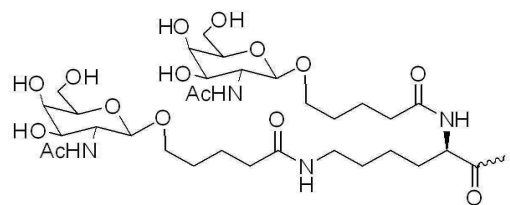
화학식 XIV



[0181]

[0182]

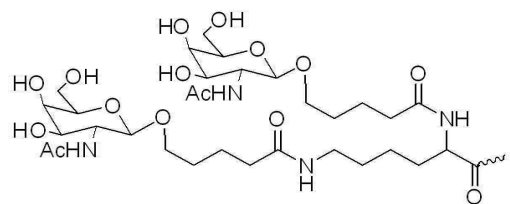
화학식 XV



[0183]

[0184]

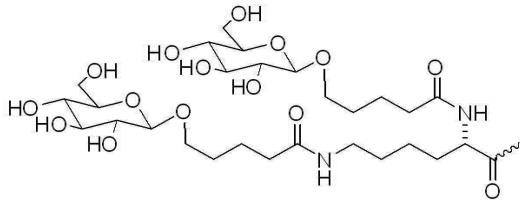
화학식 XVI



[0185]

[0186]

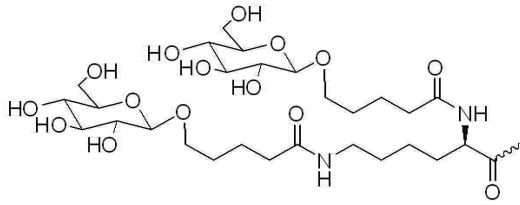
화학식 XVII



[0187]

[0188]

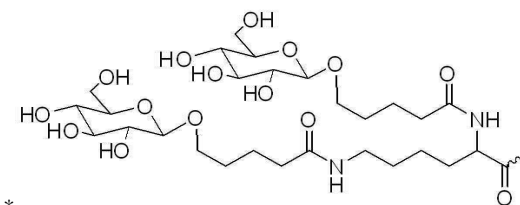
화학식 XVIII



[0189]

[0190]

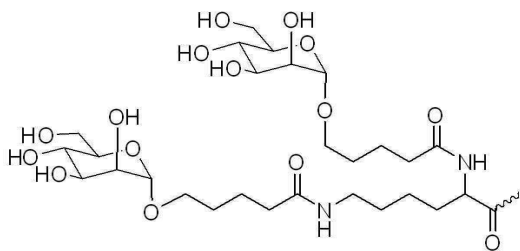
화학식 XIX



[0192]

[0193]

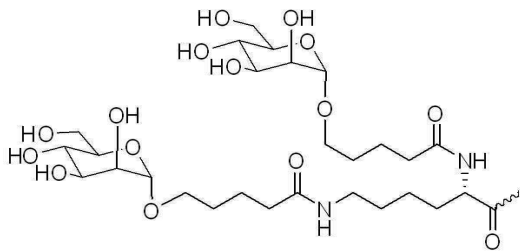
화학식 XX



[0194]

[0195]

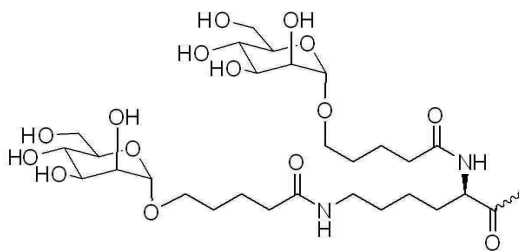
화학식 XXI



[0196]

[0197]

화학식 XXII



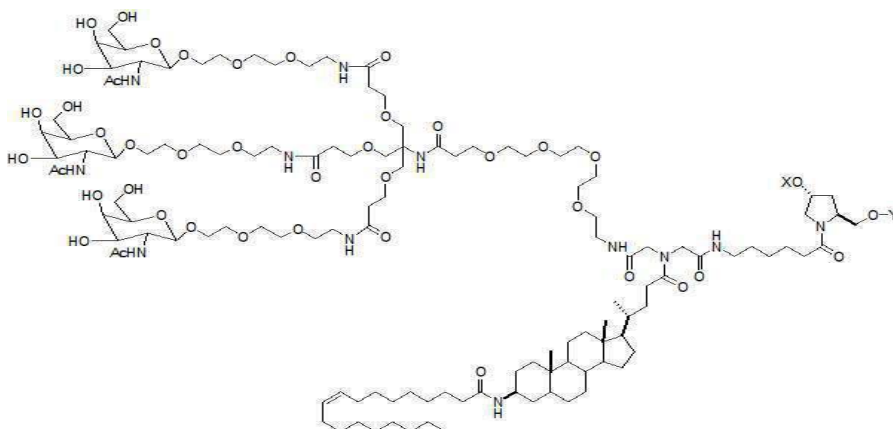
[0198]

[0199]

본원에 기술된 실시형태들에 이용되기 위한 다른 대표적인 탄수화물 콘쥬게이트는 하기 사항들을 포함하지만,

여기에 한정되지 않는다.

(화학식 XXIII)



X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 나머지 하나는 수소이다.

일부 실시형태들에 있어서, 탄수화물 콘쥬게이트는 PK 모듈레이터 및/또는 세포 침투 펩티드와 같지만, 이에 한정되는 것은, 상술한 바와 같은 하나 이상의 추가적인 리간드들을 더 포함한다.

D. 링커

일부 실시형태들에 있어서, 본원에 기술된 콘쥬게이트 또는 리간드는 절단될 수 있거나 절단될 수 없는 다양한 링커로 iRNA 올리고뉴클레오타이드에 부착될 수 있다.

“링커” 또는 “연결기”라는 용어는 화합물의 두 부분들을 연결하는, 예컨대, 화합물의 두 부분들을 공유적으로 부착하는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 통상적으로 NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO2, SO2NH, 또는 예컨대 치환되거나 미치환된 알킬, 치환되거나 미치환된 알케닐, 치환되거나 미치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴알케닐, 헤테로시클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로시클릴알킬, 알킬헤테로시클릴알케닐, 알킬헤테로시클릴알키닐, 알케닐헤테로시클릴알킬, 알케닐헤테로시클릴알케닐, 알케닐헤테로시클릴알키닐, 알키닐헤테로시클릴알킬, 알키닐헤테로시클릴알케닐, 알키닐헤테로시클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 알키닐헤테로아릴, 하나 이상의 메틸렌들은 O, S, S(O), SO2, N(R8), C(O), 치환되거나 미치환된 아릴, 치환되거나 미치환된 헤테로아릴, 치환되거나 미치환된 헤테로시클릭에 의하여 중단되거나 종결될 수 있으며; R8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족인, 그러나 여기에 한정되지 않는 원자들의 사슬과 같은 단위인 직접 결합 또는 산소 또는 황과 같은 원자를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 링커는 약 1 내지 24 원자들, 2 내지 24, 3 내지 24, 4 내지 24, 5 내지 24, 6 내지 24, 6 내지 18, 7 내지 18, 8 내지 18 원자들, 7 내지 17, 8 내지 17, 6 내지 16, 7 내지 17 또는 8 내지 16 원자들 사이이다.

절단 가능한 연결기는 세포 밖에서는 충분히 안정한 것이지만, 표적 세포로 들어오면 절단되어 링커가 함께 이어 놓고 있는 2 개 부분들을 방출하는 것이다. 바람직한 일 실시형태에 있어서, 절단 가능한 연결기는 피검자의 혈액 내 또는 (예컨대, 혈액 또는 혈청 내에서 발견되는 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는) 제 2 기준 조건 하보다 표적 세포 내 또는 (예컨대, 세포내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는) 제 1 기준 조건 하에서 적어도 약 10 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배 이상 또는 적어도 약 100 배 더 빠르게 절단된다.

절단 가능한 연결기는 절단 작용제, 예컨대, pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단 작용제는 혈청 또는 혈액 내에서 보다 세포 내에서 더 우세하거나 더 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 그러한 분해 작용제의 예로는: 예컨대, 환원에 의하여 산화환원 절단 가능한 연결기를 분해시킬 수 있는, 세포내에 존재하는 메르캡탄과 같은 산화 또는 환원 효소 또는 환원제를 비롯하여, 특정 기질에 대하

여 선택되거나 기질 특이성이 없는 산화환원 작용제; 에스테라아제; 산성 환경을 발생시킬 수 있는 엔도솜 또는 작용제, 예컨대, 5 이하의 pH를 일으키는 엔도솜 또는 작용제; 일반적인 산으로 작용함으로써 산 절단 가능한 연결기를 혼성화하거나 분해시킬 수 있는 효소, (기질 특이적일 수 있는) 펩티다아제 및 포스파타아제를 포함한다.

[0209] 디설파이드 결합과 같은 절단 가능한 연결기는 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4인 반면에, 평균 세포내 pH는 이보다 약간 더 낮은 약 7.1 내지 7.3에 이른다. 엔도솜은 5.5 내지 6.0의 범위에 이르는 더 산성인 pH를 가지며, 리소솜은 5.0 근처의 좀 더 산성인 pH를 갖는다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단되는 절단 가능한 연결기를 가짐으로써, 세포 내부의 리간드로부터 또는 세포의 원하는 격실로 양이온성 지질을 방출하게 된다.

[0210] 링커는 특정 효소에 의하여 절단될 수 있는 절단 가능한 연결기를 포함할 수 있다. 링커내로 포함되는 절단 가능한 연결기의 유형은 표적되는 세포에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 간-표적 리간드는 에스테라아제를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간 세포는 에스테라아제가 풍부하며, 따라서, 링커는 에스테라아제가 풍부하지 않은 세포 유형 내에서 보다 간 세포 내에서 더 효율적으로 절단될 것이다. 에스테라아제가 풍부한 기타 세포-유형은 폐, 신장 피질 및 고환의 세포를 포함한다.

[0211] 펩티드 결합을 포함하는 링커는 간 세포 및 윤활막세포와 같이, 펩티다아제가 풍부한 세포 유형을 표적하는 경우에 이용될 수 있다.

[0212] 일반적으로, 절단 가능한 연결기 후보의 적합성은 후보 연결기를 절단하는 분해 작용제(또는 조건)의 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한, 절단 가능한 연결기 후보에 대하여 혈액 내에서 또는 기타 비표적 조직과 접촉하는 경우에 절단에 저항하는 능력을 시험하는 것도 바람직할 것이다. 따라서, 표적 세포 내에서 절단을 나타내도록 선택되는 제1 조건과 기타 조직 또는 생물학적 유체, 예컨대, 혈액 또는 혈청 내에서 절단을 나타내도록 선택되는 제2 조건 사이의 절단에 대한 상대적 민감도를 결정할 수 있다. 평가는 무세포 시스템, 세포 내, 세포 배양 내, 장기 또는 조직 배양 내, 또는 전체 동물 내에서 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건 내에서 초기 평가를 실시하고 전체 동물 내에서 다음 평가에 의하여 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 유용한 후보 화합물은 혈액 또는 혈청 (또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서와 비교하여 세포 내 (또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100 배 더 빨리 절단된다.

[0214] i. 산화환원 절단 가능한 연결기

[0215] 일 실시형태에 있어서, 절단 가능한 연결기는 산화 또는 환원시에 절단되는 산화환원 절단 가능한 연결기이다. 환원적으로 절단 가능한 연결기의 일 예는 디설파이드 연결기(-S-S-)이다. 절단 가능한 연결기 후보가 적당한 “환원적으로 절단 가능한 연결기” 인지 여부 또는 예를 들면, 특정 dsRNA 모이어티 및 특정 표적 작용제와의 용도에 적당한지 여부를 결정하기 위하여, 본원에 기술된 방법을 살펴볼 수 있다. 예를 들면, 후보는 세포, 예컨대, 표적 세포 내에서 관찰될 수 있는 절단 속도를 모방하는, 업계에 알려진 시약을 이용한 기타 환원제, 또는 디티오프레이톨(DTT)을 사용한 배양에 의하여 평가될 수 있다. 후보는 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택된 조건 하에서 평가될 수도 있다. 하나의 실시형태에 있어서, 후보 화합물은 혈액 내에서 최대 약 10% 정도 절단된다. 다른 실시형태들에 있어서, 유용한 후보 화합물은 혈액 (또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서와 비교하여 세포 내 (또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100 배 더 빨리 분해된다. 후보 화합물의 절단 속도는 세포내 매질을 모방하도록 선택된 조건 하에서 그리고 세포의 매질을 모방하도록 선택된 조건과 비교하여 표준 효소 역동학 분석법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0216] ii. 포스페이트계 절단 가능한 연결기 다른 실시형태에 있어서, 절단 가능한 링커는 포스페이트계 절단 가능한 연결기를 포함한다. 포스페이트계 절단 가능한 연결기는 포스페이트기를 분해시키거나 혼성화하는 작용제에 의하여 절단된다. 세포 내에서 포스페이트기를 절단하는 작용제의 일 예는 세포 내에서 포스파타아제와 같은 효소이다. 포스페이트계 연결기의 예는 -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, 및 -O-P(S)(Rk)-S이다. 바람직한 실시형태들은 -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-

$P(S)(OH)-S-$, $-S-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(O)(H)-O-$, $-O-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-O-$, $-S-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-S-$, 및 $-O-P(S)(H)-S-$ 이다. 바람직한 일 실시형태는 $-O-P(O)(OH)-O-$ 이다. 이러한 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0217] *iii. 산 절단 가능한 연결기*

[0218] 다른 실시형태에 있어서, 절단 가능한 링커는 산 절단 가능한 연결기를 포함한다. 산 절단 가능한 연결기는 산 조건 하에서 절단되는 연결기이다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 산 절단 가능한 연결기는 약 6.5 이하(예컨대, 약 6.0, 5.75, 5.5, 5.25, 5.0 이하)의 pH를 갖는 산성 환경에서나 또는 일반적인 산으로 작용할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의하여 절단된다. 세포 내에서, 엔도솜 및 리소좀과 같은 특이적인 낮은 pH 세포 기관은 산 절단 가능한 연결기에 대하여 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단 가능한 연결기의 예로는 히드라존, 에스테르 및 아미노산의 에스테르를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 산 절단 가능한 기는 일반식 $-C=NN-$, $C(O)O$, 또는 $-OC(O)-$ 을 가질 수 있다. 바람직한 일 실시형태는 에스테르(알콕시기)의 산소에 부착된 탄소가 아릴기, 치환된 알킬기 또는 디메틸 펜틸 또는 t-부틸과 같은 삼차 알킬기인 경우이다. 이러한 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

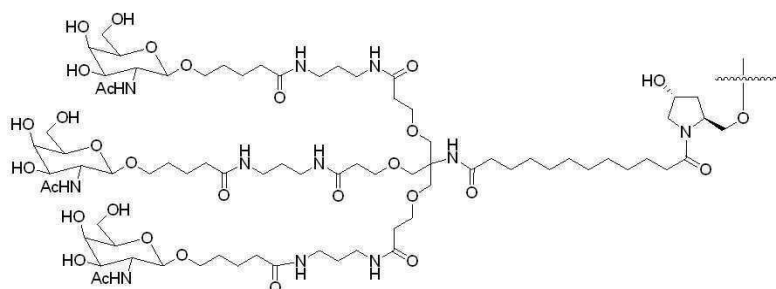
[0219] *iv. 에스테르계 연결기* 다른 실시형태에 있어서, 절단 가능한 링커는 에스테르계 절단 가능한 연결기를 포함한다. 에스테르계 절단 가능한 연결기는 세포 내에서 에스테라아제 및 아미다아제와 같은 효소에 의하여 절단된다. 에스테르계 절단 가능한 연결기의 예로는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기의 에스테르를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 에스테르 절단 가능한 기는 일반식 $-C(O)O-$, 또는 $-OC(O)-$ 을 갖는다. 이러한 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0220] *v. 펩티드계 절단기*

[0221] 또 다른 실시형태에 있어서, 절단 가능한 링커는 펩티드계 절단 가능한 연결기를 포함한다. 펩티드계 절단 가능한 연결기는 세포 내에서 펩티다아제 및 프로테아제와 같은 효소에 의하여 절단된다. 펩티다아제계 절단 가능한 연결기는 아미노산들 사이에서 형성되어 올리고펩티드(예컨대, 디펩티드, 트리펩티드 등) 및 폴리펩티드를 수득하는 펩티드 결합이다. 펩티드계 절단 가능한 기는 아미드기($-C(O)NH-$)를 포함하지 않는다. 아미드기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에서 형성될 수 있다. 펩티드 결합은 아미노산 사이에서 형성되어 펩티드 및 단백질을 수득하는 아미드 결합의 특별한 유형이다. 펩티드계 절단기는 일반적으로 아미노산들 사이에서 형성되어 펩티드 및 단백질을 수득하는 펩티드 결합(즉, 아미드 결합)에 한정되고 전체 아미드 기능을 포함하지 않는다. 펩티드계 절단 가능한 연결기는 일반식 $-NHCH(RA)C(O)NHCH(RB)C(O)-$ 을 가지며, 여기서 RA 및 RB는 2 개의 인접한 아미노산들의 R 기체이다. 이러한 후보들은 상술한 방법과 유사한 방법을 이용하여 평가될 수 있다.

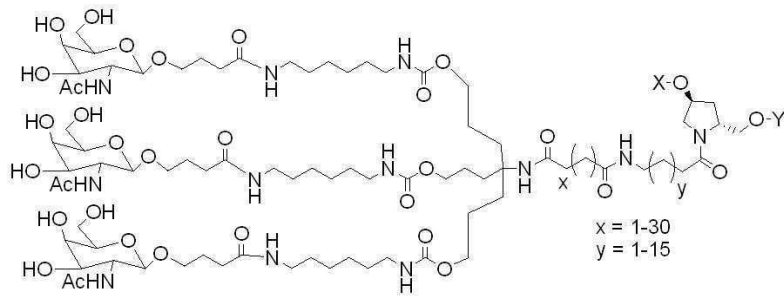
[0222] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 콘쥬게이트 된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커와의 iRNA 탄수화물 콘쥬게이트의 비한정 예로는 하기 사항들을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다,

[0223] (화학식 XXIV)

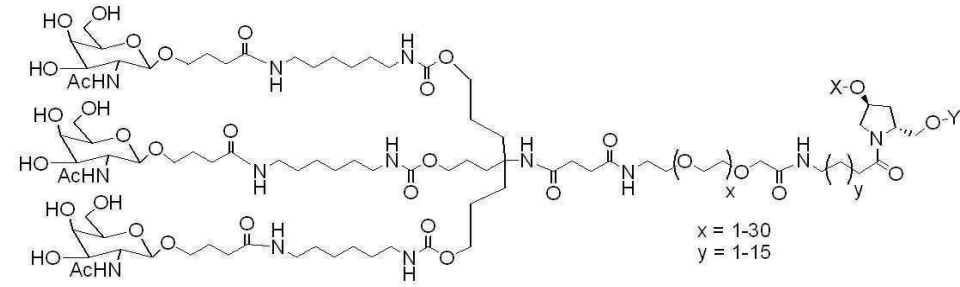


[0224]

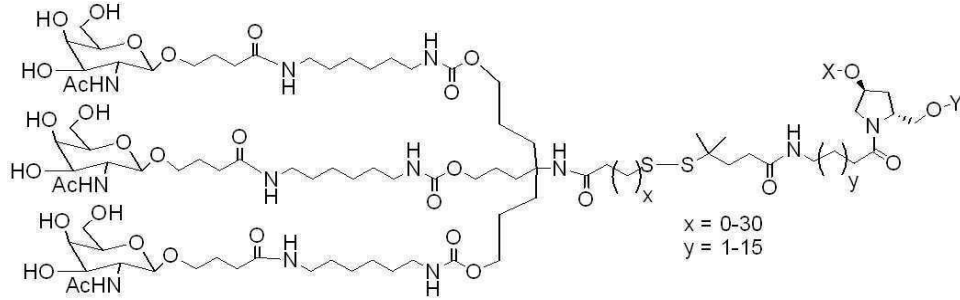
[0225] (화학식 XXV)



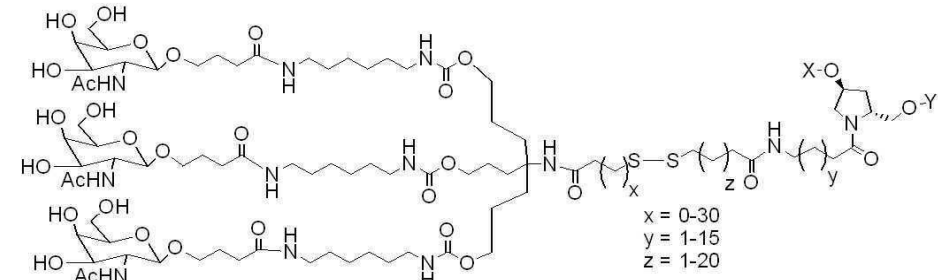
(화학식 XXVI)



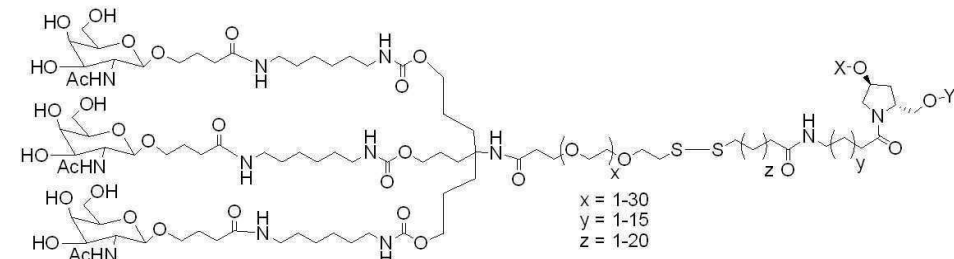
(화학식 XXVII)



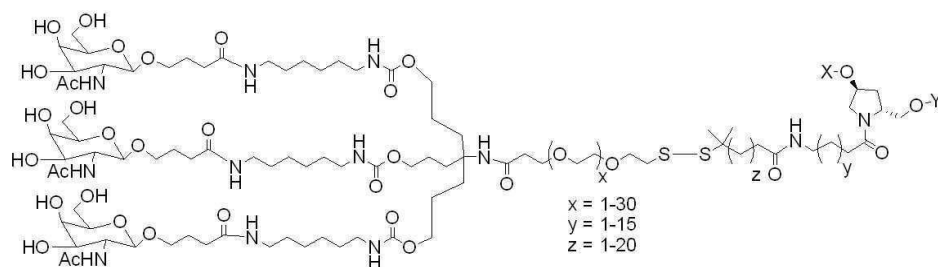
(화학식 XXVIII)



(화학식 XXIX)



(화학식 XXX)



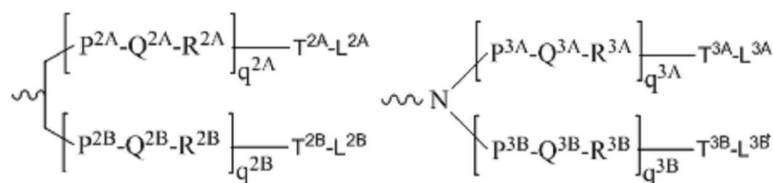
[0236]

[0237] X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 나머지 하나는 수소이다.

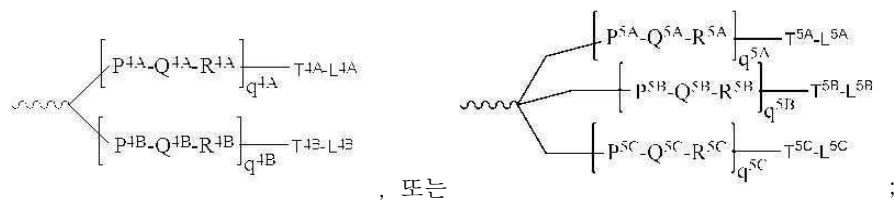
[0238] 본 발명의 조성물 및 방법의 특정 실시형태들에 있어서, 리간드는 2가 또는 3가 분지 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GaINAc (N-아세틸갈락토사민) 유도체이다.

[0239] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 dsRNA는 식 (XXXI) 내지 (XXXIV) 중 어느 하나에 보여진 구조들로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 또는 3가 분지 링커에 콘주게이트되어 있다:

[0240] 화학식 XXXI 화학식 XXXII



[0241]



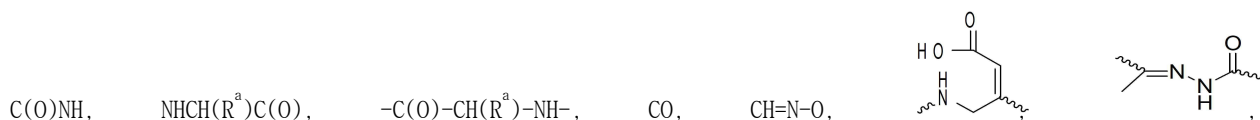
[0242] 화학식 XXXIII 화학식 XXXIV

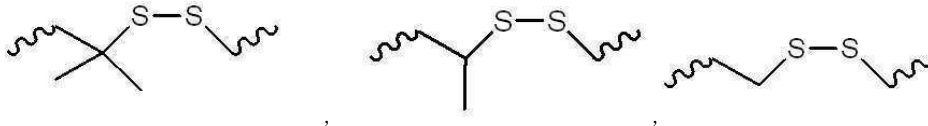
[0243] 여기서, q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B 및 q5C는 독립적으로 각각의 경우에 0 내지 20을 나타내며, 반복 단위는 동일하거나 상이할 수 있다;

[0245] $P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}$ 는 각각 독립적으로 각각의 경우 없음, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH₂, CH₂NH 또는 CH₂O이고;

[0246] Q^{2A} , Q^{2B} , Q^{3A} , Q^{3B} , Q^{4A} , Q^{4B} , Q^{5A} , Q^{5B} , Q^{5C} 는 독립적으로 각각의 경우에 없음, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 하나 이상의 메틸렌들은 O, S, S(O), SO₂, N(R^N), C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의하여 중단되거나 종결될 수 있다;

[0247] R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 는 각각 독립적으로 각각의 경우에 없음, NH, O, S, CH₂, C(O)O,

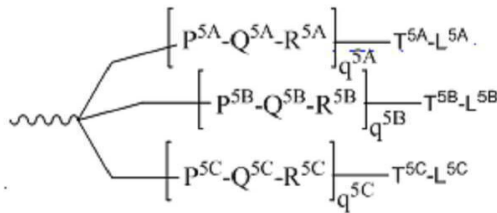




또는 헤테로시클릴이고;

[0248] L^{2A} , L^{2B} , L^{3A} , L^{3B} , L^{4A} , L^{4B} , L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 리간드; 즉, 각각 독립적으로 각각의 경우에 (GalNAc와 같은) 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 또는 폴리당류를 나타내며; 및 R^a 는 H 또는 아미노산 측쇄이다. 3가 콘쥬게이팅 GalNAc 유도체는 식 (XXXV)의 것과 같이, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제와의 용도에 특히 유용하다:

[0249] 화학식 XXXV



화학식(VII)

[0250]

[0251] 여기서, L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 GalNAc 유도체와 같은 단당류를 나타낸다.

[0252] GalNAc 유도체를 콘쥬게이트하는 적당한 2가 및 3가 분지쇄 링커기의 예는 상기에서 식 II-VII, XI, X, 및 XIII으로 인용된 구조들을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

[0253] RNA 콘쥬게이트의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 그 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 미국 특허 번호 4,828,979; 4,948,882; 5,218,105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717; 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,245,022; 5,254,469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317,098; 5,371,241; 5,391,723; 5,416,203; 5,451,463; 5,510,475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574,142; 5,585,481; 5,587,371; 5,595,726; 5,597,696; 5,599,923; 5,599,928 and 5,688,941; 6,294,664; 6,320,017; 6,576,752; 6,783,931; 6,900,297; 7,037,646; 8,106,022 호를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

[0254] 주어진 화합물 내의 모든 위치들이 균일하게 변형되는 것은 필요하지 않으며, 사실상 상기 언급된 변형들 중 하나를 초과하는 것이 단일 화합물 내 또는 심지어 iRNA 내의 단일 뉴클레오타이드에 포함될 수 있다. 본 발명은 키메릭 화합물인 iRNA 화합물도 포함한다.

[0255] 본 발명의 맥락에 있어서 “키메릭” iRNA 화합물 또는 “키메라”는 각각이 적어도 하나의 모노머 단위, 즉, dsRNA 화합물의 경우 뉴클레오타이드로 이루어진 둘 이상의 화학적으로 별개인 영역들을 포함하는 iRNA 화합물, 바람직하게는, dsRNA이다. 이러한 iRNA는 통상적으로 적어도 하나의 영역을 포함하며, RNA는 변형되어 iRNA 상에 뉴클레아제 분해에 대한 증가된 내성, 증가된 세포 섭취 및/또는 표적 핵산에 대해 증가된 결합 친화도를 부여한다. iRNA의 추가적인 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 혼성물을 절단할 수 있는 효소에 대한 기질로 작용할 수 있다. 예를 들면, RNase H는 RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제(cellular endonuclease)이다. 그러므로, RNase H의 활성화로 인해 RNA 표적의 절단이 일어나서, 유전자 발현의 iRNA 억제의 효율을 현저히 향상시킨다. 결과적으로, 동일한 표적 영역에 혼성화하는 포스포포티오에이트 데옥시 dsRNA와 비교하여, 키메릭 dsRNA가 이용되는 경우 더 짧은 iRNA으로 필적할만한 결과를 종종 얻을 수 있다. RNA 표적의 절단은 겔 전기영동 및 필요하면, 업계에 알려진 연관된 핵산 혼성화 기법에 의하여 통상적으로 검출될 수 있다.

[0256] 특정한 경우에 있어서, iRNA의 RNA는 비-리간드 기에 의해 변형될 수 있다. iRNA의 활성화, 세포 분포 또는 세포 섭취를 향상시키기 위해 수많은 비-리간드 분자들이 iRNA에 콘쥬게이트 되었으며, 그러한 콘쥬게이션을 수행하기 위한 절차는 과학 문헌에서 이용가능하다. 그러한 비-리간드 모이어티들은 콜레스테롤(Kubo, T. 등,

Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1): 54-61; Letsinger 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553), 콜산(Manoharan 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053), 티오에테르, 예컨대, 핵실-S-트리틸 티올(Manoharan 등, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3:2765), 티오콜레스테롤(Oberhauser 등, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533), 지방족 사슬, 예컨대, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(Saison-Behmoaras 등, EMBO J., 1991, 10:111; Kabanov 등, FEBS Lett., 1990, 259:327; Svinarchuk 등, Biochimie, 1993, 75:49), 인지질, 예컨대, 디-핵사데실-락-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-핵사데실-락-글리세로-3-H-포스포네이트(Manoharan 등, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea 등, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan 등, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan 등, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), 팔 미틸 모이어티(Mishra 등, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), 또는 옥타데실아민 또는 핵실아미노-카 르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke 등, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923)과 같은 지질 모이어티 들을 포함한다. 그러한 RNA 콘주게이트의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 상기에 열거되어 있다. 통상적 인 콘주게이션 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치들에서 아미노링커를 보유하는 RNA의 합성을 포함한다. 이후 아미노기는 적절한 커플링제 또는 활성화제를 이용하여 콘주게이트 되는 분자와 반응된다. 콘주게이션 반응은 용액 상(phase) 내에서 RNA의 고체 지지체에 여전히 결합된 dsRNA 또는 용액 상에서 RNA의 후속의 절단으로 수 행될 수 있다. HPLC에 의한 dsRNA 콘주게이트의 정제는 통상적으로 순수한 콘주게이트를 제공할 수 있다.

IV. 본 발명의 iRNA의 전달

본 발명의 iRNA의 세포, 예컨대, 인간 피검자와 같은 피검자(예컨대, 지질 대사 질환이 있는 피검자와 같이 이 를 필요로 하는 피검자) 내의 세포로의 전달은 수많은 상이한 방법으로 달성될 수 있다. 예를 들면, 전달은 세 포를 본 발명의 iRNA와 시험관 내 또는 생체 내로 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 생체 내 전달은 iRNA, 예컨 대, dsRNA를 포함하는 조성물을 피검자에게 투여함으로써 직접적으로 수행될 수도 있다. 대안적으로, 생체 내 전달은 iRNA의 발현을 인코딩하고 지시하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 간접적으로 수행될 수 있다. 이러 한 대안은 하기에서 더 토의된다.

일반적으로, (시험관 내 또는 생체 내) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법은 본 발명의 iRNA와의 용도를 위해 적합하게 할 수 있다(예컨대, 본원에서 그 전체가 참조로 포함되어 있는, Akhtar S. and Julian RL., (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 및 WO94/02595 참조). 생체 내 전달을 위해, iRNA 분자를 전달하기 위해 고 려하는 인자는 예를 들면, 전달된 분자의 생물학적 안정성, 비-특이적 효과의 방지 및 표적 조직 내에서 전달된 분자의 축적을 포함한다. iRNA의 비-특이적인 효과는 예를 들면, 조직으로의 간접 주사 또는 이식 또는 제제를 국소적으로 투여함으로써 국소 투여에 의하여 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 작용제의 국소 농 도를 최대화하고, 다르게는 작용제에 의하여 해를 입을 수 있거나 작용제를 분해할 수 있는 전신 조직으로의 작 용제의 노출을 제한하며, iRNA 분자의 더 낮은 총 용량이 투여될 수 있도록 한다. 몇몇 연구에 따르면, iRNA가 국소적으로 투여되는 경우 유전자 생성물의 성공적인 녹다운(knockdown)을 보였다. 예를 들면, 시노몰구스 원숭 이 내에 유리체내 주사(Tolentino, MJ. 등, (2004) *Retina* 24:132-138) 및 마우스 내의 망막하 주사(Reich, SJ. 등, (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216)에 의한 VEGF dsRNA의 안구 내 전달은 양쪽 모두 연령-관련 시력 감퇴의 실험적 모델에서 신혈관신생을 방지하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 마우스들 내로 dsRNA의 직접적인 종양 내 주사 는 종양 부피를 감소시키고(Pille, J. 등(2005) *Mol. Ther.* 11:267-274), 종양 보유 마우스들의 생존을 연장시 킬 수 있다(Kim, WJ. 등, (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350; Li, S. 등, (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523). RNA 간섭 은 직접 주사에 의하여 CNS에(Dorn, G. 등, (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH. 등, (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H. 등(2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., 등, (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., 등 (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., 등 (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) 그리고 비강 내 투여에 의하여 허파에(Howard, KA. 등, (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484; Zhang, X. 등, (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V. 등, (2005) *Nat. Med.* 11:50-55) 국소 전달이 성공하는 것도 보였다. 질병의 치료를 위해 iRNA를 전신으로 투여하기 위하여, RNA 가 변형되거나 약물 전달 시스템을 이용하여 대안적으로 전달될 수 있다; 양쪽 방법은 생체 내 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의하여 dsRNA의 급속한 분해를 방지하는 작용을 한다. RNA 또는 약학적 담체의 변형으로 iRNA 조성물이 표적 조직으로 표적화되도록 할 수도 있으며, 바람직하지 않은 비표적 효과를 회피할 수 있다. iRNA 분자는 콜레스테롤과 같은 친지방성이기로 화학적인 콘주게이션에 의하여 변형되어 세포 섭취를 향상시키 고 분해를 방지할 수 있다. 예를 들면, 친지방성 콜레스테롤 모이어티에 콘주게이트된 ApoB에 대항하여 지시된 iRNA는 마우스들에게 전신으로 주사되어 간 및 공장 내에서 apoB mRNA의 녹다운을 일어나게 하였다(Soutschek, J. 등, (2004) *Nature* 432:173-178). iRNA의 압타머로의 콘주게이션은 전립선암의 마우스 모델 내에서 종양 성

장을 억제하고 종양 퇴화를 조정하는 것이 밝혀졌다(McNamara, JO. 등, (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). 대안적인 일 실시형태에 있어서, iRNA는 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포솜 또는 양이온성 전달 시스템과 같은 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있다. 양으로 대전된 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음으로 대전됨)의 결합을 용이하게 하고, 음으로 대전된 세포막에서의 상호작용을 향상시켜 세포에 의하여 iRNA의 효율적인 섭취를 가능하게도 한다. 양이온 지질, 덴드리머 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나 유도되어 iRNA를 둘러싸는 소낭 또는 미셀을 형성할 수 있다(예컨대, Kim SH. 등, (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116 참조). 소낭 또는 미셀의 형성은 iRNA가 전신으로 투여되는 경우 iRNA의 분해를 더 방지한다. 양이온성 iRNA 복합체를 제조하고 투여하는 방법은 충분히 당업자의 능력 내에 있다(예컨대, 그 전체가 본원에서 참조로 포함되어 있는 Sorensen, DR., 등 (2003) *J. Mol. Biol.* 327:761-766; Verma, UN. 등, (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS 등, (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205 참조). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 일부 비-한정 예는 DOTAP(Sorensen, DR., 등 (2003), 상기; Verma, UN. 등, (2003), 상기), 올리고펙타민, "고체 핵산 지질 입자"(Zimmermann, TS. 등, (2006) *Nature* 441:111-114), 카르디올리핀(Chien, PY. 등, (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A. 등, (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), 폴리에틸렌이민(Bonnet ME. 등, (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), Arg-Gly-Asp (RGD) 펩티드(Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487), 및 폴리아미도아민(Tomalia, DA. 등, (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H. 등, (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804)을 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, iRNA는 전신 투여를 위해 시클로텍스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 시클로텍스트린의 투여 방법 및 약학적 조성물은 그 전체가 본원에 참조로 포함되어 있는, 미국 특허 번호 7,427,605호에서 찾을 수 있다.

[0260] A. 본 발명의 벡터 인코딩된 iRNA

[0261] ANGPTL3 유전자를 표적하는 iRNA는 DNA 또는 RNA 벡터로 삽입된 전사 단위로부터 발현된다(예컨대, Couture, A. 등, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., 등, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/22113 호, Conrad, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/22114 호, 및 Conrad, 미국 특허 번호 6,054,299 호 참조). 발현은 이용된 특이적인 컨스트럭트(construct) 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라 일시적(시간 내지 주의 순서) 또는 지속적(주 또는 월 이상)일 수 있다. 이러한 이식 유전자는 통합 또는 비-통합 벡터일 수 있는 선형 컨스트럭트, 원형 플라스미드, 또는 바이러스성 벡터로 도입될 수 있다. 이식 유전자는 염색체의 플라스미드로서 유전될 수 있도록 구성될 수도 있다(Gassmann 등, (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:1292).

[0262] iRNA의 개별 가닥 또는 가닥들은 발현 벡터 상의 프로모터로부터 전사될 수 있다. 2 개의 개별 가닥들이 발현되어 예를 들면, dsRNA를 발생시킬 경우, 2 개의 개별 발현 벡터는 표적 세포로 (예컨대, 전달감염 또는 감염에 의하여) 공-도입(co-introduced)될 수 있다. 대안적으로, dsRNA의 각 개별 가닥은 양쪽 모두가 동일한 발현 플라스미드 상에 위치되어 있는 프로모터들에 의하여 전사될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA는 링커 폴리뉴클레오티드 서열에 의하여 합쳐진 역반복(inverted repeat)으로 폴리뉴클레오티드로 발현되어 dsRNA는 줄기 및 루프 구조를 갖는다.

[0263] iRNA 발현 벡터는 일반적으로 DNA 플라스미드 또는 바이러스성 벡터이다. 진핵 세포와 양립하는 발현 벡터, 바람직하게는 척추동물 세포와 양립하는 발현 벡터는 본원에 기술된 바와 같이 iRNA의 발현을 위한 재조합 컨스트럭트를 생성하는데 이용될 수 있다. 진핵 세포 발현 벡터는 업계에 주지되어 있으며 수많은 상업적 원천으로부터 이용 가능하다. 통상적으로, 원하는 핵산 세그먼트의 삽입을 위한 간편한 제한 부위를 포함하는 그러한 벡터가 제공된다. 벡터를 발현하는 iRNA의 전달은 정맥 내 또는 근육 내 투여에 의하거나, 환자로부터 빼낸 표적 세포에 투여하고 이후 환자에 재도입하거나 소기의 표적 세포로 도입하도록 하는 기타 수단에 의해서와 같이 전신적일 수 있다.

[0264] iRNA 발현 플라스미드는 양이온성 지질 담체(예컨대, 올리고펙타민) 또는 비-양이온성 지질계 담체(예컨대, Transit-TKOTM)와의 복합체로서 표적 세포에 전달감염될 수 있다. 일 주일 이상의 기간에 걸쳐 표적 RNA의 상이한 영역을 표적하는 iRNA-매개 녹다운에 대한 복수의 지질 전달감염도 본 발명에 의하여 고려된다. 호스트 세포로 벡터를 성공적으로 도입하는 것은 다양한 알려진 방법을 이용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 일시 전달감염은 녹색 형광 단백질(GFP)과 같은 형광 마커와 같은 리포터로 표시될 수 있다. 생체 외 세포의 적당한 전달감염은 하이그로마이신 B 내성과 같이, 특이적인 환경 요인(예컨대, 항생제 및 약물)에 내성을 갖는 전달감염된 세포를 제공하는 마커를 이용하여 확보할 수 있다.

[0265] 본원에 기술된 방법 및 조성물을 이용하여 활용될 수 있는 바이러스성 벡터 시스템은 (a) 아테노바이러스 벡터;

(b) 렌티바이러스성 벡터, 모로니 뮤린 백혈병 바이러스 등을 포함하지만 여기에 한정되지 않는 레트로바이러스 벡터; (c) 아데노-연관 바이러스 벡터; (d) 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터; (e) SV 40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 유두종 바이러스 벡터; (h) 피코르나바이러스 벡터; (i) 오르토폭스(orthopox)와 같은 수두 바이러스 벡터, 예컨대, 우두 바이러스 벡터 또는 조류두, 예컨대, 카나리아 수두 또는 계두; 및 (j) 헬퍼(helper)-종속 또는 유전자미함유(gutless) 아데노바이러스를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 복제-결합 바이러스도 유리할 수 있다. 상이한 벡터가 세포 계층으로 포함되거나 포함되지 않을 수 있다. 컨스트럭트는 원한다면, 전달감염용 바이러스성 서열들을 포함할 수 있다. 대안적으로, 컨스트럭트는 에피솜의 복제가 가능한 벡터, 예컨대, EPV 및 EBV 벡터로 포함될 수 있다. iRNA의 재조합 발현용 컨스트럭트는 일반적으로 표적 세포 내에서 iRNA의 발현을 확보하는데 조절 요소들, 예컨대, 프로모터, 인핸서 등을 필요로 할 것이다. 벡터 및 컨스트럭트에 대하여 고려되는 기타 양태는 하기에 더 기술된다.

[0266] iRNA의 전달에 유용한 벡터는 소기의 표적 세포 또는 조직 내에서 iRNA의 발현에 충분한 조절 요소들(프로모터, 인핸서 등)을 포함할 것이다. 조절 요소들을 선택하여 구성적 또는 조절된/유도성 발현을 제공할 수 있다.

[0267] iRNA의 발현은 예를 들면, 특정한 생리학적 조절제, 예컨대, 순환하는 포도당 수준 또는 호르몬에 민감한 유도성 조절 서열을 이용함으로써 정확히 조절될 수 있다(Docherty 등, 1994, FASEB J. 8:20-24). 세포 내 또는 포유류 내에서 dsRNA 발현의 조절에 적당한 그러한 유도성 발현 시스템은 예를 들면, 엑디손, 에스트로젠, 프로그스테론, 테트라시클린, 이합체화의 화학적 유도제 및 이소프로필-베타-D1-티오갈락토피라노시드(IPTG)에 의한 조절을 포함한다. 당업자는 iRNA 이식 유전자의 의도된 이용을 기초로 하여 적절한 조절/프로모터 서열을 선택할 수 있게 된다.

[0268] iRNA를 인코딩하는 핵산 서열들을 포함하는 바이러스성 벡터를 이용할 수 있다. 예를 들면, 레트로바이러스성 벡터를 이용할 수 있다(Miller 등, (1993) *Meth. Enzymol.* 217:581-599 참조). 이러한 레트로바이러스성 벡터는 바이러스성 게놈의 올바른 패키징 및 호스트 세포 DNA로의 통합에 필요한 구성요소들을 포함한다. iRNA를 인코딩하는 핵산 서열들은 핵산을 환자에로의 전달을 용이하게 하는 하나 이상의 벡터로 클로닝된다. 레트로바이러스성 벡터에 대한 더 상세한 사항은 예를 들면, 줄기 세포를 화학요법에 더 내성이 있게 하기 위하여 조절 줄기 세포로 *mdr1* 유전자를 전달하는 레트로바이러스성 벡터의 사용을 기술하는 Boesen 등, *Biotherapy* 6:291-302 (1994)에서 찾을 수 있다. 유전자 요법에서 레트로바이러스성 벡터의 사용을 예시하는 기타 참조문헌은 다음과 같다: Clowes 등, (1994) *J. Clin. Invest.* 93:644-651; Kiem 등, (1994) *Blood* 83:1467-1473; Salmons and Gunzberg, (1993) *Human Gene Therapy* 4:129-141; 및 Grossman and Wilson, (1993) *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114. 사용이 고려되는 렌티바이러스성 벡터는 예를 들면, 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호. 6,143,520; 5,665,557; 및 5,981,276 호에 기술된 HIV계 벡터를 포함한다.

[0269] 아데노바이러스는 본 발명의 iRNA의 전달에 사용이 고려되기도 한다. 아데노바이러스는 예컨대, 유전자를 호흡성 상피(respiratory epithelia)에 전달하에 특히 매력적인 운반체이다. 아데노바이러스는 호흡성 상피를 자연적으로 감염시키는데, 여기서 아데노바이러스는 가벼운 질병을 유발한다. 아데노바이러스계 전달 시스템에 대한 기타 표적은 간, 중추 신경계, 혈관내피 세포 및 근육이다. 아데노바이러스는 비분할 세포를 감염시킬 수 있는 장점을 갖는다. Kozarsky and Wilson, (1993) *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503는 아데노바이러스계 유전자 요법의 리뷰를 제시한다. Bout 등, (1994) *Human Gene Therapy* 5:3-10은 레서스 원숭이의 호흡성 상피에 유전자를 전달하는 아데노바이러스 벡터의 사용을 보여주었다. 유전자 요법에서 아데노바이러스의 사용의 다른 경우는 Rosenfeld 등, (1991) *Science* 252:431-434; Rosenfeld 등, (1992) *Cell* 68:143-155; Mastrangeli 등, (1993) *J. Clin. Invest.* 91:225-234; PCT 출원 공개번호 W094/12649; 및 Wang 등, (1995) *Gene Therapy* 2:775-783에서 찾을 수 있다. 본 발명에 특징된 iRNA를 발현하기 위한 적당한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터를 구성하는 방법 및 벡터를 표적 세포로 전달하는 방법은 Xia H 등 (2002), *Nat. Biotech.* 20:1006-1010에 기술되어 있다.

[0270] 아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터는 본 발명의 iRNA를 전달하는데 이용될 수도 있다(Walsh 등, (1993) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300; 미국 특허 번호 제5,436,146호). 일 실시형태에 있어서, iRNA는 예를 들면, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터를 갖는 재조합 AAV 벡터로부터 유래한 2개의 분리된 상보적인 단일-가닥 RNA 분자로 발현될 수 있다. 본 발명에서 특징된 dsRNA를 발현하는데 적당한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터를 구성하는 방법 및 벡터를 표적 세포로 전달하는 방법은 그 전체 개시가 본원에 참조로 포함되어 있는, Samulski R 등 (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J 등 (1996), *J. Virol.* 70: 520-532; Samulski R 등 (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; 미국 특허 번호 5,252,479호; 미국 특허 번호

5,139,941호; 국제 특허 출원 번호 WO 94/13788호; 및 국제 특허 출원 번호 WO 93/24641호에 기술되어 있다.

[0271] 본 발명의 iRNA 전달에 적당한 다른 바이러스성 벡터는 우두 바이러스와 같은 수두 바이러스, 예를 들면, 변형된 바이러스 앙카라(MVA) 또는 NYVAC와 같은 약독화된 우두, 계두 또는 카나리아 수두와 같은 조류두이다.

[0272] 바이러스성 벡터의 친화성(tropism)은 벡터를 외피 단백질(envelope proteins) 또는 다른 바이러스로부터 유래한 다른 표면 항원으로 슈도타이핑(pseudotyping)하거나 적절히, 상이한 바이러스성 캡시드 단백질(viral capsid proteins)을 치환함으로써 변형될 수 있다. 예를 들면, 렌티바이러스성 벡터는 수포성 구내염 바이러스(VSV), 광견병, 에볼라, 모콜라 등으로부터 유래한 표면 단백질로 슈도타이프될 수 있다. AAV 벡터는 벡터를 조작하여(engineering) 상이한 캡시드 단백질 혈청형을 발현함으로써 상이한 세포를 표적하도록 할 수 있다; 예컨대, 그 전체 개시가 본원에 참조로 포함되어 있는 Rabinowitz J E 등. (2002), *J Virol* 76:791-801 참조.

[0273] 벡터의 약학적 제제는 허용 가능한 희석제 내에서 벡터를 포함할 수 있거나, 유전자 전달 운반체가 심어져 있는 서방성 매트릭스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 완전한 유전자 전달 벡터가 재조합 세포, 예컨대, 레트로바이러스성 벡터로부터 손상되지 않고 생성될 수 있는 경우에, 약학적 제제는 유전자 전달 시스템을 생성하는 하나 이상의 세포들을 포함할 수 있다.

[0274] V. 본발명의 약학적 조성물

[0275] 본 발명은 본 발명의 iRNA를 포함하는 약학적 조성물 및 제형도 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기술된 바와 같이 iRNA 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. iRNA를 포함하는 약학적 조성물은 ANGPTL3 유전자의 발현 또는 활성화와 연관된 질병 또는 질환, 예컨대, 중성지방혈증과 같은 지질 대사 질환을 치료하는데 유용하다.

[0276] 그러한 약학적 조성물은 전달의 방식에 기초하여 제형된다. 일례는 비경구 전달을 통한, 예컨대, 정맥 내(IV)에 의한 전신 투여용 또는 피하 전달용으로 제형되는 조성물이다. 다른 예는 간으로의 간접 전달, 예컨대, 연속 펌프 주입에 의한 것과 같이, 간으로의 주입에 의한 간접 전달을 위해 제형되는 조성물이다.

[0277] 본 발명의 약학적 조성물은 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는데 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적당한 용량은 일당 수여자의 체중 kg당 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위에 있으며, 일반적으로 일당 체중 kg당 약 1 내지 50 mg의 범위에 있을 것이다. 예를 들면, dsRNA는 단일 용량당 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 또는 약 50 mg/kg으로 투여될 수 있다.

[0278] 예를 들면, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0279] 다른 실시형태에 있어서, dsRNA는 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg

mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 to 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0280] 예를 들면, dsRNA는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0281] 다른 실시형태에 있어서, dsRNA는 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0282] 예를 들면, 피검자는 iRNA의 치료량, 예컨대 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 약 50 mg/kg를 투여받을 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도

된다.

- [0283] 약학적 조성물은 매일 1회 투여될 수 있거나 iRNA는 하루 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3 또는 그 이상의 하루 용량으로 또는 심지어 방출 제어 제형(controlled release formulation)을 통해 연속 주입 또는 전달을 이용하여 투여될 수 있다. 그러한 경우, 각각의 하루-용량에 포함된 iRNA는 총 일간 투여량을 달성하기 위하여 이에 상응하게 더 적어야 한다. 투여량 단위는 예컨대, 며칠간의 기간에 걸쳐 dsRNA의 지속 방출을 제공하는 종래 지속 방출 제형을 이용하여 며칠간에 걸쳐서 전달되기 위해 복합될 수도 있다. 지속 방출 제형은 업계에 주지되어 있으며, 본 발명의 작용제와 함께 이용될 수 있는 바와 같이, 특정 부위에서 작용제의 전달을 위해 특히 유용하다. 이 실시형태에 있어서, 투여량 단위는 일간 용량의 상응하는 배수를 포함한다.
- [0284] ANGPTL3 수준에 미치는 단일 용량의 영향은 장기적으로 지속하여, 이후 용량은 3, 4 또는 5 일 간격 이하, 또는 1, 2, 3 또는 4 주 간격 이하로 투여된다.
- [0285] 당업자는 질병 또는 질환의 중증도, 이전 치료, 피검자의 일반 건강 및/또는 연령 및 기타 현재 질병을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는 특정 인자는 피검자를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 타이밍(timing)에 영향을 줄 수 있다는 것을 알 것이다. 또한, 피검자를 치료적 유효량의 조성물로 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 본 발명에 포함되는 개별 iRNA들에 대한 효과적인 투여량 및 생체 내 반감기의 평가는 본원의 어디에선가 기술된 바와 같이, 종래 방법론을 이용하거나 적절한 동물 모델을 이용한 생체 내 시험을 기초로 하여 이루어질 수 있다.
- [0286] 마우스 유전학의 진보로 인하여 ANGPTL3의 발현 감소로 이득을 보는 지질 대사 질환과 같이, 다양한 인간 질병의 연구에 대한 수많은 마우스 모델들을 생성하였다. 그러한 모델은 치료적 유효 용량의 결정뿐만 아니라 iRNA의 생체 내 시험을 위해 이용될 수 있다. 적당한 마우스 모델은 업계에 알려져 있으며 예를 들면, 비만(ob) 유전자에 있어서 돌연변이를 포함하는 비만(ob/ob) 마우스(Wiegman 등, (2003) *Diabetes*, 52:1081-1089); LDL 수용체의 동형접합체 녹-아웃을 포함하는 마우스(LDLR $-/-$ mouse; Ishibashi 등, (1993) *J Clin Invest* 92(2):883-893); 다이어트-유도된 아테로마성 동맥 경화증 마우스 모델(Ishida 등, (1991) *J. Lipid. Res.*, 32:559-568); 및 이형접합체 리포단백질 리파아제 녹아웃 마우스 모델(Weistock 등, (1995) *J. Clin. Invest.* 96(6):2555-2568)을 포함한다.
- [0287] 본 발명의 약학적 조성물은 국소 또는 전신 치료를 요하는지 여부 및 치료될 부위에 따라 수많은 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 (예컨대, 경피 패치에 의한) 국소, 폐, 예컨대, 분무기에 의하는 것을 비롯하여 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기(insufflation)에 의하고; 기관삽관, 비강 내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 복막 내 또는 근육 내 주사 또는 주입; 피하, 예컨대, 이식된 장치를 통한; 또는 두개 내, 예컨대, 뇌실질 내, 척수강 내 또는 뇌실 내 투여를 포함한다.
- [0288] iRNA는 간(예컨대, 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적하는 방식으로 전달될 수 있다.
- [0289] 국소 투여를 위한 약학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래 약학적 담체, 수용성 분말 또는 유성 베이스(oily bases), 증점제 등은 필요하거나 바람직할 수 있다. 코팅된 콘돔, 장갑 등도 유용할 수 있다. 적당한 국소 제형으로는 본 발명에서 특징된 dsRNA가 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트제 및 계면활성제와 같은 국소 전달 작용제와 혼합되어 있는 것들을 포함한다. 적당한 지질 및 리포솜으로는 중성(예컨대, 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아로일포스파티딜 콜린), 음성(예컨대, 디피리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예컨대, 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)를 포함한다. 본 발명에서 특징된 iRNA는 리포솜 내에서 캡슐화될 수 있거나 거기에, 특히 양이온성 리포솜에 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히 양이온성 지질에 복합될 수 있다. 적당한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀렌산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C₁₋₂₀ 알킬 에스테르(예컨대, 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 국소 제형은 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,747,014 호에 상세히 기술되어 있다.
- [0290] A. 막 분자 어셈블리를 포함하는 iRNA 제형
- [0291] 본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 iRNA는 막 분자 어셈블리, 예컨대, 리포솜 또는 미셀 내에서 전달을 위해

제형될 수 있다. 본원에서 사용된 “리포솜”이라는 용어는 적어도 하나의 이중층, 예컨대, 하나의 이중층 또는 복수개의 이중층내에서 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 지칭한다. 리포솜은 친지방성 물질로부터 형성된 막 및 수용성 내부를 갖는 단일층상 또는 다중층상 소낭을 포함한다. 수용성 부분은 iRNA 조성물을 포함한다. 친지방성 물질은 비록 일부 예들에서는 포함할 수 있어도, 통상적으로는 iRNA 조성물을 포함하지 않는 수용성 외부로부터 수용성 내부를 분리한다. 리포솜은 작용 부위로 활성 성분의 수송 및 전달에 유용하다. 리포솜막은 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포솜이 조직에 도포되는 경우, 리포솜 이중층이 세포막의 이중층과 융합한다. 리포솜 및 세포의 융합이 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수용성 내용물이 iRNA가 표적 RNA와 특이적으로 결합할 수 있고 RNAi를 매개할 수 있는 세포로 전달된다. 일부 경우에 있어서, 리포솜도 특이적으로 표적되어, 예컨대, iRNA를 특정 세포 유형으로 지시한다.

- [0292] RNAi 작용제를 포함하는 리포솜은 다양한 방법에 의하여 제조될 수 있다. 일례에서, 리포솜의 지질 구성성분은 미셀이 지질 구성성분으로 형성되도록 세제에 용해된다. 예를 들면, 지질 구성성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 콘주게이트일 수 있다. 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제는 콜산염, CHAPS, 옥틸글루코시드, 데옥시콜산염 및 라우로일 사코신을 포함한다. 이후 RNAi 작용제 제제는 지질 구성성분을 포함하는 미셀에 첨가된다. 지질상의 양이온기는 RNA 작용제와 상호작용하고 RNAi 작용제 주위에서 응축하여 리포솜을 형성한다. 응축이후에는, 세제는 예컨대, 투석에 의하여 제거되어 RNAi 작용제의 리포솜 제제를 산출한다.
- [0293] 필요하면, 응축에 보조하는 담체 화합물은 응축 반응 동안에 예컨대, 조절된 첨가에 의하여 첨가될 수 있다. 예를 들면, 담체 화합물은 핵산이외의 중합체(예컨대, 스페르민 또는 스페르미딘)일 수 있다. 또한, pH는 조절되어 응축을 유리하게도 할 수 있다.
- [0294] 전달 운반체의 구조적 구성성분으로서 폴리뉴클레오티드/양이온 지질 복합체를 포함하는 안정한 폴리뉴클레오티드 전달 운반체를 생성하는 방법은 예컨대, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되어 있는 WO 96/37194에 더 기술되어 있다. 리포솜 형성은 Felgner, P. L. 등, (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8:7413-7417; 미국 특허 번호 4,897,355; 미국 특허 번호 5,171,678; Bangham 등, (1965) *M. Mol. Biol.* 23:238; Olson 등, (1979) *Biochim. Biophys. Acta* 557:9; Szoka 등, (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194; Mayhew 등, (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775:169; Kim 등, (1983) *Biochim. Biophys. Acta* 728:339; 및 Fukunaga 등, (1984) *Endocrinol.* 115:757에 기술된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함할 수도 있다. 전달 운반체로서 이용되는데 적당한 크기의 지질 응집체를 제조하는 흔히 이용되는 기법은 초음파처리 및 동결-해동 플러스 압출(freeze-thaw plus extrusion)을 포함한다(예컨대, Mayer 등, (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 858:161 참조). 일관되게 작고(50 내지 200 nm) 및 상대적으로 균일한 응집체를 원하는 경우 미세유동화를 이용할 수 있다(Mayhew 등, (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775:169). 이러한 방법은 RNAi 작용제 제제를 리포솜으로 패키징하도록 용이하게 개조된다.
- [0295] 리포솜은 2 개의 광범위한 종류에 속한다. 양이온성 리포솜은 음으로 대전된 핵산 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성하는 양으로 대전된 리포솜이다. 양으로 대전된 핵산/리포솜 복합체는 음으로 대전된 세포 표면과 결합하고 엔도솜에 내재된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인하여, 리포솜은 파열되어 그 내용물을 세포 세포질로 방출한다(Wang 등, (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 147, 980-985).
- [0296] pH-민감성 또는 음으로 대전된 리포솜은 핵산과 복합하기 보다는 핵산을 트래핑한다. 핵산 및 지질이 유사하게 대전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발력이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산 이러한 리포솜의 수용성 내부 내에서 트래핑된다. pH-민감성 리포솜은 배양되는 세포 단일층들로 티미딘 키나아제 유전자를 인코딩하는 핵산을 전달하는데 이용되어 왔다. 외인성 유전자의 발현은 표적 세포에서 검출되었다(Zhou 등(1992) *Journal of Controlled Release*, 19, 269-274).
- [0297] 리포솜 조성물의 하나의 중요한 유형은 천연-유래 포스파티딜콜린이 아닌 인지질을 포함한다. 중성 리포솜 조성물은, 예를 들면, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면에, 음이온성 융합성 리포솜(fusogenic liposomes)은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)로부터 형성된다. 다른 유형의 리포솜 조성물은 예를 들면, 대두 PC 및 계란 PC와 같이 포스파티딜콜린(PC)로부터 형성된다. 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.
- [0298] 시험관 내 및 생체 내 세포로 리포솜을 도입하는 다른 방법의 예는 미국 특허 번호 5,283,185 호; 미국 특허 번호 5,171,678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, (1994) *J. Biol. Chem.* 269:2550; Nabel,

(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307; Nabel, (1992) *Human Gene Ther.* 3:649; Gershon, (1993) *Biochem.* 32:7143; 및 Strauss, (1992) *EMBO J.* 11:417을 포함한다.

[0299] 비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템도 피부에 약물의 전달에 있어서 그 유용성을 결정하기 위해 조사되었다. Novasome™ I (글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II (글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형을 이용하여 마우스 피부의 표피로 시클로스포린-A를 전달하였다. 결과에 따르면 그러한 비이온성 리포솜 시스템은 시클로스포린-A를 피부의 상이한 층들의 증착을 촉진시키는데 효과적이었다(Hu 등, (1994) *S.T.P. Pharma. Sci.*, 6, 466).

[0300] 리포솜은 “입체적으로 안정화된” 리포솜도 포함하는데, 본원에 사용된 이 용어는 하나 이상의 특수화된 지질이 리포솜으로 포함되는 경우, 그러한 특수화된 지질이 부족한 리포솜과 비교하여 순환 수명을 향상시키는 결과를 갖는 하나 이상의 특수화된 지질을 포함하는 리포솜을 지칭한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예로는 리포솜의 소낭-형성 지질 부분(A)의 일부가 모노시알로강글리오시드 G_{M1} 를 등의 하나 이상의 클리코지질을 포함하거나 (B)는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체와 유도체화되는 것들이다. 어느 특정한 이론에 구속되려 하지 않으면서, 적어도 강글리오시드, 스펅고미엘린 또는 PEG-유도체화 지질을 포함하는 입체적으로 안정화된 리포솜에 대하여, 이러한 입체적으로 안정화된 리포솜의 향상된 순환 반감기는 세망내피계통(RES)의 세포로의 감소된 섭취로부터 유래한다고 업계에서 간주된다(Allen 등, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu 등, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

[0301] 하나 이상의 클리코지질을 포함하는 다양한 리포솜이 업계에 알려져 있다. Papahadjopoulos 등(*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1987), 507, 64)은 모노시알로강글리오시드 G_{M1} , 갈락토세레브로시드 셀페이트 및 포스파티딜리노시톨이 리포솜의 혈액 반감기를 향상시키는 능력을 보고하였다. 이러한 발견은 Gabizon 등(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)에 의하여 상세히 설명되었다. 양쪽 모두가 Allen 등에 속하는 미국 특허 번호 4,837,028 호 및 국제 특허 출원 번호 WO 88/04924 호는 스펅고미엘린을 포함하는 리포솜(1) 및 강글리오시드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로시드 셀페이트 에스테르를 포함하는 리포솜(2)을 개시한다. 미국 특허 번호 5,543,152 호(Webb 등)는 스펅고미엘린을 포함하는 리포솜을 개시한다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜은 국제 특허 출원 WO 번호 97/13499 호(Lim 등)에 개시되어 있다.

[0302] 일 실시형태에 있어서, 양이온성 리포솜이 이용된다. 양이온성 리포솜은 세포막으로 융합할 수 있는 이점을 갖는다. 비-양이온성 리포솜은 비록 혈장막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도 생체 내에서 대식세포들에 의하여 섭취되고, RNAi 작용제를 대식세포들로 전달하기 위해 이용될 수 있다.

[0303] 리포솜의 다른 이점은 다음을 포함한다; 천연 인지질로부터 얻은 리포솜은 생물학적 적합성 및 생물분해성이 있고; 리포솜은 광범위한 물 및 지질 용해성 약물을 포함할 수 있고; 리포솜은 그 내부 격실에 있는 캡슐화된 RNAi 작용제를 물질 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다(Rosoff, in “*Pharmaceutical Dosage Forms*,” Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). 리포솜 제형의 제제에 있어서 중요한 고려사항은 리포솜의 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 수용성 부피이다.

[0304] 양으로 대전된 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)를 이용하여 핵산과 자발적으로 상호작용하는 작은 리포솜을 형성하여 조직 배양 세포의 세포막의 음으로 대전된 지질과 융합할 수 있는 지질-핵산 복합체를 형성하여, RNAi 작용제의 전달이 이루어 질 수 있다(예컨대, Felgner, P. L. 등, (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8:7413-7417, 및 DOTMA의 설명 및 DNA와의 그 용도에 대한 미국 특허 번호 4,897,355 호 참조).

[0305] DOTMA 유사체인 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)을 인지질과 병용하여 DNA-복합 소낭을 형성할 수 있다. Lipofectin™(Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은 고도의 음이온성 핵산을 음으로 대전된 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하는 양으로 대전된 DOTMA 리포솜을 포함하는 살아있는 조직 배양 세포로 전달하여 복합체를 형성하는데 효과적인 작용제이다. 충분히 양으로 대전된 리포솜을 이용하는 경우, 이로 인해 생성된 복합체 상의 순전하 또한 양이다. 이런 식으로 제조된 양으로 대전된 복합체는 음으로 대전된 세포 표면에 자발적으로 부착하고, 혈장막과 융합하며, 기능적 핵산을 예를 들면, 조직 배양 세포로 효율적으로 전달한다. 다른 상업적으로 허용 가능한 양이온성 지질, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판(“DOTAP”)(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은 올레오일 모이어티들이 에테

르 연결이라기 보다는 에스테르에 의하여 연결된다는 점에서 DOTMA와 상이하다.

- [0306] 다른 보고된 양이온성 지질 화합물은 예를 들면, 두가지 유형의 지질 중 하나에 콘주게이션되고 5-카복시스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드(“DOGS”)(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카복시스페르밀-아미드(“DPPE”)와 같은 화합물을 포함하는 카복시스페르민을 포함하는 다양한 모이어티들에 콘주게이션된 것들을 포함한다(예컨대, 미국 특허 번호 5,171,678 호 참조).
- [0307] 다른 양이온성 지질 콘주게이트는 DOPE와 조합되어 리포솜으로 제형되는 콜레스테롤(“DC-Chol”)과 지질의 유도체화를 포함한다(Gao, X. and Huang, L., (1991) *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280 참조). 폴리리신을 DOPE에 콘주게이트하여 제조되는 지질폴리리신(lipopolylysine)은 혈청의 존재하에 전달감염에 대하여 유효한 것으로 보고되었다(Zhou, X. 등, (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8). 특정 세포주에 대하여, 콘주게이트된 양이온성 지질을 포함하는 이러한 리포솜은 DOTMA-함유 조성물보다 더 낮은 독성을 보이며 더 효율적인 전달 감염을 제공하는 것으로 전해진다. 기타 상업적으로 이용 가능한 양이온성 지질 생성물은 DMRIE 및 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California) 및 리포펙타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오타이드의 전달에 적합한 기타 양이온성 지질은 WO 98/39359호 및 WO 96/37194호에 기술되어 있다.
- [0308] 리포솜 제형은 국소 투여에 특히 적합하며, 리포솜은 기타 제형보다 더 몇몇 장점을 제시한다. 그러한 장점은 투여된 약물의 높은 진신 흡수에 관한 감소된 부작용, 소기의 표적에 투여된 약물의 증가된 축적 및 피부로 RNAi 작용제를 투여할 수 있는 능력을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 리포솜은 RNAi 작용제를 상피 세포로 전달하는데 이용되며, 또한, RNAi 작용제의 피부 조직, 예컨대, 피부로의 투과를 향상시키기 위해서 이용된다. 예를 들면, 리포솜은 국소적으로 도포될 수 있다. 리포솜으로 제형되는 약물의 피부로의 국소 전달은 문서화되었다(예컨대, Weiner 등, (1992) *Journal of Drug Targeting*, vol. 2,405-410 및 du Plessis 등, (1992) *Antiviral Research*, 18:259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., (1998) *Biotechniques* 6:682-690; Itani, T. 등, (1987) *Gene* 56:267-276; Nicolau, C. 등(1987) *Meth. Enzymol.* 149:157-176; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. (1983) *Meth. Enzymol.* 101:512-527; Wang, C. Y. and Huang, L., (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855 참조).
- [0309] 비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템도 피부에 약물의 전달에 있어서 그 유용성을 결정하기 위해 조사되었다. Novasome I (글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome II (글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형을 이용하여 마우스 피부의 표피로 약물을 전달하였다. RNAi 작용제와의 그러한 제형은 피부 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0310] iRNA를 포함하는 리포솜은 고도로 변형가능하게 할 수 있다. 그러한 변형가능함은 리포솜이 리포솜의 평균 반경보다 더 작은 기공을 통과하도록 할 수 있다. 예를 들면, 트랜스퍼솜은 변형가능한 리포솜의 일 유형이다. 트랜스퍼솜은 표면단 활성화제, 통상적으로 계면활성제를 표준 리포솜 조성물을 첨가함으로써 제조될 수 있다. RNAi 작용제를 포함하는 트랜스퍼솜은 예를 들면, RNAi 작용제를 피부 내에서 케라틴 생성 세포로 전달하기 위하여 감염에 의하여 피하적으로 전달될 수 있다. 상처입지 않은 온전한 포유류의 피부를 교배하기 위하여, 지질 소낭은 적당한 경피 구배의 영향 하에서 각각의 직경이 50 nm 미만인 일련의 미세 기공들을 통과하여야 한다. 또한, 지질 특성으로 인하여, 이러한 트랜스퍼솜은 자가-최적화하고(기공, 예컨대, 피부 내에서 형상에 적응됨), 자가-복구할 수 있으며, 종종 단편화하지 않고 그 표적에 도달하며 자주 자가-로딩(loading)할 수 있다.
- [0311] 본 발명에 부합하는 기타 제형은 2008년 1월 2일에 출원된 미국 가출원 계열 번호61/018,616호; 2008년 1월 2일에 출원된 61/018,611호; 2008년 3월 26일에 출원된 61/039,748 호; 2008년 4월 22일에 출원된 61/047,087 호 및 2008년 5월 8일에 출원된 61/051,528호에 기술되어 있다. 2007년 10월 3일에 출원된 PCT 출원 번호 PCT/US2007/080331호도 본 발명에 부합하는 제형을 기술한다.
- [0312] 트랜스퍼솜은 또 다른 유형의 리포솜이며, 약물 전달 운반체에 대한 매력적인 후보인 고도로 변형가능한 지질 응집체이다. 트랜스퍼솜은 고도로 변형가능하여 소적보다 더 작은 기공을 용이하게 침투할 수 있는 지질 소적으로 기술될 수 있다. 트랜스퍼솜은 이들이 이용되는 환경에 적응될 수 있으며, 예컨대, 이들은 자가-최적화하고(피부 내에서 기공의 형상에 적응됨), 자가-복구, 종종 단편화하지 않고 그 표적에 도달하며 자주 자가-로딩한다. 트랜스퍼솜을 제작하기 위하여, 표면단-활성화제, 통상적으로 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가하는 것이 가능하다. 트랜스퍼솜은 피부에 혈청 알부민을 전달하는데 이용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개 전달은 혈청 알부민을 포함하는 용액의 피하 주사만큼 유효하다고 밝혀져 있다.

- [0313] 계면활성제는 (마이크로에멀전을 포함하는) 에멀전 및 리포솜과 같은 제제에서 광범위한 응용을 찾는다. 천연 및 합성 양쪽의 많은 상이한 유형의 활성화제의 특성을 분류하고 등급화하는 가장 흔한 방법은 친수성/친지방성 균형(HLB)의 이용에 의한 것이다. (“머리”로도 알려진) 친수성기의 특성은 제형에서 이용되는 상이한 계면활성제를 범주로 나누는 가장 유용한 수단을 제공한다(Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285에서).
- [0314] 계면활성제 분자가 이온화되지 않으면, 이는 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약학적 및 화장품 제형에서 광범위한 응용을 찾으며 넓은 범위의 pH 값에 걸쳐 사용할 수 있다. 일반적으로, 그 HLB 값은 그 구조에 따라 2 내지 약 18에 이른다. 비이온성 계면활성제는 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르 및 에톡실화된 에스테르와 같은 비이온성 에스테르를 포함한다. 지방 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화된 알코올 및 에톡실화/프로폭실화 블록 중합체와 같은 비이온성 알칸올아미드 및 에테르도 이 분류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 클래스의 가장 인기있는 요소이다.
- [0315] 만약 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산되는 경우 음전하를 보유한다면, 계면활성제는 비이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 비누와 같은 카복실레이트, 아실 락타이트, 아미노산의 아실 아미드, 알킬 설페이트 및 알콕실화 알킬 설페이트와 같은 황산의 에스테르, 알킬 벤젠 설포네이트와 같은 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 클래스의 가장 중요한 요소는 알킬 설페이트 및 비누이다.
- [0316] 만약 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산되는 경우 양전하를 보유한다면, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제는 4급 암모늄 염 및 에톡실화 아민을 포함한다. 4급 암모늄 염은 이 클래스의 가장 많이 이용되는 요소이다.
- [0317] 만약 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하를 보유하는 능력을 갖는다면, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.
- [0318] 계면활성제를 약물 제형, 제형 및 에멀전에 이용하는 것을 검토하였다(Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285에서).
- [0319] 본 발명의 방법에 이용되는 iRNA는 미셀 제형으로 제공될 수도 있다. “미셀”은 분자의 모든 소수성 부분들이 안으로 향하게 되어, 친수성 부분들이 주위의 수상과 접촉하도록, 양친매성 분자들이 구형 구조로 배열되어 있는 특정 유형의 분자 어셈블리로서 본원에 정의되어 있다. 환경이 소수성이면 반대 배열이 존재한다.
- [0320] 경피막을 통한 전달에 적당한 혼합된 미셀 제형은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 C₈ 내지 C₂₂ 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물의 수용성 용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물은 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 허용 가능한 염, 글리콜산, 락산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올리에이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃유, 펜톨, 트리히트록시 옥소콜라닐 글리신 및 그 약학적으로 허용 가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리리신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 그 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 그 유사체, 케노데옥시콜산염, 데옥시콜산염, 및 그 혼합물을 포함한다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트와 동시에 또는 이의 첨가 이후에 첨가될 수 있다. 혼합된 미셀은 더 작은 크기의 미셀을 제공하기 위하여 실질적으로 임의의 성분과 혼합하지만 격렬한 혼합으로 형성될 것이다.
- [0321] 하나의 방법에 있어서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하는 제1 미셀 조성물이 제조된다. 이후 제1 미셀 조성물은 적어도 3 개의 미셀 형성 혼합물과 혼합되어 혼합된 미셀 조성물을 형성한다. 다른 방법에 있어서, 미셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물들 중 적어도 하나를 혼합한 이후, 나머지 미셀 형성 화합물들을 격렬히 혼합하면서 첨가함으로써 제조된다.
- [0322] 페놀 및/또는 m-크레솔은 혼합된 미셀 조성물에 첨가되어 제형을 안정화시키고 세균 성장에 대항하여 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레솔은 미셀 형성 성분들과 함께 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장제는 혼합된 미셀 조성물을 형성한 이후에 첨가될 수도 있다.
- [0323] 미셀 제형을 스프레이로 전달하기 위하여, 제형은 에어로졸 분배기로 들어갈 수 있고, 분배기는 추진제로 충전된다. 압력 하에 있는 추진제는 분배기 내에서 액체 형태이다. 성분들의 비율은 수상 및 추진제상이 하나가 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록, 조정된다. 2 가지 상들이 존재한다면, 예컨대, 계량 밸브를 통해 내용물의

일부를 분배하기 전에 분배기를 흔들 필요가 있다. 약학 제제의 분배된 용량은 미세한 스프레이의 계량 밸브로부터 추진된다.

[0324] 추진제는 수소-함유 염화불화탄소, 수소-함유 불화탄소, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르를 포함할 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, HFA 134a (1,1,1,2 테트라플루오로에탄)을 이용할 수 있다.

[0325] 필수 성분들의 특정 농도는 상대적으로 간단한 실험에 의하여 측정될 수 있다. 구강을 통한 흡수를 위해, 주사를 통한 투약량 또는 위장관을 통한 투여를 예컨대, 적어도 2 배 또는 3 배 증가시키는 것이 종종 바람직하다.

[0326] B. 핵산 지질 입자

[0327] iRNA, 예컨대, 본 발명의 dsRNA는 지질 제형 내에 완전히 캡슐화되어, 예컨대, SPLP, pSPLP, SNALP 또는 기타 핵산-지질 입자를 형성할 수 있다. 본원에 사용된 “SNALP”라는 용어는 SPLP를 포함하여, 안정한 핵산-지질 입자를 지칭한다. 본원에 사용된 “SPLP”라는 용어는 지질 소낭 내에서 캡슐화된 플라스미드 DNA를 포함하는 핵산-지질 입자를 지칭한다. SNALP 및 SPLP는 통상적으로 양이온성 지질, 비이온성 지질 및 입자의 응집을 방지하는 지질(예컨대, PEG-지질 콘주게이트)를 포함한다. SNALP 및 SPLP는 이들이 정맥 내(i.v.) 주사 이후에 순환 수명이 연장된 것을 보이며, 말초 부위들(예컨대, 투여 부위로부터 물리적으로 분리된 부위들)에서 축적되기 때문에 전신적인 응용에 극히 유용하다. SPLP는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/03683 호에서 설명된 캡슐화된 축합제-핵산 복합체를 포함하는 “pSPLP”를 포함한다. 본 발명의 입자는 통상적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더 통상적으로는 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더 통상적으로는 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 통상적으로는 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 가지며, 실질적으로는 비독성이다. 또한, 핵산이 본 발명의 핵산-지질 입자 내에 존재하는 경우, 핵산은 수용액 내에서 뉴클레아제로 분해되는 것에 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 그 제조 방법은 예컨대, 미국 특허 번호 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432 호 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 96/40964 호에 개시되어 있다.

[0328] 일 실시형태에 있어서, 지질 대 약물 비율(질량/질량 비율)(예컨대, 지질 대 dsRNA 비율)은 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위에 있을 것이다. 상기 인용된 범위에 중간인 범위도 본 발명의 일부로 고려된다.

[0329] 양이온성 지질은 예를 들면, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(1-(2,3- 디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(1-(2,3- 디올레일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3- 디올레일옥시)프로필 아민(DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-(디메틸아미노)아세트옥시프로판(DLin-DAC), 1,2-디리놀레일옥시-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDAP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판(DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디올(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2,N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 그 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-히드록시도데실)아미노)에틸)(2-히드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아자네디일)디도데칸-2-올(C12-200 또는 Tech G1), 또는 그 혼합물일 수 있다. 양이온 지질은 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 20 몰% 내지 약 50 몰% 또는 약 40 몰%를 포함할 수 있다.

[0330] 다른 실시형태에 있어서, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란을 이용하여 지질-siRNA 나노입자를 제조할 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은 본원에 참조로 포함된 2008년 10월 23일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/107,998호에 기술되어 있다.

[0331] 일 실시형태에 있어서, 지질-siRNA 입자는 63.0 ± 20 nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비율을 갖는 40% 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10% DSPC: 40% 콜레스테롤: 10% PEG-C-DOMG (몰 퍼센트)를 포함한다.

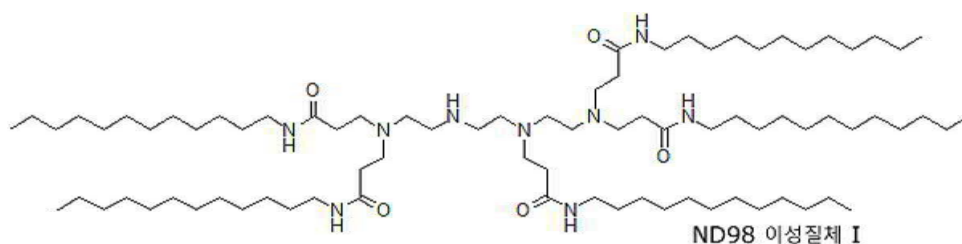
[0332] 이온화가능/비-양이온성 지질은 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-시클로헥산-1- 카르복실레이트(DOPE-말), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-0-모노메틸 PE, 16-0-디메틸 PE, 18-1 - 트랜스 PE, 1 -스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 그 혼합물을 포함하지만, 여기에 한정되지 않은 음이온성 지질 또는 중성 지질 일 수 있다. 비양이온성 지질은 콜레스테롤이 포함된다면, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 5 몰% 내지 약 90 몰%, 약 10 몰% 또는 약 58 몰%일 수 있다.

[0333] 입자의 응집을 억제하는 콘쥬게이트된 지질은 예를 들면, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디아킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer) 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 여기에 한정되지 않는 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질일 수 있다. PEG-DAA 콘쥬게이트는 예를 들면, PEG-디라우틸옥시프로필(Ci₂), a PEG-디미리스틸옥시프로필(Ci₄), PEG-디팔미틸옥시프로필(Ci₆), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(Ci₁₈)일 수 있다. 입자의 응집을 방지하는 콘쥬게이트 지질은 입자 내에 존재하는 총 지질의 0 몰% 내지 약 20 몰% 또는 약 2 몰%일 수 있다.

[0334] 일부 실시형태들에 있어서, 핵산-지질 입자는 콜레스테롤을 입자 내에 존재하는 총 지질의 예컨대, 약 10 몰% 내지 약 60 몰% 또는 약 48 몰%로 더 포함한다.

[0335] 일 실시형태에 있어서, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl (분자량 1487)(본원에서 참조로 포함되어 있는 2008년 3월 26일에 출원된 미국 특허 출원 번호 12/056,230 호 참조), 콜레스테롤(시그마-알드리치) 및 PEG-세라미드 C16(아반티 극성 지질)을 이용하여 지질-siRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)를 제조할 수 있다. 각각이 에탄올 내에 용해된 스톱 용액은 하기와 같이 제조될 수 있다: ND98, 133 mg/ml; 콜레스테롤, 25 mg/ml, PEG-세라미드 C16, 100 mg/ml. ND98, 콜레스테롤 및 PEG-세라미드 C16 스톱 용액은 이후 예컨대, 42:48:10 몰 비율로 조합될 수 있다. 조합된 지질 용액은 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이고 최종 아세트산 나트륨 농도가 약 100 내지 300 mM가 되도록 수용성 dsRNA(예컨대, 아세트산 나트륨에서 pH 5)와 혼합될 수 있다. 지질-dsRNA 나노입자는 통상적으로 혼합시에 자발적으로 형성된다. 소기의 입자 크기 분포에 따라, 이로 생성된 나노입자 혼합물은 예를 들면, Lipex Extruder (Northern Lipids, Inc)와 같은 열배럴 압출기(thermobarrel extruder)를 이용하여 폴리카보네이트막(예컨대, 100 nm 컷-오프(cut-off))를 통해 압출될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 압출 단계는 생략될 수 있다. 에탄올 제거 및 동시적인 완충액 교환은 예를 들면, 투석 또는 접선 유동 여과에 의하여 달성될 수 있다. 완충액은 예를 들면, 인산염 완충 식염수(PBS)와 약 pH 7, 예컨대, 약 pH 6.9, 약 pH 7.0, 약 pH 7.1, 약 pH 7.2, 약 pH 7.3 또는 약 pH 7.4에서 교환될 수 있다.

[0336] 화학식 1



[0337]

[0338] LNP01 제형은 예컨대, 본원에 참조로 포함된 국제 출원 공개 번호 WO 2008/042973 호에 기술되어 있다.

[0339] 추가의 예시적인 지질-dsRNA 제형은 하기 표에 기술되어 있다.

	이온화가능/양이온성 지질	양이온성 지질/비양이온성 지질/콜레스테롤/PEG-지질 콘주게이트 지질:siRNA 비율
SNALP-1	1,2-디리놀레일 옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 지질:siRNA ~ 7:1
2-XTC	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 지질:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA ~ 10:1

[0340]

LNP10	(3aR, 5s, 6aS) -N, N-디메틸-2, 2-디 ((9Z, 12Z) -옥타데카-9, 12-디에닐) 테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1, 3]디옥솔-5-아민 (ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA ~ 10:1
LNP11	(6Z, 9Z, 28Z, 31Z) -헵타트리아콘타-6, 9, 28, 31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트 (MC3)	MC-3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA ~ 10:1
LNP12	1, 1'-((2-(4-(2-((2-(비스(2-히드록시도데실)아미노)에틸)(2-히드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아자네디일)디도데칸-2-올 (Tech G1)	Tech G1/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA ~ 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA : 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 지질:siRNA : 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 지질:siRNA : 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA : 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA ~ 10:1

[0341]

LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA : 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 지질:siRNA : 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA : 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA : 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:siRNA : 10:1

[0342]

[0343]

DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린

[0344]

DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린

[0345]

PEG-DMG: PEG-디디미리스토일 글리세롤(C14-PEG, 또는 PEG-C14) (평균 2000의 몰 wt의 PEG)

[0346]

PEG-DMG: PEG-디스티릴 글리세롤(C18-PEG, 또는 PEG-C18) (평균 2000의 몰 wt의 PEG)

[0347]

PEG-cDMA: PEG-카르바모일-1,2-디미리스틸옥시프로필아민(평균 2000의 몰 wt의 PEG)

[0348]

제형을 포함하는 SNALP(1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA))은 본원에 참조로 포함된 2009년 4월 15일에 출원된 국제 공개 번호 WO2009/127060 호에 기술되어 있다.

[0349]

제형을 포함하는 XTC는 예컨대, 본원에 참조로 포함된, 2009년 1월 29일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/148,366 호; 2009년 3월 2일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/156,851 호; 2009년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 계열 번호; 2009년 6월 24일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/228,373 호; 2009년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/239,686 호 및 2010년 1월 29일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2010/022614 호에 기술되어 있다.

[0350]

제형을 포함하는 MC3은 예컨대, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된, 2010년 6월 10일에 출원된 미국 특허 공개 번호 2010/0324120 호에 기술되어 있다.

[0351]

제형을 포함하는 ALNY-100은 예컨대, 본원에 참조로 포함된, 2009년 11월 10일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US09/63933 호에 기술되어 있다.

[0352]

제형을 포함하는 C12-200은 본원에 참조로 포함된, 2009년 5월 5일에 출원된 미국 가출원 계열 번호 61/175,770 호 및 2010년 5월 5일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US10/33777 호에 기술되어 있다.

[0353]

이온화가능/양이온성 지질의 합성

[0354]

본 발명의 핵산-지질 입자에 사용된 화합물들 중 어느 하나는, 예컨대, 양이온성 지질 등은 실시예에 더 상세히 기술된 방법을 포함하는 알려진 유기 합성 기법에 의하여 제조될 수 있다. 모든 치환기는 달리 지시되지 않으면 하기에 정의된 바와 같다.

[0355]

“알킬”은 직쇄 또는 분지쇄, 비고리형 또는 고리형인 탄소 원자 1 내지 24 개를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함하는 반면에, 포화된 분지쇄 알킬은 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 이소펜틸 등을 포함한다. 대표적인 포화 고리형 알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함하는 반면에, 불포화된 고리형 알킬은 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐 등을 포함한다.

[0356]

“알케닐”은 상기에 정의된 바와 같이, 인접 탄소 원자들 사이의 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 알킬을 의미한다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체 양쪽 모두를 포함한다. 대표적인 직쇄 및 분지쇄 알케닐은 에틸레닐, 프로필레닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 포함한다.

[0357] “알킬닐”은 상기에 정의된 바와 같이, 인접 탄소들 사이의 적어도 하나의 3중 결합을 추가로 포함하는 임의의 알킬 또는 알케닐을 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지쇄 알킬닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1 부티닐 등을 포함한다.

[0358] “아실”은 임의의 알킬, 알케닐 또는 알킬닐을 의미하며, 부착 지점에서의 탄소가 하기에 정의된 바와 같이 옥소기로 치환된다. 예를 들면, $-C(=O)$ 알킬, $-C(=O)$ 알케닐, 및 $-C(=O)$ 알킬닐은 아실기이다.

[0359] “헤테로사이클”은 포화, 불포화 또는 방향족이며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 모노사이클릭, 또는 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 의미하며, 상기 헤테로사이클들 중 어느 하나는 벤젠 고리로 융합되는 바이사이클릭 고리를 포함하는, 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사원화(quaternized)될 수 있다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통하여 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 하기에 정의된 바와 같이 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로사이클은 모르폴린일, 피롤리딘닐, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페리진일, 히단토인일, 발레로락탐일, 옥시란일, 옥세탄일, 테트라히드로퓨란일, 테트라히드로피란일, 테트라히드로피리딘일, 테트라히드로피리미딘일, 테트라히드로티오펜일, 테트라히드로티오피란일, 테트라히드로피리미딘일, 테트라히드로티오펜일, 테트라히드로티오피란일등을 포함한다.

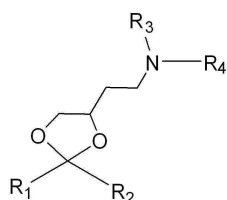
[0360] “선택적으로 치환된 알킬”, “선택적으로 치환된 알케닐”, “선택적으로 치환된 알킬닐”, “선택적으로 치환된 아실 및 “선택적으로 치환된 헤테로사이클”이라는 용어는 치환되는 경우, 적어도 하나의 수소 원자가 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 옥소 치환기($=O$)의 경우, 2 개의 수소 원자들이 대체된다. 이런 점에 있어서, 치환기는 옥소, 할로젠, 헤테로사이클, $-CN$, $-OR_x$, $-NR_xR_y$, $-NR_xC(=O)R_y$, $-NR_xSO_2R_y$, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)NR_xR_y$, SO_nR_x 및 $-SonNR_xR_y$ 을 포함하며, n 은 0, 1 또는 2이고, R_x 및 R_y 은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로사이클이며, 상기 알킬 및 헤테로사이클 치환기들의 각각은 옥소, 할로젠, $-OH$, $-CN$, 알킬, $-OR_x$, 헤테로사이클, $-NR_xR_y$, $-NR_xC(=O)R_y$, $-NR_xSO_2R_y$, $-C(=O)R_x$, $-C(=O)OR_x$, $-C(=O)NR_xR_y$, $-SO_nR_x$ 및 $-SonNR_xR_y$ 중 하나 이상으로 더 치환될 수 있다.

[0361] “할로젠”은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

[0362] 일부 실시형태들에 있어서, 본 발명의 방법은 보호기의 사용을 필요로 할 수 있다. 보호기 방법론은 당업자에게 주지되어 있다(예를 들면, Protective Groups in Organic Synthesis, Green, T.W. 등, Wiley-Interscience, New York City, 1999 참조). 요컨대, 본 발명의 문맥 내에서 보호기는 기능기의 원하지 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 기능기에 첨가되어 특정 반응 도중에 그 반응성을 감추고, 이후 제거되어 최초 기능기를 드러낼 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, “알코올 보호기”가 사용된다. “알코올 보호기”는 알코올 기능기의 원하지 않는 반응성을 감소시키거나 제거하는 임의의 기이다. 보호기는 업계에 주지된 기법을 이용하여 첨가되고 제거될 수 있다.

[0363] 화학식 A의 합성

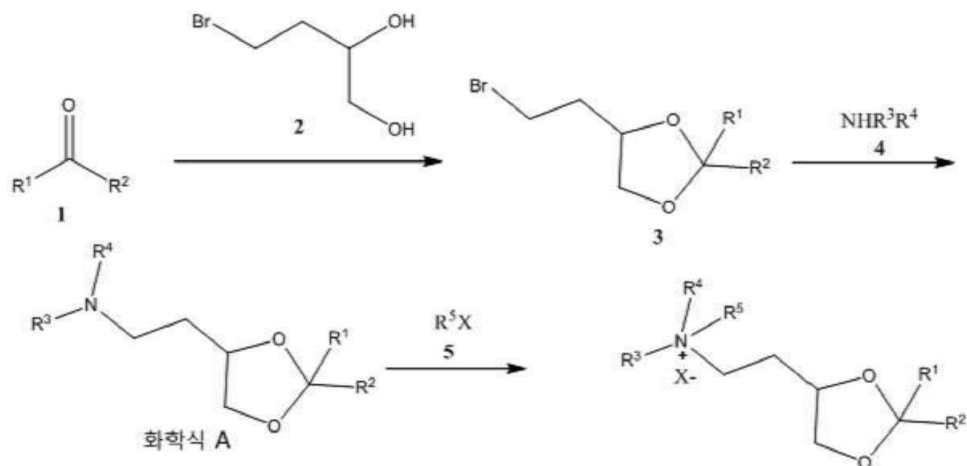
[0364] 일부 실시형태들에 있어서, 본 발명의 핵산-지질 입자는 화학식 A의 양이온성 지질을 이용하여 공식화된다:



[0365]

[0366] 여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, 각각은 선택적으로 치환될 수 있으며, R_3 및 R_4 는 독립적으로 저급 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 함께 취하여 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 양이온성 지질은 XTC(2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란)이다. 일반적으로, 상기 화학식 A의 지질은 달리 지시되지 않으면 모든 치환기가 상기 정의된 바와 같은, 하기 반응식 1 또는 2에 의하여 제조될 수 있다.

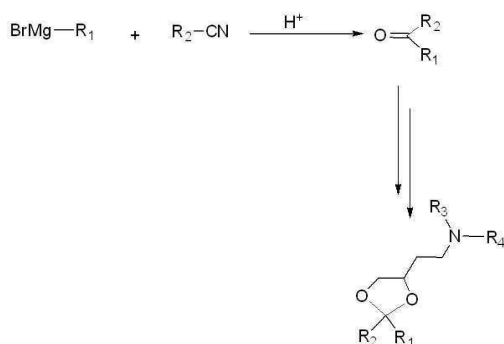
[0367] 반응식 1



[0368]

[0369] R¹ 및 R²는 독립적으로 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 각각이 선택적으로 치환될 수 있으며, R³ 및 R⁴는 독립적으로 저급 알킬이거나, R³ 및 R⁴는 함께 취하여 선택적으로는 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있는 지질 A는 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 케톤 1 및 브롬화물 2는 구입되거나 당업자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 1 및 2의 반응으로 케탈 3을 산출한다. 케탈 3을 아민 4로 처리하면 화학식 A의 지질을 산출한다. 화학식 A의 지질은 화학식 5의 유기염을 갖는 해당 암모늄 염으로 변환될 수 있으며, X는 할로젠, 수산화물, 포스페이트, 설페이트 등으로부터 선택된 음이온 반대 이온이다.

[0370] 반응식 2



[0371]

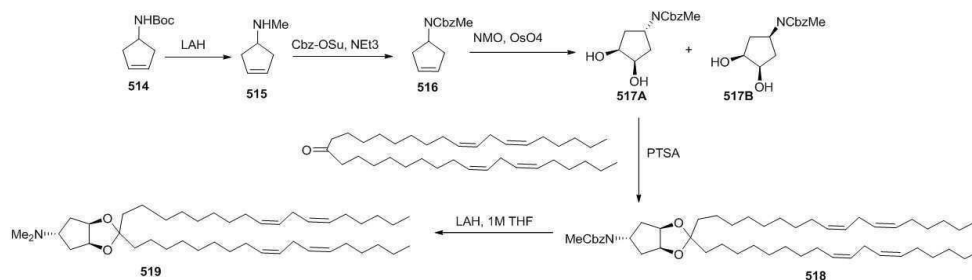
[0372] 대안적으로, 케톤 1 시작 물질은 반응식 2에 따라 제조될 수 있다. 그리냐르 시약 6 및 시안화물 7은 구입되거나 당업자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 6 및 7의 반응은 케톤 1을 산출한다. 케톤 1의 화학식 A의 해당 지질로의 변환은 반응식 1에 기술된 바와 같다.

[0373] MC3의 합성

[0374] Dlin-M-C3-DMA(즉, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일-4-(디메틸아미노)부타노에이트)의 제조는 다음과 같다. 디클로로메탄(5 mL)에 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올(0.53 g), 4-N,N-디메틸아미노부티르산 염산염(0.51 g), 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.61 g) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.53 g)을 용해시킨 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 용액은 묽은 염산으로 세척하고 묽은 수용성 중탄산 나트륨으로 세척하였다. 유기 분획을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 여과하며 용매를 로타베이퍼 상에서 제거하였다. 잔사는 1 내지 5% 메탄올/디클로로메탄 용리 구배를 이용하여 실리카 겔 칼럼(20 g)으로 통과시켰다. 정제된 생성물을 포함하는 분획을 조합하고 용매를 제거하여 무색의 오일(0.54 g)을 산출하였다.

[0375] ALNY-100의 합성

[0376] 케탈 519[ALNY-100]의 합성은 하기 반응식 3을 이용하여 수행되었다:



[0377]

[0378] 515의 합성

[0379] 2 구 RBF(1 L) 내의 200 ml 무수 THF에 LiAlH_4 (3.74 g, 0.09852 mol)의 교반된 현탁액에 THF 70 mL에 514(10 g, 0.04926 mol)을 용해시킨 용액을 0℃의 질소 분위기 하에서 천천히 첨가하였다. 완전히 첨가한 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 이후 4 시간 동안 환류 가열하였다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링하였다. (TLC에 의한) 반응의 완료 이후에, 혼합물은 0℃로 냉각하였으며, 포화 Na_2SO_4 용액을 조심스럽게 첨가하여 키펅하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 여별하였다. 잔사를 THF로 충분히 세척하였다. 여과액 및 세척액을 400 mL 디옥산 및 26 mL 짙은 HCl과 혼합 및 희석하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 휘발 성분들을 진공 하에서 제거하여 백색 고체로서 515의 염산염을 생성하였다. 수율: 7.12 g $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ = 9.34 (broad, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

[0380] 516의 합성

[0381] 250 mL 2 구 RBF 내의 100 mL 건조 DCM에 화합물 515를 용해시킨 교반된 용액에 NEt_3 (37.2 mL, 0.2669 mol)을 첨가하고 질소 분위기 하에서 0℃로 냉각하였다. N-(벤질옥시-카르보닐옥시)-숙신이미드(20 g, 0.08007 mol)를 50 mL 건조 DCM에 천천히 첨가한 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. (TLC에 의하여 2 내지 3 시간) 반응을 완료한 이후에, 혼합물을 1 N HCl 용액(1 x 100 mL) 및 포화 NaHCO_3 용액(1 x 50 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 이후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 미정제 물질을 생성하고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 끈적한 덩어리로서 516을 얻었다. 수율: 11g (89%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^-$ 232.3 (96.94%).

[0382] 517A 및 517B의 합성

[0383] 시클로헥텐 516(5g, 0.02164 mol)을 단일 구 500 mL RBF 내의 220 mL 아세톤 및 물(10:1)의 용액에 용해시키고, 여기에 N-메틸 모르폴린-N-옥사이드(7.6 g, 0.06492 mol)를 첨가하고, 실온에서 tert-부탄올에 용해시킨 OsO_4 (0.275 g, 0.00108 mol)의 7.6% 용액 4.2 mL를 첨가하였다. 반응(~ 3 시간)을 완료한 이후에, 혼합물을 고체 Na_2SO_3 를 첨가하여 키펅하고, 이로 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mL)로 희석시키고 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 이후 포화 NaHCO_3 (1 x 50 mL) 용액, 물(1 x 30 mL)로 세척하고, 마지막으로 식염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에 제거하였다. 미정제 물질의 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 정제로 부분 입체 이성질체의 혼합물을 생성하였고, 이를 예비 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하였다. 수율: - 6 g 미정제

[0384] 517A - 피크-1 (백색 고체), 5.13 g (96%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ = 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.47(d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72- 1.67(m, 4H). LC-MS - $[\text{M}+\text{H}]^-$ 266.3, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ -283.5 존재, HPLC-97.86%. 입체화학을 X-선으로 확인하였다.

[0385] 518의 합성

[0386] 화합물 505의 합성에 대해 기술된 절차와 유사한 절차를 이용하여, 무색 오일로서 화합물 518(1.2 g, 41%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m, 1H), 4.58-4.57(m, 2H), 2.78-2.74(m, 7H), 2.06-2.00(m, 8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m,

2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H). HPLC-98.65%.

[0387] 화합물 519의 합성을 위한 일반 절차

[0388] 헥산(15 mL)에 화합물 518(1 당량)을 용해시킨 용액을 LAH를 THF(1 M, 2 당량)에 용해시킨 냉각된 용액에 적하 방식으로 첨가하였다. 완전히 첨가한 이후에, 혼합물을 40℃에서 0.5 시간에 걸쳐서 가열하고, 이후 얼음조상에서 다시 냉각시켰다. 혼합물을 포화 수용성 Na_2SO_4 으로 조심스럽게 가수분해시키고 이후 셀라이트를 통해 여과시키고, 오일이 되게 하였다. 칼럼 크로마토그래피로 인하여 순수한 519(1.3 g, 68%)가 제공되고, 순수한 519는 무색 오일로 수득되었다. ^{13}C NMR δ = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 22.6, 14.1; 전기분무 MS (+ve): $\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{NO}_2$ (M + H)에 대한 분자량 + 계산값. 654.6, 실제값 654.6.

[0389] 표준 또는 무압출(extrusion-free) 방법에 의해 제조된 제형은 유사한 방식으로 특징될 수 있다. 예를 들면, 제형은 통상적으로 육안 검사에 의해 특징된다. 이들은 응집체 또는 침전물이 없는 약간 흰색의 반투명 용액이어야 한다. 지질-나노입자의 입자 크기 및 입자 크기 분포는 예를 들면, 맬번 제타사이저 나노 ZS(맬번, 미국)을 이용하여 광산란에 의하여 측정될 수 있다. 입자는 크기가 40 내지 100 nm인 것과 같이 약 20 내지 300 nm이어야 한다. 입자 크기 분포는 단봉형이어야 한다. 트랩된 분율뿐만 아니라 제형 내의 총 siRNA 농도는 염색 배제 분석법을 이용하여 추정한다. 제형된 siRNA의 표본은 예컨대, 0.5% 트리톤-X100과 같은 계면활성제를 과열시키는 제형의 존재 또는 부재 하에 리보그린(분자 탐침)과 같은 RNA-결합 염색으로 배양될 수 있다. 제형 내의 총 siRNA는 표준 곡선에 대하여 계면활성제를 포함하는 표본으로부터 나온 신호에 의하여 결정될 수 있다. 인트랩된 분율은 (계면활성제의 부재 하에 신호에 의해 측정되는 바와 같이) 총 dsRNA 함량으로부터 “유리(free)” dsRNA 함량을 차감함으로써 결정된다. 인트랩된 dsRNA 퍼센트는 통상적으로 85%를 초과한다. SNALP 제형에 대하여, 입자 크기는 적어도 30 nm, 적어도 40 nm, 적어도 50 nm, 적어도 60 nm, 적어도 70 nm, 적어도 80 nm, 적어도 90 nm, 적어도 100 nm, 적어도 110 nm, 및 적어도 120 nm이다. 적당한 범위는 통상적으로 약 적어도 50 nm 내지 약 적어도 110 nm, 약 적어도 60 nm 내지 약 적어도 100 nm, 또는 약 적어도 80 nm 내지 약 적어도 90 nm이다.

[0390] 경구 투여용 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 물 또는 비수용성 매질 내의 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 향낭, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 점증제, 풍미제, 희석제, 유화제, 분산조제 또는 결합제는 바람직할 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, 경구 제형은 본 발명에서 특징된 dsRNA가 하나 이상의 침투 향상제 계면활성제 및 킬레이트화제와 함께 투여되는 경구 제형이다. 적당한 계면활성제는 지방산 및/또는 이들의 에스테르 또는 염, 이들의 담즙산 및/또는 염을 포함한다. 적당한 담즙산/염은 케노디옥시콜린산(CDCA) 및 우르소디옥시케노디옥시콜린산(UDCA), 콜린산, 디히드로콜린산, 디옥시콜린산, 글루콜린산, 글리콜린산, 글리코디옥시콜린산, 타우로콜린산, 타우로디옥시콜린산, 나트륨 타우로-24,25-디히드로-푸시데이트 및 나트륨 글리코디히드로푸시데이트를 포함한다. 적당한 지방산은 아라키돈산, 운데카노산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염(예컨대, 나트륨)을 포함한다. 일부 실시형태들에 있어서, 예를 들면, 담즙산/염과 조합된 지방산/염과 같은 침투 향상제의 조합이 이용된다. 예시적인 일 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨 염이다. 다른 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르를 포함한다. 본 발명에서 특징된 dsRNA는 스프레이된 건조 입자를 포함하여 과립 형태로 경구적으로 전달되거나 복합화되어 마이크로 또는 나노입자를 형성할 수 있다. dsRNA 복합화제는 폴리아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화된 폴리이민, 폴루란, 셀룰로오스 및 전분을 포함한다. 적당한 복합화제는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-라이신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸렌 P(TDAE), 폴리아미노스티렌(예컨대, p-아미노), 폴리(메틸시아노아크릴레이트), 폴리(에틸시아노아크릴레이트), 폴리(부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소헥실시아노아크릴레이트), DEAE-메타크릴레이트, DEAE-헥실아크릴레이트, DEAE-아크릴아미드, DEAE-알부민 및 DEAE-텍스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴리(D,L-락트산), 폴리(DL-락틱-코-글리콜산(PLGA), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 포함한다. dsRNA용 경구 제형 및 그 제제는 그 각각이 본원에 참조로 포함된, 미국 특허 번호 6,887,906 호, 미국 특허 공개 번호 20030027780 호 및 미국 특허 번호

6,747,014 호에 상세히 기술되어 있다.

- [0391] 비경구, (너로의) 실질세포 내, 척수강 내, 뇌실 내 또는 간 내 투여용 조성물 및 제형은 완충제, 희석제, 및 침투 향상제, 담체 화합물 및 기타 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 같은, 그러나 여기에 한정되지 않은 기타 적당한 첨가제도 포함할 수 있는 살균 수용액을 포함할 수 있다.
- [0392] 본 발명의 약학적 조성물은 용액, 에멀전 및 리포솜-함유 제형을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 이 조성물은 사전형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하지만, 여기에 한정되지 않은 다양한 성분으로부터 생성될 수 있다. 간 암종과 같은 간 질환을 치료하는 경우 간을 표적하는 제형이 특히 바람직하다.
- [0393] 단위 제형으로 간편하게 제시될 수 있는, 본 발명의 약학적 제제는 제약 업계에 주지된 종래 기법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 기법으로는 활성 성분을 약학적 담체(들) 또는 부형제(들)와의 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세 분할된 고체 담체 또는 양쪽 모두와 균일하고 밀접하게 회합시키고 이후 필요하다면, 생성물을 형상화함으로써 제조된다.
- [0394] 본 발명의 조성물은 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약 및 관장제와 같은, 그러나 여기에 한정되지 않은 수많은 가능한 제형중 어느 하나로 제형될 수 있다. 본 발명의 조성물은 수용성, 비수용성 또는 혼합매질 내의 현탁액으로 제형될 수도 있다. 수용성 현탁액은 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 더 포함할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 포함할 수도 있다.
- [0395] C. 추가 제형
- [0396] i. 에멀전
- [0397] 본 발명의 조성물은 에멀전으로 제조 및 제형될 수 있다. 에멀전은 통상적으로 직경이 보통 0.1 μm 를 초과하는 소적의 형태로 하나의 액체를 다른 액체에 분산시킨 이중 시스템이다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245에서; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335에서; Higuchi 등, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301에서 참조). 에멀전은 종종 서로 서로 밀접하게 혼합되고 분산된 2 개의 혼합되지 않는 액체상을 포함하는 2상계이다. 일반적으로, 에멀전은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 종류일 수 있다. 수상이 크기가 큰 유상으로 미세하게 분할되고 미세한 소적으로 분산되는 경우, 이로 인한 조성물은 유중수(w/o) 에멀전이라고 불린다. 대안적으로, 유상이 크기가 큰 수상으로 미세하게 분할되고 미세한 소적으로 분산되는 경우, 이로 인한 조성물은 수중유(o/w) 에멀전이라고 불린다. 에멀전은 분산된 상 및 수상, 유상의 용액으로 또는 분리상으로서 자체적으로 존재할 수 있는 활성 약물에 더하여 추가적인 성분을 포함할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 향산화제와 같은 약학적 부형제는 필요하다면 에멀전에 존재할 수도 있다. 약학적 에멀전은 예를 들면, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀전의 경우에서와 같이 2 상을 초과하여 구성된 다중 에멀전일 수도 있다. 그러한 복합체 제형은 종종 단순 2상 에멀전이 제공하지 않는 특정 장점을 제공한다. o/w 에멀전의 개별 유성 소적이 작은 물 소적을 둘러싸는 복수의 에멀전들은 w/o/w 에멀전을 구성한다. 마찬가지로, 유성 연속상 내에 안정화된 물의 소구체립에 둘러싸인 유성 소적의 시스템은 o/w/o 에멀전을 제공한다.
- [0398] 에멀전은 열역학적 안정성이 거의 없거나 열역학적 안정성이 전혀 없는 것에 의하여 특징된다. 종종, 에멀전의 분산되거나 불연속적 상은 외부 또는 연속상으로 잘 분산되며, 유화제의 이용을 통하거나 제형의 점도를 통해 이 형태로 유지된다. 에멀전의 상 중 어느 하나는 에멀전-스타일 연고 베이스 및 크림의 경우에서 처럼, 반고체 또는 고체일 수 있다. 에멀전을 안정화시키는 다른 수단은 에멀전의 어느 상으로 포함될 수 있는 유화제의 이용을 수반한다. 유화제는 합성 계면활성제, 자연발생적 유화제, 흡수 베이스 및 미세하게 분산된 고체의 4 개 카테고리로 넓게 분류될 수 있다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조).

- [0399] 표면 활성제라고도 알려진 합성 계면활성제는 에멀전의 제형에서 광범위한 적용가능성을 찾으며 문헌에서 검토되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285에서; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p.199에서 참조). 계면활성제는 통상적으로 양친매성이며 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성의 비율은 친수성/친지방성 균형(HLB)라고 칭하며 제형의 제조에서 계면활성제를 분류하고 선택하는데 있어서 가치있는 도구이다. 계면활성제는 친수성기의 성질에 기초하여 상이한 클래스로 분류될 수 있다: 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285에서 참조).
- [0400] 에멀전 제형에 이용되는 자연발생적 유화제는 라놀린, 밀랍, 인지질, 레시틴 및 아카시아를 포함한다. 흡수 베이스는 친수성을 소지하여, 이들이 물을 흡수하여 w/o 에멀전을 형성하지만, 무수 라놀린 및 친수성 광유(petrolatum)와 같은 이들의 반고체 연경도(consistencies)를 유지할 수 있다. 미세하게 분할된 고체는 특히 계면활성제와의 조합에서, 그리고 점성 제제에 있어서 양호한 유화제로서 이용되기도 한다. 이것은 중금속 수산화물과 같은 극성 무기 고체, 벤토나이트, 아타풀자이트, 헥토라이트, 고령토, 몬모릴로나이트, 콜로이드성 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드성 마그네슘 알루미늄 실리케이트와 같은 비-팽윤성 점토, 안료 및 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트와 같은 비극성 고체를 포함한다.
- [0401] 대단히 다양한 비-유화 물질들도 에멀전 제형에 포함되며 에멀전의 특성에 기여한다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 보존제 및 항산화제를 포함한다(Block, Pharmaceutical Dosage Forms에서, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms에서, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).
- [0402] 친수성 콜로이드 또는 수성콜로이드는 다당류(예를 들면, 아카시아, 아가, 알긴산, 카라기난, 구아검, 카라야검 및 트라가칸트), 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스 및 카르복시프로필셀룰로오스) 및 합성 중합체(예를 들면, 카르보머, 셀룰로오스 에테르 및 카르복시비닐 중합체)와 같은 자연발생적 검 및 합성 중합체를 포함한다. 이들은 물에서 분산하거나 팽창하여 분산된 상의 소적 주위에 강한 계면 필름을 형성하고 외부 상의 점도를 증가시킴으로써 에멀전을 안정화시키는 콜로이드성 용액을 형성한다.
- [0403] 에멀전은 종종 미생물의 성장을 용이하게 지지할 수 있는 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 인지질과 같은 많은 성분을 포함하기 때문에, 이러한 제형은 종종 보존제를 포함한다. 에멀전 제형에 포함되는 흔히 이용되는 보존제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4급 암모늄 염, 염화 벤잘코늄, p-히드록시벤조산의 에스테르 및 붕산을 포함한다. 항산화제도 에멀전 제형에 흔히 추가되어 제형의 열화를 방지한다. 이용된 항산화제는 토코페롤과 같은 유리 라디칼 스캐빈저, 알킬 갈레이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 또는 아스코르브산 및 메타중아황산 나트륨과 같은 환원제, 및 시트르산, 주석산 및 레시틴과 같은 항산화 상승제일 수 있다.
- [0404] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀전 제형의 응용 및 그 제조법은 문헌에서 되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조). 경구 전달용 에멀전 제형은 흡수 및 생물이용도 관점에서 효능뿐만 아니라 제형의 용이성으로 인하여 매우 광범위하게 이용되었다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199에서 참조). 광유 베이스 완하제, 유용성 비타민 및 고지방 영양 제제는 o/w 에멀전으로 경구로 흔히 투여되는 물질들이다.
- [0405] ii. 마이크로에멀전
- [0406] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀전으로 제형된다. 마이크로에멀전은 단

일 광학적 등방성이며 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 기름 및 양친매성 물질의 시스템으로 정의될 수 있다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서 참조). 통상적으로 마이크로에멀전은 우선 오일을 수용성 계면활성제 용액에 분산시킨 후 일반적으로, 중간 사슬-길이 알코올인 제4 성분의 충분량을 첨가하여 투명 시스템을 형성하여 제조되는 시스템이다. 그러므로, 마이크로에멀전은 표면-활성 분자의 계면 필름에 의하여 안정화된 2 개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정하고 등방성으로 맑은 분산액으로 기술되었다(Leung 및 Shah, Controlled Release of Drugs에서: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). 마이크로에멀전은 오일, 물, 계면활성제, 공계면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5 개의 성분의 조합을 통해 흔히 제조된다. 마이크로에멀전이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 형인지의 여부는 이용된 오일 및 계면활성제의 성질에 의존하며, 계면활성제 분자의 극성 머리 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적인 패키징에 의존한다(Schott, Remington's Pharmaceutical Sciences에서, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

[0407] 상 다이어그램을 활용하는 현상학적 접근법은 광범위하게 연구되었으며, 마이크로에멀전을 제형하는 방법의 폭 넓은 지식을 당업자에게 부여하였다(예컨대, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8 판), New York, NY; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245에서; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335에서 참조). 종래 에멀전과 비교하여, 마이크로에멀전은 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정한 소적의 제형에 있어서 수-불용성 약물을 가용화하는 장점을 제공한다.

[0408] 마이크로에멀전의 제조에 이용되는 계면활성제는 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올리에이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올리에이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올리에이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올리에이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올리에이트(SO750), 데카글리세롤 데카올리에이트(DA0750)를 단독으로 또는 공계면활성제와 조합하여 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 에탄올, 1-프로판올 및 1-부탄올과 같은 주로 단쇄 알코올인 공계면활성제는 계면활성제 분자들 사이에서 발생된 빈 공간으로 인하여 계면활성제 필름으로 침투하고 그에 따라 무질서한 필름을 생성함으로써 계면 유동성을 증가시키는 역할을 한다. 그러나, 마이크로에멀전은 업계에 알려진 공계면활성제 및 무알코올 자가-유화 마이크로에멀전 시스템의 이용 없이 제조될 수 있다. 수상은 통상적으로는 물, 약물의 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜의 유도체일 수 있지만, 여기에 한정되지 않는다. 유상은 Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간 사슬 (C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세리드, 폴리옥시에틸화 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알코올, 폴리글리콜화 글리세리드, 포화 폴리글리콜화 C8-C10 글리세리드, 식물성유 및 실리콘유와 같은 물질을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

[0409] 마이크로에멀전은 약물 용해화 및 약물의 향상된 흡수의 관점에서 특히 관심의 대상이 된다. (o/w 및 w/o)인 지질계 마이크로에멀전은 펩티드를 포함하는, 약물의 경구 생물이용도를 향상시키는 것으로 제안되었다(예컨대, 미국 특허 번호 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099 호; Constantinides 등, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205 참조). 마이크로에멀전은 개선된 약물 용해화, 약물을 효소적 가수분해로부터 보호, 막 유동성 및 침투성에서 계면활성제-유도된 변경으로 인한 약물 흡수의 가능한 향상, 제조의 용이성, 고체 제형에 비해 경구 투여의 용이성, 개선된 임상적 역가 및 감소된 독성의 장점을 부여한다(예컨대, 미국 특허 번호 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099 호; Constantinides 등, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho 등, J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143 참조). 종종, 마이크로에멀전은 그 구성성분들이 주위 온도에서 함께 도입되는 경우 자발적으로 형성될 수 있다. 이는 불안정성 약물, 펩티드 또는 iRNA를 제형하는 경우 특히 장점이 될 수 있다. 마이크로에멀전은 화장품 및 약학적 응용에 있어서 활성 성분들의 경피적 전달에서 효과적이기도 하다. 본 발명의 마이크로에멀전 조성물 및 제형은 iRNA 및 핵산의 국소 세포 섭취를 개선시킬뿐 아니라, 위장관으로부터 iRNA 및 핵산의 증가된 전신 흡수를 촉진할 것이라고 기대된다.

[0410] 본 발명의 마이크로에멀전은 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라솔(Labrasol), 및 침투 향상제와 같은 추가적인 구성성분 및 첨가제도 함유하여 제형의 특성을 개선시키고 본 발명의 iRNA 및 핵산의 흡수를 향상시킬

수 있다. 본 발명의 마이크로에멀전에 이용된 침투 향상제는 다섯 개의 광범위한 범주- 계면활성제, 지방산, 담즙산염, 킬레이트제 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). 이들 클래스의 각각은 상기에서 토의되었다.

[0411] *iii. 미세입자*

[0412] 본 발명의 RNAi 작용제는 입자, 예컨대, 미세입자로 포함될 수 있다. 미세입자는 스프레이-건조에 의하여 생성될 수 있지만, 동결 건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조 또는 이 기법들의 조합을 포함하는 기타 방법에 의하여 생성될 수도 있다.

[0413] *iv. 침투 향상제*

[0414] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 다양한 침투 향상제를 채용하여 동물의 피부에 핵산, 특히 iRNA를 효율적으로 전달한다. 대부분의 약물들은 이온화 및 비이온화 형태 양쪽 모두로 용액 내에 존재한다. 그러나, 주로 지질 용해성 또는 친지방성 약물은 세포막을 용이하게 관통한다. 심지어 비친지방성 약물은 관통되는 막이 침투 향상제로 처리되면 세포막을 관통할 수 있다는 것을 알게 되었다. 세포막을 통과하여 비친지방성 약물의 확산을 돕는 것뿐만 아니라, 침투 향상제는 친지방성 약물의 침투성도 향상시킨다.

[0415] 침투 향상제는 다섯 개의 광범위한 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙산염, 킬레이트제 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조). 상기 언급된 침투 향상제의 클래스들의 각각은 하기에 더 상세히 기술된다.

[0416] 계면활성제(또는 “표면-활성제”)는 수용액에 용해되는 경우, 용액의 표면 장력 또는 수용액 및 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시켜 점막을 통해 iRNA의 흡수가 향상되는 화학적 실체이다. 담즙산염 및 지방산에 더하여, 이러한 침투 향상제는 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조); 및 FC-43과 같은 수소를 불소로 치환한 화합물의 에멀전을 포함한다(Takahashi 등, J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

[0417] 침투 향상제로 작용하는 다양한 지방산 및 이들의 유도체는 예를 들면, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데카노산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인(1-모노올레오일-락-글리세롤), 디라우린, 카프틸산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노카프레이트, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 이의 C₁₋₂₀ 알킬 에스테르(예컨대, 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 이의 모노글리세리드 및 디글리세리드(즉, 올리에이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀리에이트 등)을 포함한다(예컨대, Touitou, E., 등. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri 등, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654 참조).

[0418] 담즙의 생리학적 역할은 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진을 포함한다(예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman 등. Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935 참조). 다양한 천연 담즙산염 및 이들의 합성 유도체는 침투 향상제로서 작용한다. 따라서, “담즙산염”이라는 용어는 담즙의 합성 유도체 중 어느 하나뿐만 아니라 담즙의 자연발생적 구성성분 중 어느 하나를 포함한다. 적당한 담즙산염은 예를 들면, 콜산(또는 그 약학적으로 허용 가능한 나트륨염, 나트륨 콜레이트), 디히드로콜린산(나트륨 디히드로콜레이트), 데옥시콜린산(나트륨 데옥시콜레이트), 글루콜산(나트륨 글루콜레이트), 글리콜산(나트륨 글리콜레이트), 글리코데옥시콜린산(나트륨 글리코데옥시콜레이트), 타уро콜린산(나트륨 타уро콜레이트), 타уро데옥시콜산(나트륨 타уро데옥시콜레이트), 케노데옥시콜린산(나트륨 케노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 나트륨 타уро-24,25-디히드로-푸시데이트(STDHF), 나트륨 글리코디히드로푸시데이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE) (예컨대, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington's

Pharmaceutical Sciences, 18 판, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto 등, J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita 등, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583 참조)를 포함한다.

[0419] 본 발명과 관련하여 이용되는 킬레이트제는 금속 이온과 함께 복합체를 형성함으로써 용액으로부터 금속 이온을 제거하여 점막을 통해 iRNA의 흡수가 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 침투 향상제로의 이용에 대하여, 킬레이트제는 대부분의 특징이 되는 DNA 뉴클레아제는 촉매작용에 대한 2가 금속 이온을 필요로 하며, 따라서 킬레이트제에 의하여 억제되므로 DNase 억제제로서도 작용하는 추가 장점을 갖는다(Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). 적당한 킬레이트제는 디소듐 에틸렌디아민테트라아세트레이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예컨대, 나트륨 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레스-9 및 베타-디케톤의 N-아미노 아실 유도체(엔아민)를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다(예컨대, Katdare, A. 등, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur 등, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51 참조).

[0420] 본원에 사용된 바와 같이, 비킬레이트 비계면활성제 침투 향상 화합물은 킬레이트제로서 또는 계면활성제로서 현저하지 않은 활성을 보이지만, 그럼에도 불구하고 영양 점막(alimentary mucosa)을 통해 iRNA의 흡수를 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다(예컨대, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33 참조). 이러한 클래스의 침투 향상제는 예를 들면, 불포화 사이클릭 요소, 1-알킬- 및 1-알케닐 아자시클로-알칸온 유도체(Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); 및 디클로페낙 나트륨, 인도메타신 및 페닐부타존과 같은 비스테로이드성 소염제(Yamashita 등, J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626)를 포함한다.

[0421] 세포 수준에서 iRNA의 섭취를 향상시키는 작용제는 본 발명의 약학적 조성물 및 기타 조성물에 첨가될 수도 있다. 예를 들면, 리포펙틴(Junichi 등, 미국특허 번호 5,705,188 호)과 같은 양이온성 지질, 양이온성 글리세롤 유도체 및 폴리리신(Lollo 등, PCT 출원 WO 97/30731 호)과 같은 폴리양이온성 분자는 dsRNA의 세포 섭취를 향상시키는 것으로 알려져 있기도 하다. 상업적으로 이용 가능한 전달감염 시약의 예는 예를 들면, 다른 것들 중에서, Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™(Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™(Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™(Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD(Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX(Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™(Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™(Invitrogen; Carlsbad, CA), X-tremeGENE Q2 전달감염 시약(Roche; Grenzachstrasse, Switzerland), DOTAP 리포솜 전달감염 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), DOSPER 리포솜 전달감염 시약(Grenzacherstrasse, Switzerland), 또는 Eugene(Grenzacherstrasse, Switzerland), Transfectam® 시약(Promega; Madison, WI), TransFast™ 전달감염 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-20 시약(Promega; Madison, WI), Tfx™-50 시약(Promega; Madison, WI), DreamFect™(OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect(OZ Biosciences; Marseille, France), TransPass^a D1 전달감염 시약(New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™(Invitrogen; San Diego, CA, USA), PerFectin 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), NeuroPORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 2 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), Cytofectin 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), BaculoPORTER 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), TroganPORTER™ 전달감염 시약(Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), 또는 HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA)을 포함한다.

[0422] 기타 작용제를 활용하여 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜, 2-피롤과 같은 피롤, 아존 및 리모넨 및 멘톤과 같은 테르펜을 포함하여, 투여된 핵산의 침투를 향상시킬 수 있다.

[0423] v. 담체

[0424] 본 발명의 특정 조성물은 제형에 담체 화합물도 포함한다. 본원에 사용된 “담체 화합물” 또는 “담체”는 비활성(즉, 그 자체로 생물학적 활성을 가지지 않음)이지만, 예를 들면, 생물학적으로 활성인 핵산을 분해하거나

순환으로부터 이의 제거를 촉진함으로써 생물학적 활성을 갖는 핵산의 생물이용도를 감소시키는 생체 내 공정에 의하여 핵산으로 인지되는 핵산 또는 이의 유사체를 지칭할 수 있다. 통상적으로 담체 화합물이 과잉으로 있는, 핵산 및 담체 화합물의 공투여로 인해 아마도 공통의 수용체에 대한 담체 화합물 및 핵산 사이의 경쟁으로 인하여, 간, 신장 또는 기타 특별한 순환 조수(extracirculatory reservoirs) 내에서 회수된 핵산의 양의 실질적인 감소로 이어질 수 있다. 예를 들면, 간 조직 내에서 부분적으로 포스포로티오에이트 dsRNA의 회수는 폴리이노신산, 텍스트란 설페이트, 폴리시티드산 또는 4-아세트아미도-4'-이소티오시아노-스틸벤-2,2'-디설폰산과 함께 공투여되는 경우, 감소될 수 있다(Miyao 등, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura 등, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183).

vi. 부형제

담체 화합물과 달리, “약학적 담체” 또는 “부형제”는 약학적으로 허용 가능한 용매, 현탁제 또는 하나 이상의 핵산을 동물에게 전달하기 위한 임의의 기타 약리적 비활성 운반체이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있으며, 선택되어 염두에 둔 계획된 투여 방식으로 핵산 및 주어진 약학적 조성물의 기타 구성성분들과 조합되는 경우 소기의 벌크, 연경도 등을 제공하게 된다. 통상적인 약학적 담체는 결합체(예컨대, 사전에 젤라틴화한 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 등); 충전제(예컨대, 락토오스 및 기타 당, 마이크로결정질 셀룰로오스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트 또는 칼슘 수소포스페이트 등); 윤활제(예컨대, 스테아르산 마그네슘, 활석, 실리카, 콜로이드성 이산화 실리콘, 스테아르산, 금속성 스테아레이트, 수소화 식물성유, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산 나트륨, 아세트산 나트륨 등); 봉해제(예컨대, 전분, 전분 글리콜산 나트륨 등); 및 습윤제(예컨대, 황산 나트륨 라우릴 등)를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

핵산과 유해하게 반응하지 않는, 비경구가 아닌 투여에 적당한 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제를 이용하여 본 발명의 조성물을 제형할 수도 있다. 적당한 약학적으로 허용가능한 담체는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

핵산의 국소 투여용 제형은 살균 및 비살균 수용액, 알코올과 같은 통상적인 용매의 비수용성 용액 또는 액체 또는 고체 베이스에서의 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 완충제, 희석제 및 기타 적당한 첨가제도 포함할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구가 아닌 투여에 적당한 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 이용될 수 있다.

적당한 약학적으로 허용 가능한 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다.

vii. 기타 구성요소

본 발명의 조성물은 약학적 조성물에서 종래 발견되는 기타 부가 구성요소를 업계에 확립된 이용 수준에서 추가적으로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 조성물은 예를 들면, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 소염제와 같은 추가의 융합성인 약학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있거나, 염료, 풍미제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 증점제 및 안정화제와 같이, 본 발명의 조성물의 다양한 제형을 물리적으로 제형하는데 유용한 추가적인 물질을 포함할 수 있다. 그러나, 그러한 물질은 첨가되는 경우, 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해해서는 안 된다. 제형은 살균될 수 있으며, 원한다면, 제형의 핵산(들)과 유해하게 반응하지 않는, 예컨대, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충제, 착색제, 풍미 및/또는 방향 물질 등과 같은 보조제와 혼합될 수 있다.

수용성 현탁액은 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 포함할 수도 있다.

일부 실시형태들에 있어서, 본 발명에서 특징된 약학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-RNAi 메커니즘에 의하여 기능하고 지질 대사 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 작용제를 포함한다. 그러한 작용제의 예는 소염제, 항-지방증제, 항-바이러스제 및/또는 항-섬유증제를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는다. 또한, 실리마린과 같이 간을 보호하는데 흔히 이용되는 기타 물질은 본원에 기술된 iRNA와 연계하여 이용될 수도 있다. 간 질병을 치료하는데 유용한 기타 작용제는 텔비부딘, 엔테카비르 및 텔라프레비어와 같은 프로테아제 억제제 및 예를 들면, Tung 등, 미국 출원 공개 번호 2005/0148548, 2004/0167116, 및 2003/0144217 호; 및

Hale 등, 미국 출원 공개 번호 2004/0127488 호에 기술된 기타 작용제를 포함한다.

[0434] 그러한 화합물의 독성 및 치료학적 효능은 예컨대, LD₅₀(개체군의 50%까지 치사하는 용량) 및 ED₅₀(개체군의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위해, 세포 배양 또는 실험 동물에 있어서 표준 약학적 절차에 의하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD₅₀/ED₅₀의 비율로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 보이는 화합물이 바람직하다.

[0435] 세포 배양 분석법 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 투여량의 범위를 인간용으로 제형하는데 이용될 수 있다. 본 발명에서 특징된 조성물의 투여량은 일반적으로 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 채용된 제형 및 활용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 본 발명에서 특징된 방법에 이용된 임의의 화합물에 대하여, 치료학적 유효 용량은 세포 배양 분석법으로부터 최초로 추정될 수 있다. 용량은, 상기 화합물의 순환 혈장 농도 범위, 또는 적절한 경우 세포 배양에서 결정된 바와 같이 IC₅₀(즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록(예컨대, 감소된 농도의 폴리펩티드를 달성) 동물 모델 내에서 제형될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 더 정확하게 결정하는데 이용될 수 있다. 혈장 수준은 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피에 의하여 측정될 수 있다.

[0436] 상기에서 토의된 바와 같이, 이의 투여뿐만 아니라, 본 발명에서 특징된 iRNA는 ANGPTL3 발현에 의해 매개된 병적 과정의 치료에 효과적인 기타 알려진 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 좌우간, 투여하는 의사는 업계에 알려지거나 본원에 기술된 효능의 표준 척도를 이용하여 관찰된 결과에 기초하여 iRNA 투여의 양 및 타이밍을 조정할 수 있다.

[0437] VI. 본 발명의 방법

[0438] 본 발명은 세포 내에서 ANGPTL3 발현을 감소하고/하거나 억제하기 위해 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물의 이용 방법도 제공한다. 상기 방법은 세포를 본 발명의 dsRNA와 접촉시키는 단계 및 ANGPTL3 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻는데 충분한 시간 동안 세포를 유지하여, 세포 내에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제시키는 단계를 포함한다. 유전자 발현 감소는 업계에 알려진 임의의 방법에 의하여 평가될 수 있다. 예를 들면, ANGPTL3의 발현의 감소는 당업자에게 통상적인 방법, 예컨대, 노던 블랏팅, qRT-PCR을 이용하여 ANGPTL3의 mRNA 발현 수준을 결정함으로써 또는, 웨스턴 블랏팅, 면역학적 기법과 같이 당업자에게 통상적인 방법을 이용하여 ANGPTL3의 단백질 수준을 결정함으로써 결정될 수 있다. ANGPTL3의 발현의 감소는 ANGPTL3의 생물학적 활성의 감소, 예컨대, 혈청 지질, 중성지방, 콜레스테롤 및/또는 유리 지방산의 수준의 감소를 측정함으로써 간접적으로 평가될 수도 있다.

[0439] 본 발명의 방법에 있어서, 세포는 시험관 내 또는 생체 내로 접촉될 수 있다, 즉, 세포는 피검자의 내에 있을 수 있다.

[0440] 본 발명의 방법을 이용한 치료에 적당한 세포는 ANGPTL3 유전자를 발현하는 임의의 세포일 수 있다. 본 발명의 방법에서의 용도에 적당한 세포는 포유류 세포, 예컨대, (인간 세포 또는 비인간 영장류 세포, 예컨대, 원숭이 세포 또는 침팬지 세포와 같은) 영장류 세포, (소 세포, 돼지 세포, 낙타 세포, 라마 세포, 말 세포, 염소 세포, 토끼 세포, 양 세포, 햄스터, 기니 피그 세포, 고양이 세포, 개 세포, 생쥐 세포, 마우스 세포, 사자 세포, 호랑이 세포, 곰 세포 또는 버팔로 세포와 같은) 비영장류 세포, 조류 세포(예컨대, 오리 세포 또는 거위 세포) 또는 고래 세포일 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 세포는 인간 세포, 예컨대, 인간 간 세포이다.

[0441] ANGPTL3 발현은 세포 내에서 적어도 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 약 100% 정도 억제된다.

[0442] 본 발명의 생체 내 방법은 iRNA를 포함하는 조성물을 피검자에게 투여하되, iRNA는 치료받는 포유류의 ANGPTL3 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단계를 포함할 수 있다. 치료받는 유기체가 인간과 같은 포유류인 경우, 조성물을 두개 내(예컨대, 뇌실 내, 뇌실질 내 및 척수강 내), 정맥 내, 근육 내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 비강, 직장 및 (볼 및 설하를 포함하여) 국소 투여를 포함하여, 경구, 복막 내 또는 비경구 경로를 포함하지만, 여기에 한정되지 않는, 업계에 알려진 임의의 수단에 의하여 투여

될 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 조성물은 정맥 내 주입 또는 주사에 의하여 투여된다. 특정 실시형태들에 있어서, 조성물은 피하 주사에 의하여 투여된다.

[0443] 일부 실시형태들에 있어서, 투여는 데포 주사를 통한 것이다. 데포 주사는 오랜 시간에 걸쳐서 일관된 방식으로 iRNA를 방출할 수 있다. 따라서, 데포 주사는 소기의 효과, 예컨대, ANGPTL3의 소기의 억제 또는 치료적 또는 예방적 효과를 얻는데 필요한 용량 투입의 횟수를 감소시킬 수 있다. 데포 주사는 더 일관적인 혈청 농도를 제공할 수도 있다. 데포 주사는 피하 주사 또는 근육 내 주사를 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 데포 주사는 피하 주사이다.

[0444] 일부 실시형태들에 있어서, 투여는 펌프를 통한 것이다. 펌프는 외부 펌프 또는 외과적으로 이식된 펌프일 수 있다. 특정 실시형태들에 있어서, 펌프는 피하로 이식된 삼투 펌프이다. 기타 실시형태들에 있어서, 펌프는 주입 펌프이다. 주입 펌프는 정맥 내, 피하, 동맥 또는 경막의 주입용으로 이용될 수 있다. 바람직한 실시형태들에 있어서, 주입 펌프는 피하 주입 펌프이다. 기타 실시형태들에 있어서, 펌프는 iRNA를 간에 전달하는 외과적으로 이식된 펌프이다.

[0445] 투여의 양식은 국소 또는 전신 치료가 원하는지의 여부에 기초하여 그리고 치료되는 부분에 기초하여 선택될 수 있다. 투여의 경로 및 부위는 표적하는 것을 향상시키기 위해 선택될 수 있다.

[0446] 일 양태에 있어서, 본 발명은 포유류에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법도 제공한다. 상기 방법은 포유류의 세포 내에서 ANGPTL3 유전자를 표적하는 dsRNA를 포함하는 조성물을 포유류에 투여하는 단계 및 ANGPTL3 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 얻는데 충분한 시간 동안 포유류를 유지시켜, 세포 내에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 유전자 발현의 감소는 업계에 알려진 임의의 방법 및 본원에 기술된 방법, 예컨대, qRT-PCR에 의하여 평가될 수 있다. 단백질 생성의 감소는 업계에 알려진 임의의 방법 및 본원에 기술된 방법, 예컨대, ELISA에 의하여 평가될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 세공(puncture) 간 생검 표본은 ANGPTL3 유전자 및/또는 단백질 발현에 있어서 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서 작용한다.

[0447] 본 발명은 이를 필요로 하는 피검자의 치료 방법을 더 제공한다. 본 발명의 치료 방법은 본 발명의 iRNA를 피검자, 예컨대, ANGPTL3 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자에게 ANGPTL3 유전자를 표적하는 iRNA 또는 ANGPTL3 유전자를 표적하는 iRNA를 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0448] 본 발명의 iRNA는 “유리 iRNA”로서 투여될 수 있다. 유리 iRNA는 약학적 조성물의 부재 하에서 투여된다. 드러난 iRNA는 적당한 완충 용액 내에 있을 수 있다. 완충 용액은 아세트산염, 시트르산염, 프롤라민, 탄산염 또는 인산염, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다. iRNA를 포함하는 완충 용액의 pH 및 오스몰농도는 피검자에게 투여하기에 것이 적합하도록 조정될 수 있다.

[0449] 대안적으로, 본 발명의 iRNA는 dsRNA 리포솜 제형과 같이 약학적 조성물로서 투여될 수 있다.

[0450] ANGPTL3 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자는 지질 대사 질환, 예컨대, 지질 대사의 유전적 질환 또는 지질 대사의 후천적 질환이 있는 피검자다. 일 실시형태에 있어서, 지질 대사 질환이 있는 피검자는 고지혈증을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 지질 대사 질환이 있는 피검자는 고중성지방혈증을 갖는다. ANGPTL3 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자의 치료는 치료적 치료(예컨대, 피검자는 발진 황색종이 있음) 및 예방적 치료(예컨대, 피검자는 발진 황색종이 없거나 발진 황색종에 걸릴 위험이 있음)를 포함한다.

[0451] 본 발명은 iRNA 또는 그 약학적 조성물을, 예컨대, ANGPTL3 발현의 감소 및/또는 억제로 이득을 보게 되는 피검자, 예컨대, 지질 대사 질환이 있는 피검자를 치료하기 위하여, 다른 약제 및/또는 다른 치료 방법, 예를 들면, 이러한 질환을 치료하기 위해 현재 채용된 것과 같은 예컨대, 알려진 약제 및/또는 알려진 치료 방법과 병용하는 방법을 더 제공한다. 예를 들면, 특정 실시형태들에 있어서, ANGPTL3을 표적하는 iRNA는 예컨대, 본원의 어딘가에 기술된 바와 같이 지질 대사 질환을 치료하는데 유용한 작용제와 조합되어 투여된다. 예를 들면, ANGPTL3 발현의 감소로 이득을 보게 되는 피검자, 예컨대, 지질 대사 질환이 있는 피검자를 치료하는데 적당한 추가적인 작용제는 하나 이상의 혈청 지질을 낮추는 작용제를 포함할 수 있다. 그러한 작용제의 비-한정적 예는 HMG-CoA 환원효소 억제제, 예컨대, 스타틴과 같은 콜레스테롤 합성 억제제를 포함할 수 있다. 스타틴은 아토르바스타틴(Lipitor), 플루바스타틴(Lescol), 로바스타틴(Mevacor), 로바스타틴 서방출(Altprev), 피타바스타틴(Livalo), 프라바스타틴(Pravachol), 로수바스타틴(Crestor), 및 심바스타틴(Zocor)을 포함할 수 있다. 지질

대사 질환을 치료하는데 유용한 기타 작용제는 콜레스테리아민 및 기타 수지와 같은 담즙산 수지(bile sequestering agent); 나이아신과 같은 VLDL 분비 억제제; Probucol과 같은 친지방성 항산화제; 아실-CoA 콜레스테롤 아실 전이효소 억제제; 파네소이드 X 억제제 길항제; 스테롤 조절 결합 단백질 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성화제; 미세소체 중성지방 운반 단백질(MTP) 억제제; ApoE-관련 펩티드; 및 ApoE-관련 펩티드; 및 ANGPTL3에 대항하는 치료 항체를 포함할 수 있다. 추가적인 치료제는 콜레스테롤 에스테르 운반 단백질(CETP) 억제제와 같은 고밀도 리포단백질(HDL)을 상승시키는 작용제도 포함할 수 있다. 또한, 추가적인 치료제는 다이어트 보조제, 예컨대, 생선유를 포함할 수도 있다. iRNA 및 추가적인 치료제는 동일한 시간 및/또는 동일한 조합, 예컨대, 비경구적으로 투여될 수 있거나, 추가적인 치료제는 개별 조성물의 일부로서 또는 개별 시간에 그리고/또는 업계에 알려지거나 본원에 기술된 다른 방법에 의하여 투여될 수 있다.

[0452] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 표적 ANGPTL3 유전자의 발현이 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24 시간 또는 28, 32 또는 36 시간 동안과 같이, 감소되도록 본원에 특징된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 표적 ANGPTL3 유전자의 발현은 장기의 기간 동안, 예컨대, 적어도 약 2, 3, 4 일 이상, 예컨대, 약 1 주, 2 주, 3 주 또는 4 주 이상 동안 감소된다.

[0453] 바람직하게는, 본원에 특징된 방법 및 조성물에 유용한 iRNA는 표적 ANGPTL3 유전자의 RNA들(제1 또는 처리된)을 특이적으로 표적한다. iRNA를 이용하는 이러한 유전자의 발현을 억제하는 조성물 및 방법은 본원에 기술된 바와 같이 제조 및 수행될 수 있다.

[0454] 본 발명의 방법에 따른 dsRNA의 투여로 인해 지질 대사 질환이 있는 환자에게서 그러한 질병 또는 질환의 중증도, 신호, 증상 및/또는 마커가 감소할 수 있다. 이 맥락에서 “감소”라고 함은 그러한 수준에서 통계적으로 유의한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들면, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 약 100%일 수 있다.

[0455] 질병의 치료 또는 방지의 효능은 예를 들면, 질병 진행, 질병 회복, 증상 중증도, 삶의 질, 치료 효과 지속에 필요한 약제의 용량, 질병 마커의 수준 또는 치료중이거나 방지를 위해 표적된 주어진 질병에 적절한 임의의 다른 측정가능한 매개 변수를 측정함으로써 평가될 수 있다. 그러한 매개변수들 중 어느 하나 또는 매개변수들의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 방지의 효능을 모니터링하는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들면, 지질 대사 질환의 치료의 효능은 예를 들면, 하나 이상의 혈청 지질 수준의 정기적 모니터링에 의하여 평가될 수 있다. 최초 값 판독과 나중 값 판독을 비교하면 의사에게 치료가 효과적인지의 여부에 대한 지시를 제공한다. 그러한 매개변수들 중 어느 하나 또는 매개변수들의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 방지의 효능을 모니터링하는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있다. ANGPTL3를 표적하는 iRNA 또는 그 약학적 조성물의 투여와 관련하여, 지질 대사 질환에 “대하여 효과적인”은 임상적으로 적절한 방식으로 투여하게 되면 증상의 개선, 치유, 질병의 감소, 생명의 연장, 삶의 질의 개선 또는 지질 대사 질환 및 이와 관련된 원인 치료에 익숙한 의사에 의하여 일반적으로 긍정적이라고 인정되는 다른 효과와 같은, 적어도 통계적으로 유의한 부분의 환자에 대하여 유의한 효과가 생긴다는 것을 나타낸다.

[0456] 치료 또는 방지 효과는 질병 상태의 하나 이상의 매개변수들에 있어서 통계적으로 유의한 개선이 있거나, 달리 예상되는 증상을 악화시키거나 진전시키지 않는 것에 의해 명백해진다. 일례로, 질병의 측정가능한 매개변수에 있어서 적어도 10%의 바람직한 변화 및 바람직하게는, 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 이상은 효과적인 치료를 나타낼 수 있다. 주어진 iRNA 약물 또는 그러한 약물의 제형에 대한 효능은 업계에 알려진 바와 같이 주어진 질병에 대하여 실험적 동물 모델을 이용하여 판단될 수도 있다. 실험적 동물 모델을 이용하는 경우, 치료의 효능은 마커 또는 증상에 있어서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되는 경우 입증된다.

[0457] 대안적으로, 효능은 임상적으로 받아들여지는 질병 중증도 등급 스케일에 기초하여 진단의 당업자에 의하여 결정된 바와 같지만, 일례로 차일드-푸(Child-Pugh) 스코어(때때로 차일드-투르콧-푸(Child-Turcotte-Pugh) 스코어)로서 질병의 중증도의 감소에 의하여 측정될 수 있다. 예컨대, 적절한 스케일을 이용하여 측정된 질병의 중증도의 경감을 일어나게 하는 긍정적인 변화는 본원에 기술된 바와 같이 iRNA 또는 iRNA 제형을 이용하여 적절한 치료를 나타낸다.

[0458] 피검자는 치료량의 dsRNA, 예컨대 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10

mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg를 투여받을 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도될 수도 있다.

[0459]

예를 들면, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8.1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8. 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8. 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8. 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8. 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8. 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8. 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8. 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8. 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도될 수도 있다.

[0460]

다른 실시형태들에 있어서, 예를 들면, 본 발명의 조성물이 본원에 기술된 바와 같이 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민을 포함하는 경우, 치료량의 dsRNA, 예컨대 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 to 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량을 투여받을 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도될 수도 있다.

[0461]

예를 들면, 피검자는 치료량의 dsRNA, 예컨대 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8.1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8. 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8. 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8. 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8. 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8. 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8. 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8. 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8. 9.9, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41,

42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 약 50 mg/kg의 용량으로 투여받을 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도될 수도 있다.

[0462] iRNA는 일정 기간에 걸쳐, 예컨대 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 약 25 분의 기간에 걸쳐서 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여는 규칙적으로 예를 들면, 한달, 두달, 세달, 네달 이상 동안에 격주로(즉, 매 2 주) 반복될 수 있다. 최초 치료 요양법 이후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들면, 세달 동안 격주로 투여한 이후에, 투여는 여섯달 또는 1년 이상 동안 한달에 1회 반복될 수 있다. iRNA의 투여로 인해 예컨대, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 격실 내에서 ANGPTL3 수준이 적어도 약 5%, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 39, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 적어도 약 99% 이상 감소할 수 있다.

[0463] iRNA의 전체 용량을 투여하기 이전에, 환자는 5% 주입 반응과 같이 더 적은 용량을 투여받을 수 있으며, 알레르기 반응과 같은 불리한 효과에 대하여 모니터링될 수 있다. 다른 예에 있어서, 환자는 증가된 시토킨(예컨대, TNF-알파 또는 INF-알파) 수준과 같이 원하지 않는 면역자극 효과에 대하여 모니터링될 수 있다.

[0464] 대안적으로, iRNA는 피하적으로, 예컨대, 피하 주사에 의하여 투여될 수 있다. 하나 이상의 주사를 이용하여 iRNA의 원하는 일간 용량을 피검자에게 전달할 수 있다. 주사는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 15 일과 같은 시간에 걸쳐서 반복될 수 있다. 투여는 규칙적으로 예를 들면, 한달, 두달, 세달, 네달 이상 동안에 격주로(즉, 매 2 주) 반복될 수 있다. 최초 치료 요양법 이후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시형태들에 있어서, iRNA의 단일 용량 이후에 월간 투여가 뒤따른다. 일부 실시형태들에 있어서, 투여는 연속 일간에 복수 투여량의 로딩기(loading phase)를 포함할 수 있다.

[0465] 달리 정의되지 않으면, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의하여 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 방법 및 물질과 유사하거나 균등한 방법 및 물질이 본 발명에 특징된 iRNA 및 방법의 실제 또는 시험에 이용될 수 있다고 하더라도, 적당한 방법 및 물질은 하기에 기술되어 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참고로 포함된다. 상충이 있는 경우, 정의를 포함하여, 본 명세서가 우세할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 예시적인 것일 뿐이며 한정되는 의도는 아니다.

[0467] 실시예

[0468] 실시예 1. iRNA 합성

[0469] 시약의 원천

[0470] 시약의 원천이 본원에서 구체적으로 주어지지 않은 경우에, 그러한 시약은 분자 생물학에서 응용을 위해 품질/순도 표준으로 분자 생물학에 대한 시약의 임의의 공급자로부터 얻을 수 있다.

[0472] 전사물

[0473] siRNA 설계를 수행하여 NCBI 유전자 데이터베이스(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)에 주석을 단 인간 ANGPTL3 전사물 및 간 RNA로부터 제조된 cDNA의 서열결정(sequencing)을 통해 생성된 시노물구스 원숭이(*마카카 파시쿨라리스*; 여기서는 “시노”) ANGPTL3 전사물들을 표적하는 siRNA들을 동정하였다. 시노 ANGPTL3 mRNA의 서열결정은 인 하우스(in-house)로 수행되었으며, mRNA 서열은 SEQ ID NO:9에 나타나 있다.

[0474] 설계에는 NCBI 집합으로부터 하기 전사물들을 이용하였다: 인간 NM_014495.2 (SEQ ID NO:1); 마우스 - NM_013913.3 (SEQ ID NO:2). 열거된 인간 및 시노 전사물들로 100% 동일성을 공유하는 모든 siRNA 듀플렉스들을 설계하였다. 하기에 기술된 siRNA 듀플렉스들의 부분 집합도 NCBI 유전자 데이터베이스에서 발견되는 마우스 (무스 무스쿨루스(*Mus musculus*)) ANGPTL3 전사물과 100% 동일성을 공유하였다.

[0476] *siRNA 설계, 특이성 및 효능 예측*

[0477] 모든 가능한 19량체들의 예측된 특이성은 각각의 서열로부터 예측되었다. 이후, 7개의 뉴클레오타이드 보다 더 긴 반복이 부족한 후보 19량체를 선택하였다. 이러한 977 개 후보 인간/시노 siRNA들 및 마우스와 매칭이 되는 38의 부분집합을 이후 비단백 스크립트 'BruteForce.py'에서 구현되는 포괄적인 "brute-force" 알고리즘을 이용한 인간 전사체(인간 NCBI Refseq 집합 내의 NM_ 및 XM_ 기록 집합으로 정의됨)에 대한 광범위한 조사에서 이용하였다. 다음 스크립트는 트랜스크립트-올리고 정렬을 분석하여 위치 및 siRNA 및 임의의 잠재적인 '비표적' 스크립트 사이의 미스매치들의 수에 기반한 스코어를 발생시켰다. 비표적 스코어는 가중되어 분자의 5' 말단으로부터 2-9 위치인 siRNA의 '시드(seed)' 영역에서 차이를 강조한다. Brute-force 조사로부터 각각의 올리고 전사물 쌍은 개별 미스매치 스코어들을 합함으로써 미스매치 스코어에 주어졌다; 2-9 위치 내의 미스매치들은 2.8로 계산되었고, 절단 부위 위치 10-11 내의 미스매치들은 1.2로 계산되었으며, 12-19 영역 내의 미스매치들은 1.0으로 계산되었다. 추가적인 비표적 예측은 각각의 올리고의 3 개의 상이한 시드-유래된 6량체로부터 유래된 7량체 및 8량체의 빈도를 비교함으로써 수행되었다. 5' 시작에 대한 2-7 위치로부터 나온 6량체를 이용하여 2 개의 7량체 및 1 개의 8량체를 만들어 내었다. '7량체 1'은 6량체에 3' A를 첨가하여 만들어 내었고; '7량체 2'는 6량체에 5' A를 첨가하여 만들어 내었으며, 8량체는 6량체의 5' 및 3' 양 말단들에 A를 첨가함으로써 만들어 내었다. (코딩 영역 'CDS'의 말단이 분명히 정의되어 있는 NCBI의 Refseq 데이터베이스로부터 전사체의 서열로 정의된) 인간 3' UTRome에서의 8량체 및 7량체의 빈도는 미리 산출하였다. 8량체 빈도는 8량체 빈도들의 범위로부터 중간 값을 이용하여 7량체 빈도로 정규화되었다. 이후, 'mirSeedScore'는 $((3 \times \text{정규화된 8량체 계수}) + (2 \times 7\text{량체 2 계수}) + (1 \times 7\text{량체 1 계수}))$ 의 합을 계산함으로써 계산되었다.

[0478] siRNA 양쪽 가닥을 계산된 스코어들에 따라 특이성의 범주에 할당하였다: 3을 초과하는 스코어는 고도로 특이적인 것으로, 3과 동일한 스코어는 특이적인 것 및 2.2에서 2.8 사이의 스코어는 적당히 특이적인 것으로 한다. 분류는 안티센스 가닥의 특이성에 의하여 수행되었다. 이후 듀플렉스들은 miRNA 시드 미스매치들이 부족하고, 3 이상의 스코어 및 전체 GC 함량의 65% 미만을 갖고, 제1 위치에서 GC가 부재인, 시드 영역 내에서 4 개 이상의 U 또는 A가 있으며 제19 위치에서 GC가 있는 안티센스 올리고들을 갖는 인간/시노 집합으로부터 선택되었다. 2 이상의 스코어 및 전체 GC 함량의 65% 미만을 갖고, 제1 위치에서 GC가 없는 안티센스 올리고들을 갖는 인간/시노/마우스 집합으로부터 나온 듀플렉스들도 선택하였다.

[0480] *siRNA 서열 선택*

[0481] 인간/시노 집합으로부터 총 47 개 센스 및 47 개 안티센트 유래된 siRNA 올리고들이 합성되었으며 듀플렉스들로 형성되었다. 인간/시노/마우스 집합으로부터 총 15 개 센스 및 15 개 안티센스 유래된 siRNA가 합성되었으며 듀플렉스들로 형성되었다.

[0483] *ANGPTL3 서열들의 합성*

[0484] ANGPTL3 서열들은 MerMade 192 합성기상에서 1 또는 2 μmol 스케일로 합성되었다. 단일 가닥은 전달감염 기반 시험관 내 스크리닝을 위해 2' O-메틸 변형으로 합성되었다. 자유 섭취 스크리닝 분석에서 사용하기 위해, 2'F 및 2'-O 메틸 화학적 변형이 있는 3' GalNAc 콘주게이트를 제작하였다. 이러한 설계에 있어서, GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 3' 말단에 두었다. 안티센스 서열은 길이가 23 뉴클레오타이드였으며, 3' 말단에 2 개의 포스포로티오에이트 연결을 갖는 2'F 및 2'O 메틸 화학적 변형도 포함하였다.

[0485] 21량체 단일 가닥들과 듀플렉스들의 일 부분집합상에, '엔도라이트(endolight)' 화학이 아래에 상세히 적용되었다.

[0486] ● 센스 가닥 내의 모든 미리미딘(시토신 및 우리딘)은 2'-O-메틸 뉴클레오타이드들(2' O-메틸 C 및 2' O-메틸 U)로 변형되었다

[0487] ● 안티센스 가닥 내에서 리보 A 뉴클레오시드에 인접한 피리미딘들(5' 위치를 향함)이 이에 상응하는 2'-O-메틸 뉴클레오시드들로 대체되었다

[0488] ● 센스 및 안티센스 서열들의 3 말단에서 2 개의 염기 dTsdT 연장이 도입되었다

[0489] GalNAc 콘주게이트된 21량체 센스 및 상보적인 23량체 안티센스 서열들에 대하여, 2'F 및 2'O 메틸 변형된 단일

가닥들이 합성되었다. 합성은 센스 가닥에 대한 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행되었고, 1 μmol 스케일에서 안티센스 서열에 대한 범용 지지체로 CPG 변형되었다. TOFFEE라는 명칭의 서열이 적용되었는데, 여기서 센스 가닥은 9, 10 및 11 위치에서 3 개의 뉴클레오타이드 2' F-변형된 모티프를 포함하며, 안티센스에서는, 2' O 메틸-변형된 모티프가 11, 12 및 13 위치에 포함되었다.

[0491] 합성, 절단 및 탈보호

[0492] ANGPTL3 서열들의 합성은 포스포아미다이트 화학을 이용한 고체 지지된 올리고뉴클레오타이드 합성을 이용하였다. 21량체 엔도라이트 서열들에 대하여, 데옥시 티미딘 CPG가 고체 지지체로 이용된 반면에, GalNAc 콘주게이트들에 대하여는, 센스 가닥에 대한 GalNAc 고체 지지체 및 안티센스 가닥에 대한 범용 CPG를 이용하였다.

[0493] 상기 서열들의 합성은 96 웰 플레이트들에서 1 또는 0.2 μm 스케일에서 수행되었다. 아미다이트 용액은 0.1 M 농도로 제조되었으며, 에틸 티오 테트라졸(아세트오니트릴에서 0.6 M)을 활성화제로 이용하였다.

[0494] 합성된 서열들은 제 1 단계에서 메틸아민 및 제 2 단계에서 플루오르화물 시약을 이용하여 96 웰 플레이트들에서 절단되고 탈보호되었다. GalNAc 및 2' F 뉴클레오타이드 함유 서열들에 대하여, 탈보호 조건들이 변형되었다. 절단 및 탈보호 후의 서열들은 아세트: 에탄올(80:20) 믹스를 이용하여 침전되었으며, 펠릿은 0.2 M 아세트산 나트륨 완충제에서 재현탁되었다. 각각의 서열로부터 표본들을 LC-MS에 의하여 분석하여 동일성, 정량화를 위한 UV 및 IEX 크로마토그래피에 의하여 선택된 표본들의 집합을 확인하여 순도를 측정하였다.

[0496] 정제, 탈염 및 어닐링

[0497] ANGPTL3 서열들이 침전되었고, 세파덱스(Sephadex) 칼럼을 이용하여 AKTA 정제기 시스템상에서 정제되었다. ANGPTL3은 주위 온도에서 수행되었다. 표본 주사 및 수집은 1.8 mL -깊이 웰을 갖는 96 웰 플레이트들에서 수행되었다. 전장 서열에 상응하는 단일 피크는 용리제 내에서 수집되었다. 탈염된 ANGPTL3 서열들은 농도(A_{260} 에 의해 측정) 및 순도(이온 교환 HPLC에 의해)가 분석되었다. 이후, 상보적 단일 가닥들은 1:1 화학양론 비로 조합되어 siRNA 듀플렉스들을 형성하였다.

[0499] 실시예 2. 시험관 내 스크리닝

[0500] 세포 배양 및 전달감염:

[0501] Hep3B 세포(ATCC, 머내서스, 버지니아)는 트립신처리에 의하여 플레이트로부터 방출되기 전에 10% FBS, 스트렙토마이신 및 글루타민(ATCC)로 보충된 RPMI(ATCC) 내에서 5% CO_2 의 대기의 37°C에서 컨플루언스(confluence) 근처까지 성장되었다. 전달감염은 웰(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)당 리포펙타민 RNAiMax의 0.2 ml 더하여 Opti-MEM의 14.8 ml을 96-웰 플레이트에 웰당 siRNA 듀플렉스들의 5 ml에 첨가하여 수행되었으며, 실온에서 15 분 동안 배양되었다. 이후, $\sim 2 \times 10^4$ Hep3B 세포를 포함하는 항생제 없는 완전 성장 배지 80 ml가 siRNA 혼합물에 첨가되었다. 세포는 RNA 정제를 수행하기 이전에 24 시간 또는 120 시간 동안 배양되었다. 단일 용량 실험은 10 nM 및 0.1 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행되었으며, 용량 반응 실험은 달리 언급되지 않으면, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001, 0.0005, 0.0001, 0.00005, 및 0.00001 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행되었다.

[0503] 자유 섭취 전달감염(*Free uptake transfection*)

[0504] PBS 내에 각각의 GalNAc 콘주게이트된 siRNA 5 ml를 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 In Vitro Gro CP 배지(In Vitro Technologies- Celsis, Baltimore, MD) 95 μl 에 재현탁된 4×10^4 새로 해동된 저온보존된 시노물구스 원숭이 간세포와 조합하였다. 혼합물을 5% CO_2 의 분위기의 37°C에서 약 24 시간 동안 배양하였다. siRNA들은 자유 섭취 분석의 효율을 위해 500 nM, 100 nM 및 10 nM의 최종 농도에서 시험되었다. 용량 반응 스크리닝의 최종 siRNA 농도는 500 nM, 100 nM, 20 nM, 4 nM, 0.8 nM, 0.16 nM, 0.032 nM 및 0.0064 nM였다.

- [0506] DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, 부품 번호: 610-12)를 이용한 총 RNA 분리:
- [0508] *세포는 용해/결합 완충제 150 ml 내에서 수거되고 용해되었으며, 이후 에펜도르프 열믹서(혼합 속도는 공정 내 동일하였다)를 이용하여 850 rpm으로 5 분 동안 혼합되었다. 자기 비드 10 마이크로미터 및 80 ml 용해/결합 완충제 혼합물은 원형 바닥 플레이트에 첨가되고 1 분 동안 혼합되었다. 자기 스탠드를 이용하여 자기 비드가 포획되고, 비드를 흐트리지 않으면서 상청액은 제거되었다. 상청액을 제거한 이후에, 용해된 세포는 남아있는 비드에 첨가되고 5 분 동안 혼합되었다. 상청액을 제거한 이후에, 자기 비드는 150 ml 세척 완충제 A로 2 회 세척되었으며 1 분 동안 혼합되었다. 비드는 다시 포획되고 상청액은 제거되었다. 이후, 비드는 150 ml 세척 완충제 B로 세척되고, 포획되었으며, 상청액은 제거되었다. 다음으로, 비드는 150 ml 용리 완충제로 세척되고, 포획되었으며, 상청액은 제거되었다. 비드는 2 분 동안 건조되도록 하였다. 건조 이후에, 용리 완충제 50 ml가 첨가되고 70℃에서 5 분 동안 혼합되었다. 비드는 자석상에서 5 분 동안 포획되었다. 상청액 40 ml가 제거되고, 다 른 96 웰 플레이트에 첨가되었다.
- [0510] ABI 고품량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, 포스터 시티, 캘리포니아, Cat #4368813)을 이용한 cDNA 합성
- [0511] 반응당 2 ml 10X 완충제, 0.8 µl 25X dNTPs, 2 µl 랜덤 프라이머, 1 µl 역전사효소, 1 µl RNase 억제제 및 H2O 3.2 µl의 마스터 믹스는 10 ml 총 RNA에 첨가되었다. cDNA는 하기 단계들을 통해 Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 열 사이클러(허큘레스, 캘리포니아)를 이용하여 생성되었다: 25℃ 10 분, 37℃ 120 분, 85℃ 5 초, 4℃ 유지
- [0513] 실시간 PCR:
- [0514] cDNA 2 ml는 384 웰 50 플레이트들(Roche cat # 04887301001) 내에서 웰당 0.5 ml GAPDH TaqMan 탐침(Applied Biosystems Cat #4326317E), 0.5 ml ApoC3 TaqMan 탐침(Applied Biosystems cat # Hs00163644_m1) 및 5 ml 라이트사이클러 480 탐침 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 첨가되었다. 실시간 PCR은 $\Delta\Delta C_t$ (RQ) 분석법을 이용하는 ABI 7900HT 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems) 내에서 수행되었다. 요약 표들에서 달리 표시되지 않으면, 각각의 듀플렉스는 2 가지 독립된 전달감염에서 시험되었으며, 각각의 전달감염은 2별로 분석되었다.
- [0515] 상대적 배수 변화를 계산하기 위하여, 실시간 데이터는 $\Delta\Delta C_t$ 방법을 이용하여 분석되었으며 10 nM AD-1955로 전달감염된 세포 또는 모의 전달감염된 세포로 수행된 분석법에 정규화되었다. IC_{50} 은 XLFit를 이용한 4 매개변수 피팅 모델을 이용하여 계산되었으며, 동일한 용량 범위에 걸쳐서 또는 그 자신의 최저 용량으로 AD-1955로 전달감염된 세포 또는 미접촉 세포로 정규화되었다. 음성 대조군으로 이용된 AD-1955 서열은 루시페라제를 표적하며 하기 서열을 갖는다: 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT(SEQ ID NO: 14); 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT(SEQ ID NO: 15).
- [0517] 생존도 스크린
- [0518] 세포 생존도는 10, 1, 0.5, 0.1, 및 0.05 nM siRNA로 전달감염한 이후에 HeLa 및 Hep3B 세포에서 3 일 및 6 일에 측정되었다. 세포는 96 웰 플레이트들 내에서 웰당 10,000 세포의 밀도로 플레이트되었다. 각각의 siRNA는 3 별로 분석되었으며 데이터는 평균되었다. PLK1 및 AD-19200을 표적하는 siRNA는 생존도 손실에 대한 양성 대조군으로서 포함되었으며, AD-1955 및 모의 전달감염(mock transfected) 세포는 음성 대조군으로 포함되었다. PLK1 및 AD-19200은 생존도의 용량 의존 손실로 이어진다. 생존도를 측정하기 위하여, 세포 타이터 블루(Promega) 20 µl은 3 일 및 6 일 이후에 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가되었으며, 37℃에서 2 시간 동안 배양되었다. 이후, 플레이트는 분광광도계(Molecular Devices)에서 560Ex/590Em에서 판독되었다. 생존도는 3 개 복제 전달감염 +/- 표준 편차로부터 광 단위의 평균값으로 표현되었다. 상대 생존도는 우선 3 개 복제 전달감염을 평균하고 이후 모의 전달감염된 세포를 정규화함으로써 분석되었다. 데이터는 %생존가능 세포로 표현된다.

표 1

[0520]

핵산 서열 표시에 사용된 뉴클레오타이드 단량체들의 약어 올리고뉴클레오타이드 내에 이러한 단량체들이 존재하는 경우 5' -3' -포스포디에스테르 결합들에 의하여 상호적으로 연결된다는 것을 알 것이다.

약어	뉴클레오타이드(들)
A	아데노신
C	시티딘
G	구아노신
T	티미딘
U	우리딘
N	임의의 뉴클레오타이드(G, A, C, T 또는 U)
a	2' -O-메틸아데노신
c	2' -O-메틸시티딘
g	2' -O-메틸구아노신
u	2' -O-메틸우리딘
dT	2' -데옥시티미딘
s	포스포로티오에이트 연결

표 2

[0521]

ANGPTL3 dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열들

듀플렉스 ID	센스 명칭	센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 16-77)	NM_014495.2에서의 위치	안티센스 명칭	안티센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 78-139)	NM_014495.2에서의 위치
AD-45939.1	A-96225.1	UAUUUGAUCAGUCUUUUUA	281-299	A-96226.1	UAAAAAGACUGAUCAAAUA	281-299
AD-45858.1	A-96149.1	GAGCAACUAACUAACUUA	478-496	A-96150.1	UUAAGUUAGUUAGUUGCUC	478-496
AD-45869.1	A-96137.1	GGCCAAAUAAUGACAUAU	247-265	A-96138.1	AUAUGUCAUUAAUUUGGCC	247-265
AD-45884.1	A-96189.1	CGAAUUGAGUUGGAAGACU	1045-1063	A-96190.1	AGUCUCCAACUCAAUUCG	1045-1063
AD-45892.1	A-96129.1	CCUCCUUCAGUUGGGACAU	198-216	A-96130.1	AUGUCCCAACUGAAGGAGG	198-216
AD-45899.1	A-96147.1	CACUUGAACUCAACUCAA	401-419	A-96148.1	UUUGAGUUGAGUUCAGUG	401-419
AD-45915.1	A-96231.1	GUCCAUGGACAUUAUUC	890-908	A-96232.1	UGAAUUAAGUCCAUGGAC	890-908
AD-45924.1	A-96219.1	AAUCAAGAUUUGCUAUGUU	152-170	A-96220.1	AACAUAGCAAAUCUUGAUU	152-170
AD-45860.1	A-96181.1	CUAGAGAAGAUUACUCCA	1000-1018	A-96182.1	UGGAGUAUAUCUUCUCUAG	1000-1018
AD-45870.1	A-96153.1	CUAACUAACUAAUUCAAA	484-502	A-96154.1	UUUGAAUUAAGUUAGUAG	484-502
AD-45870.2	A-96153.2	CUAACUAACUAAUUCAAA	484-502	A-96154.2	UUUGAAUUAAGUUAGUAG	484-502
AD-45877.1	A-96171.1	CAUUAUUUCAACAUCAA	899-917	A-96172.1	AUUCGAGUUGAAUUAUAG	899-917
AD-45885.1	A-96205.1	CAAAAGUUGAUCCAUCCA	1392-1410	A-96206.1	UGGAUGGAUCAACAUUUUG	1392-1410
AD-45893.1	A-96145.1	CAUAUAAACUACAAGUCA	359-377	A-96146.1	UUGACUUGUAGUUUAUAG	359-377
AD-45900.1	A-96163.1	GACCCAGCAACUCUAAAGU	839-857	A-96164.1	ACUUGAGAGUUGCUGGGUC	839-857
AD-45925.1	A-96235.1	GGUUGGGCCUAGAGAAGAU	992-1010	A-96236.1	AUCUUCUCUAGGCCCAACC	992-1010
AD-45861.1	A-96197.1	GUGUGGAGAAAACAACCUA	1272-1290	A-96198.1	UAGGUUGUUUUCUCCACAC	1272-1290
AD-45871.1	A-96169.1	GACAUUAAUUAACAUCGA	897-915	A-96170.1	UCGAUGUUGAAUUAUGUC	897-915
AD-45878.1	A-96187.1	CAUAGUGAAGCAAUCUAAU	1017-1035	A-96188.1	AUUAGAUUGCUUCACUAUG	1017-1035
AD-45886.1	A-96127.1	CUAUGUUAGACGAUGUAAA	164-182	A-96128.1	UUUACAUCGUCUAAACUAG	164-182
AD-45894.1	A-96161.1	CACAGAAAUUUCUUAUCU	684-702	A-96162.1	AGAUAGAGAAAUUUCUGUG	684-702
AD-45901.1	A-96179.1	GUUGGGCCUAGAGAAGAU	993-1011	A-96180.1	UAUCUUCUCUAGGCCCAAC	993-1011
AD-45909.1	A-96213.1	GCCAAAUAAGAUUUUGCU	147-165	A-96214.1	AGCAAAUCUUGAUUUUGGC	147-165
AD-45934.1	A-96223.1	ACAUUUUGAUCAGUCUUU	278-296	A-96224.1	AAAGACUGAUCAAAUAUGU	278-296
AD-45934.2	A-96223.2	ACAUUUUGAUCAGUCUUU	278-296	A-96224.2	AAAGACUGAUCAAAUAUGU	278-296
AD-45863.1	A-96135.1	CUUAAAGACUUUGUCCAUA	220-238	A-96136.1	UAUGGACAAAGUCUUUAAG	220-238
AD-45872.1	A-96185.1	CCAUAGUGAAGCAAUCUAA	1016-1034	A-96186.1	UUAGAUUGCUUCACUAUGG	1016-1034
AD-45879.1	A-96203.1	CAACCAAAUUGUUAUCCA	1388-1406	A-96204.1	UGGAUCAACAUUUUGGUUG	1388-1406
AD-45887.1	A-96143.1	CUACAUAAUAAUCUAAAGU	356-374	A-96144.1	ACUUGUAGUUUAUUAUGUAG	356-374
AD-45895.1	A-96177.1	GGGAGGCUUGAUGGAGAAU	970-988	A-96178.1	AUUCUCCAUCAAGCCUCCC	970-988

AD-45902.1	A-96195.1	GGUGUUUUCUACUUGGGAU	1188-1206	A-96196.1	AUCCCAAGUAGAAAAACACC	1188-1206
AD-45910.1	A-96229.1	AAGAGCACCAAGAACUACU	711-729	A-96230.1	AGUAGUUCUUGGUGCUCUU	711-729
AD-45935.1	A-96239.1	UGGAGAAAAACAACCUAAAU	1275-1293	A-96240.1	AUUUAGGUUGUUUUCUCCA	1275-1293
AD-45864.1	A-96151.1	GCAACUAAACUAAUAAU	480-498	A-96152.1	AAUUAAGUAGUUAGUUGC	480-498
AD-45873.1	A-96201.1	CAACCUAAAUGGUAUAAU	1284-1302	A-96202.1	AUAUUUACCAUUUAGGUUG	1284-1302
AD-45880.1	A-96125.1	GCUAUGUUAGACGAUGUAA	163-181	A-96126.1	UUACAUCGCUAACAUAAGC	163-181
AD-45888.1	A-96159.1	CCCACAGAAAUUUCUUAU	682-700	A-96160.1	AUAGAGAAAUUUCUGUGGG	682-700
AD-45896.1	A-96193.1	GAUUUGGUGUUUUCUACUU	1183-1201	A-96194.1	AAGUAGAAAACACCAAAUC	1183-1201
AD-45903.1	A-96211.1	CAGAGCCAAAAUCAAGAUU	143-161	A-96212.1	AAUCUUGAUUUUGGCUCUG	143-161
AD-45919.1	A-96217.1	AAAUCAAGAUUUGCUAUGU	151-169	A-96218.1	ACAUAGCAAAUCUUGAUUU	151-169
AD-45865.1	A-96167.1	CAUGGACAUUAAUACAACA	893-911	A-96168.1	UGUUGAAUUAUUGUCCAUG	893-911
AD-45874.1	A-96123.1	GAUUUGCUAUGUAGACGA	158-176	A-96124.1	UCGUCUACAUAGCAAAUC	158-176
AD-45881.1	A-96141.1	GAACUACAUAAUAAUACA	353-371	A-96142.1	UGUAGUUUAUUGUAGUUC	353-371
AD-45889.1	A-96175.1	CGAAUAGAUUGGACACAAA	913-931	A-96176.1	UUUGUGAUCCAUCUUAUCG	913-931
AD-45897.1	A-96209.1	CUUGUUA AAAACUCUAAACU	1817-1835	A-96210.1	AGUUUAGAGUUUAACAAG	1817-1835
AD-45904.1	A-96227.1	AUUUGAUCAGUCUUUUUAU	282-300	A-96228.1	AUAAAAAGACUGAUCAAAU	282-300
AD-45920.1	A-96233.1	UCCAUUGGACAUAAUUCAA	891-909	A-96234.1	UUGAAUUAAUGUCCAUGGA	891-909
AD-45856.1	A-96117.1	CACAAUUAAGCUCCUUCUU	57-75	A-96118.1	AAGAAGGAGCUAAUUGUG	57-75
AD-45929.1	A-96221.1	CAACAUUUUGAUCAGUCU	276-294	A-96222.1	AGACUGAUCAAAUAUGUUG	276-294
AD-45866.1	A-96183.1	CUCCAUGUGAAGCAAUCU	1014-1032	A-96184.1	AGAUUGCUUCACUAUGGAG	1014-1032
AD-45875.1	A-96139.1	GCCAAUUAUUGACAUAAU	248-266	A-96140.1	AAUUGUCAUUAUUAUUGGC	248-266
AD-45882.1	A-96157.1	CAACAGCAUAGUCAAAUAA	622-640	A-96158.1	UUAUUUGACUAUGCUGUUG	622-640
AD-45890.1	A-96191.1	GGAAUUCACGAAACCAACU	1105-1123	A-96192.1	AGUUGGUUUCGUGAUUCC	1105-1123
AD-45898.1	A-96131.1	CAGUUGGGACAUGGUCUUA	205-223	A-96132.1	UAAGACCAUGUCCCAACUG	205-223
AD-45857.1	A-96133.1	GACAUGGUCUUAAGACUU	212-230	A-96134.1	AAGUCUUUAAGACCAUGUC	212-230
AD-45930.1	A-96237.1	UGUGGAGAAAACAACCUAA	1273-1291	A-96238.1	UUAGGUUGUUUUCUCCACA	1273-1291
AD-45867.1	A-96199.1	GUGGAGAAAACAACCUAAA	1274-1292	A-96200.1	UUUAGGUUGUUUUCUCCAC	1274-1292
AD-45876.1	A-96155.1	CCAACAGCAUAGUCAAAUA	621-639	A-96156.1	UAUUUGACUAUGCUGUUGG	621-639
AD-45883.1	A-96173.1	CAACAUUGAAUAGAUUGAU	907-925	A-96174.1	AUCCAUCUAUUCGAUGUUG	907-925
AD-45891.1	A-96207.1	GCAAAUUA AAAAGGCAAUA	1441-1459	A-96208.1	UAUUGCCUUUUAUUUUGC	1441-1459
AD-45914.1	A-96215.1	CAAAUUAAGAUUUGCUAU	149-167	A-96216.1	AUAGCAAAUCUUGAUUUUG	149-167
AD-15838.1	A-26242.1	AGAGCCAAAUAAGAUAUU	144-162	A-26243.2	AAAUUCUUGAUUUUGGCUCU	144-162

표 3

ANGPTL3 dsRNA의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열들

듀플렉스 ID	센스 올리고명	센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 140-201)	안티센스 올리고명	안티센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 202-263)
AD-45939.1	A-96225.1	uAuuuGAucAGucuuuuAdTsdT	A-96226.1	uAAAAAGACUGAUcAAAUAdTsdT
AD-45858.1	A-96149.1	GAGcAAcuAAcuAAcuAAdTsdT	A-96150.1	UuAAGUuAGUuAGUUGCUCdTsdT
AD-45869.1	A-96137.1	GGccAAAuuAAuGAcAuAudTsdT	A-96138.1	AuAUGUcAUuAAUUGGCCdTsdT
AD-45884.1	A-96189.1	cGAAuuGAGuuGGAAGAcudTsdT	A-96190.1	AGUCUUCcAACUcAAUUCGdTsdT
AD-45892.1	A-96129.1	ccuccuucAGuuGGGAcAudTsdT	A-96130.1	AUGUCCcAACUGAAGGAGdTsdT
AD-45899.1	A-96147.1	cAcuuGAAcucAAcucAAAdTsdT	A-96148.1	UUUGAGUUGAGUcAAGUGdTsdT
AD-45915.1	A-96231.1	GuccAuGGAcAuuAAuucAdTsdT	A-96232.1	UGAAUuAAUGUCcAUGGACdTsdT
AD-45924.1	A-96219.1	AAucAAGAUuuGcuAuGuudTsdT	A-96220.1	AAcAuAGcAAAUCUUGAUUdTsdT
AD-45860.1	A-96181.1	cuAGAGAAGAuAuAcuccAdTsdT	A-96182.1	UGGAGuAuAUCUUCUcAGdTsdT

AD-4587 0.1	A-96153.1	cuAAcuAAcuuAAuucAAAdTsdT	A-96154.1	UUUGAAUuAAGUuAGUuAGdTsdT
AD-4587 0.2	A-96153.2	cuAAcuAAcuuAAuucAAAdTsdT	A-96154.2	UUUGAAUuAAGUuAGUuAGdTsdT
AD-4587 7.1	A-96171.1	cAuuAAuucAAcAucGAAdTsdT	A-96172.1	AUUCGAUGUUGAAUuAAUGdTsdT
AD-4588 5.1	A-96205.1	cAAAAuGuuGAuccAuccAdTsdT	A-96206.1	UGGAUGGAUcAAcAUUUGdTsdT
AD-4589 3.1	A-96145.1	cAuAuAAAcuAcAAGucAAdTsdT	A-96146.1	UUGACUUGuAGUuAuAUGdTsdT
AD-4590 0.1	A-96163.1	GAcccAGcAAcucucAAGudTsdT	A-96164.1	ACUUGAGAGUUGCUGGGUCdTsdT
AD-4592 5.1	A-96235.1	GGuuGGGccuAGAGAAGAdTsdT	A-96236.1	AUCUUCUCuAGGCCcAACCDTsdT
AD-4586 1.1	A-96197.1	GuGuGGAGAAAAcAAccuAdTsdT	A-96198.1	uAGGUUGUUUCUcAcACdTsdT
AD-4587 1.1	A-96169.1	GAcAuuAAuucAAcAucGAdTsdT	A-96170.1	UCGAUGUUGAAUuAAUGUCdTsdT
AD-4587 8.1	A-96187.1	cAuAGuGAAGcAAucAAudTsdT	A-96188.1	AUuAGAUGCUUcACuAUGdTsdT
AD-4588 6.1	A-96127.1	cuAuGuuAGAcGAuGuAAAdTsdT	A-96128.1	UUuAcAUCGUCuAAcAuAGdTsdT
AD-4589 4.1	A-96161.1	cAcAGAAAuuucucuAucudTsdT	A-96162.1	AGAuAGAGAAUUCUGUGdTsdT
AD-4590 1.1	A-96179.1	GuuGGGccuAGAGAAGAdTsdT	A-96180.1	uAUCUUCUCuAGGCCcAACdTsdT
AD-4590 9.1	A-96213.1	GccAAAAucAAGAuuuGcudTsdT	A-96214.1	AGcAAAUUCUGAUUUUGGCdTsdT
AD-4593 4.1	A-96223.1	AcAuAuuuGAucAGucuuudTsdT	A-96224.1	AAAGACUGAUcAAAUuAUGuDsdT
AD-4593 4.2	A-96223.2	AcAuAuuuGAucAGucuuudTsdT	A-96224.2	AAAGACUGAUcAAAUuAUGuDsdT
AD-4586 3.1	A-96135.1	cuuAAAGAcuuuGuccAuAdTsdT	A-96136.1	uAUGGAcAAAGUCUuAAGdTsdT
AD-4587 2.1	A-96185.1	ccAuAGuGAAGcAAucAAdTsdT	A-96186.1	UuAGAUGCUUcACuAUGGdTsdT
AD-4587 9.1	A-96203.1	cAAccAAAAuGuuGAuccAdTsdT	A-96204.1	UGGAUcAAcAUUUGGUUGdTsdT
AD-4588 7.1	A-96143.1	cuAcAuAuAAAcuAcAAGudTsdT	A-96144.1	ACUUGuAGUuAuAUGuAGdTsdT
AD-4589 5.1	A-96177.1	GGGAGGcuuGAuGGAGAAudTsdT	A-96178.1	AUUCUCcAUcAAGCCUCCdTsdT
AD-4590 2.1	A-96195.1	GGuGuuuucuAcuuGGGAudTsdT	A-96196.1	AUCCcAGuAGAAAAcACCdTsdT
AD-4591 0.1	A-96229.1	AAGAGcAccAAGAAcuAcudTsdT	A-96230.1	AGuAGUUCUUGGUCUCUuDsdT
AD-4593 5.1	A-96239.1	uGGGAAAAcAAccuAAAudTsdT	A-96240.1	AUUuAGGUUGUUUCUcAdTsdT
AD-4586 4.1	A-96151.1	GcAAcuAAcuAAcuuAAudTsdT	A-96152.1	AAUuAAGUuAGUuAGUUGCdTsdT
AD-4587 3.1	A-96201.1	cAAccuAAuGGuAAuAudTsdT	A-96202.1	AuAUUuACcAUUuAGGUUGdTsdT
AD-4588 0.1	A-96125.1	GcuAuGuuAGAcGAuGuAAdTsdT	A-96126.1	UuAcAUCGUCuAAcAuAGCdTsdT
AD-4588 8.1	A-96159.1	cccAcAGAAAuuucucuAudTsdT	A-96160.1	AuAGAGAAAUUCUGUGGGdTsdT
AD-4589 6.1	A-96193.1	GAuuuGGuGuuuucuAcuudTsdT	A-96194.1	AAGuAGAAAAcACcAAAUcDTsdT
AD-4590 3.1	A-96211.1	cAGAGccAAAAucAAGAuudTsdT	A-96212.1	AAUCUUGAUUUUGGCUCUGdTsdT
AD-4591 9.1	A-96217.1	AAAUcAAGAuuuGcuAuGudTsdT	A-96218.1	AcAuAGcAAAUUCUGAUUuDsdT
AD-4586 5.1	A-96167.1	cAuGGAcAuuAAuucAAcAdTsdT	A-96168.1	UGUUGAAUuAAUGUCcAUGdTsdT

AD-4587 4.1	A-96123.1	GAuuuGcuAuGuuAGAcGAdTsdT	A-96124.1	UCGUCuAAcAuAGcAAAUcdTsdT
AD-4588 1.1	A-96141.1	GAAcuAcAuAuAAAcuAcAdTsdT	A-96142.1	UGuAGUuAuAuGuAGUUCdTsdT
AD-4588 9.1	A-96175.1	cGAAuAGAuGGAucAcAAAdTsdT	A-96176.1	UUUGUGAUcAuCuAUUCGdTsdT
AD-4589 7.1	A-96209.1	cuuGuuAAAAcucuAAAcudTsdT	A-96210.1	AGUuAGAGUUuAAcAAGdTsdT
AD-4590 4.1	A-96227.1	AuuuGAucAGucuuuuAudTsdT	A-96228.1	AuAAAAAGACUGAUcAAAUdTsdT
AD-4592 0.1	A-96233.1	uccAuGGAcAuAAuucAAdTsdT	A-96234.1	UUGAAUuAAUGUCcAUGGAdTsdT
AD-4585 6.1	A-96117.1	cAcAAuuAAGcuccuucudTsdT	A-96118.1	AAGAAGGAGCUuAAUUGUdTsdT
AD-4592 9.1	A-96221.1	cAAcAuAuuuGAucAGucudTsdT	A-96222.1	AGACUGAUcAAAUAGUUGdTsdT
AD-4586 6.1	A-96183.1	cuccAuAGuGAAGcAAucudTsdT	A-96184.1	AGAUUGCUUcACuAUGGAGdTsdT
AD-4587 5.1	A-96139.1	GccAAAUuAAuGAcAuAuudTsdT	A-96140.1	AAuAUGUcAUuAAUUUGGCdTsdT
AD-4588 2.1	A-96157.1	cAAcAGcAuAGucAAAUAdTsdT	A-96158.1	UuAUUUGACuAUGCUGUUGdTsdT
AD-4589 0.1	A-96191.1	GGAAucAcGAAAccAAcudTsdT	A-96192.1	AGUUGGUUCGUGAUUCCdTsdT
AD-4589 8.1	A-96131.1	cAGuuGGGAcAuGGucuuAdTsdT	A-96132.1	uAAGACcAUGUCCcAACUGdTsdT
AD-4585 7.1	A-96133.1	GAcAuGGucuuAAAGAcuudTsdT	A-96134.1	AAGUCUuAAGACcAUGUCdTsdT
AD-4593 0.1	A-96237.1	uGuGGAGAAAacAAccuAAdTsdT	A-96238.1	UuAGGUUGUUUCUcAcAdTsdT
AD-4586 7.1	A-96199.1	GuGGAGAAAacAAccuAAAdTsdT	A-96200.1	UUuAGGUUGUUUCUcACdTsdT
AD-4587 6.1	A-96155.1	ccAAcAGcAuAGucAAAUAdTsdT	A-96156.1	uAUUUGACuAUGCUGUUGdTsdT
AD-4588 3.1	A-96173.1	cAAcAucGAAuAGAuGGAudTsdT	A-96174.1	AUCcAUCuAUUCGAUGUUGdTsdT
AD-4589 1.1	A-96207.1	GcAAAUuuAAAAGGcAAuAdTsdT	A-96208.1	uAUUGCCUUuAAAAUUGCdTsdT
AD-4591 4.1	A-96215.1	cAAAAucAAGAUuuGcuAudTsdT	A-96216.1	AuAGcAAAUUCUAGAUUUUGdTsdT
AD-1583 8.1	A-26242.1	AGAGccAAAAucAAGAUuudTsdT	A-26243.2	AAAUcUuGAUUuGGCUCdTsdT

[0523] 소문자 뉴클레오타이드들(a, u, g, c)은 2'-O-메틸 뉴클레오타이드들이고; s는 포스포티오레이트 연결이다.

표 4

[0525] ANGPTL3 dsRNA 서열을 이용한 단일 용량 스크린의 결과 표 3에 열거된 변형 올리고뉴클레오타이드 듀플렉스들을 이용하여 실험이 수행되었다. AD-15838.2의 서열은 AD-15838.1의 서열과 동일하다. siRNA 듀플렉스들의 전달은 LNP를 이용하여 수행되었다.

인간 Hep3B				
듀플렉스	10 nM	0.1 nM	STDEV, 10 nM	STDEV, 0.1 nM
AD-15838.2	0.09	0.66	0.008	0.030
AD-45856.1	0.32	0.91	0.026	0.032
AD-45857.1	2.46	1.07	0.140	0.044
AD-45858.1	0.10	0.74	0.010	0.070
AD-45860.1	0.02	0.47	0.002	0.097
AD-45861.1	0.03	0.68	0.004	0.062

AD-45863.1	1.42	0.95	0.145	0.126
AD-45864.1	0.02	0.17	0.002	0.045
AD-45865.1	0.32	0.93	0.022	0.062
AD-45866.1	0.10	0.92	0.010	0.041
AD-45867.1	0.04	0.61	0.000	0.048
AD-45869.1	0.45	1.08	0.028	0.081
AD-45870.1	0.01	0.10	0.003	0.010
AD-45871.1	0.05	0.57	0.006	0.071
AD-45872.1	0.07	0.71	0.007	0.034
AD-45873.1	0.02	0.23	0.001	0.011
AD-45874.1	0.08	0.75	0.013	0.049
AD-45875.1	0.13	0.82	0.017	0.040
AD-45876.1	0.03	0.54	0.000	0.013
AD-45877.1	0.06	0.47	0.002	0.025
AD-45878.1	0.02	0.44	0.002	0.031
AD-45879.1	0.03	0.35	0.003	0.023
AD-45880.1	0.49	1.00	0.039	0.088
AD-45881.1	0.20	0.90	0.019	0.095
AD-45882.1	0.20	0.95	0.012	0.086
AD-45883.1	0.16	0.98	0.011	0.058
AD-45884.1	0.09	0.94	0.003	0.044
AD-45885.1	0.22	0.91	0.020	0.145
AD-45886.1	0.04	0.40	0.008	0.080
AD-45887.1	0.03	0.35	0.002	0.057
AD-45888.1	0.05	0.80	0.006	0.042
AD-45889.1	0.31	0.91	0.013	0.052
AD-45890.1	0.06	0.90	0.001	0.047
AD-45891.1	0.06	0.82	0.007	0.034
AD-45892.1	1.01	1.09	0.033	0.211
AD-45893.1	0.04	0.58	0.002	0.046
AD-45894.1	0.04	0.59	0.003	0.024
AD-45895.1	0.84	1.00	0.047	0.047
AD-45896.1	0.84	0.98	0.032	0.095
AD-45897.1	0.36	0.61	0.032	0.053
AD-45898.1	0.98	1.09	0.021	0.117
AD-45899.1	0.04	0.59	0.005	0.095
AD-45900.1	0.06	0.80	0.005	0.091
AD-45901.1	0.33	0.94	0.025	0.096
AD-45902.1	0.24	1.03	0.010	0.079
AD-45903.1	0.74	1.02	0.003	0.092
AD-45904.1	0.39	0.87	0.010	0.010
AD-45909.1	0.04	0.73	0.008	0.013
AD-45910.1	1.08	1.01	0.037	0.089
AD-45914.1	0.52	0.99	0.018	0.071
AD-45915.1	0.06	0.48	0.004	0.046
AD-45919.1	0.67	0.98	0.048	0.064
AD-45920.1	0.61	1.00	0.031	0.038
AD-45924.1	0.09	0.67	0.005	0.012
AD-45925.1	0.13	0.90	0.008	0.100
AD-45929.1	0.02	0.42	0.001	0.083
AD-45930.1	0.05	0.63	0.005	0.052
AD-45934.1	0.04	0.41	0.001	0.062
AD-45935.1	0.08	0.76	0.006	0.058
AD-45939.1	0.23	0.82	0.030	0.028
AD-1955.1	0.93	0.93	0.068	0.073
AD-1955.1	0.94	1.01	0.028	0.113
AD-1955.1	1.00	1.02	0.032	0.065
AD-1955.1	1.15	1.06	0.053	0.019

표 5

[0526] ANGPTL3 dsRNA 서열에 대한 용량 반응 스크린 결과 표 3에 열거된 변형 올리고뉴클레오타이드 듀플렉스들을 이용하여 실험이 수행되었다. AD-15838.2의 서열은 AD-15838.1의 서열과 동일하다.

Hep3B IC ₅₀						
24 시간				120 시간		
듀플렉스	IC ₅₀ I (nM)	IC ₅₀ II (nM)	IC ₅₀ 가중 (nM)	IC ₅₀ I (nM)	IC ₅₀ II (nM)	IC ₅₀ 가중 (nM)
AD-15838.2	0.027	0.006	0.017	0.657	0.937	0.800
AD-45860.1	0.006	0.002	0.004	0.045	0.032	0.039
AD-45864.1	0.002	0.001	0.002	0.046	0.042	0.044
AD-45870.1	0.002	0.001	0.001	0.011	0.008	0.010
AD-45873.1	0.005	0.004	0.005	0.037	0.025	0.031
AD-45876.1	0.032	0.006	0.019	0.269	0.045	0.156
AD-45877.1	0.018	0.012	0.015	1.660	0.538	1.091
AD-45878.1	0.023	0.015	0.019	0.252	0.131	0.190
AD-45879.1	0.002	0.003	0.003	0.023	0.029	0.026
AD-45886.1	0.004	0.004	0.004	0.030	0.018	0.025
AD-45887.1	0.010	0.009	0.010	0.058	0.059	0.059
AD-45915.1	0.016	0.015	0.015	0.110	0.056	0.083
AD-45929.1	0.023	0.008	0.016	0.227	0.025	0.124
AD-45934.1	0.006	0.006	0.006	0.110	0.045	0.077

[0527] [표 6] 변형 ANGPTL3 dsRNA 서열을 이용한 세포 생존도 스크린의 결과 표 3에 열거된 변형 올리고뉴클레오타이드 듀플렉스들을 이용하여 실험이 수행되었다. AD-15838.2의 서열은 AD-15838.1의 서열과 동일하다. 생존도 데이터는 모의 처리된 세포에 대한 생존가능%로 표현된다.

HeLa 3 일											
표적	뉴클레오타이드	평균 10 nM	평균 1 nM	평균 500 pM	평균 100 pM	평균 500 pM	SD 10 nM	SD 1 nM	SD 500 pM	SD 100 pM	SD 50 pM
ANGPTL 3	AD- 15838,2	37.34	58.67	70.92	89.86	94.98	9.45	12.28	15.06	22.37	18.23
ANGPTL 3	AD- 15838,2	29.13	48.99	63.18	79.21	94.47	1.62	5.56	4.34	11.15	11.31
ANGPTL 3	AD- 45860,1	67.10	75.49	77.93	86.57	90.51	6.99	12.93	6.39	6.97	3.57
ANGPTL 3	AD- 45864,1	99.13	96.95	86.77	89.20	84.36	7.90	7.22	12.60	4.85	6.87
ANGPTL 3	AD- 45870,1	82.36	97.02	95.33	95.67	92.27	8.07	5.12	7.97	7.05	10.29
ANGPTL 3	AD- 45873,1	67.96	90.01	90.60	94.20	103.63	11.26	22.61	15.92	22.92	16.97
ANGPTL 3	AD- 45876,1	64.00	76.71	80.21	81.71	91.23	6.60	13.94	10.15	10.81	13.89
ANGPTL 3	AD- 45877,1	79.55	77.33	79.98	91.96	93.46	1.66	9.80	8.73	16.63	11.41
ANGPTL 3	AD- 45878,1	81.95	78.22	78.74	87.93	85.03	15.37	22.72	22.59	30.84	40.04
ANGPTL 3	AD- 45878,1	66.89	70.71	82.14	82.80	83.14	17.48	6.49	6.86	19.92	21.15
ANGPTL 3	AD- 45879,1	37.56	45.55	59.28	76.35	78.38	3.50	7.96	19.73	34.33	33.99
ANGPTL 3	AD- 45886,1	72.75	57.90	64.51	81.92	82.89	14.73	12.64	11.78	25.60	23.14
ANGPTL 3	AD- 45887,1	38.01	53.91	59.31	76.44	85.73	0.58	10.81	6.27	11.12	10.92
ANGPTL 3	AD- 45915,1	48.06	52.17	67.90	95.45	100.77	8.13	15.15	29.11	32.49	38.79
ANGPTL 3	AD- 45929,1	29.27	44.58	52.87	76.45	88.03	4.17	9.67	14.49	31.74	28.82
ANGPTL 3	AD- 45934,1	68.20	64.11	76.92	79.57	92.11	15.79	11.25	19.99	26.08	26.30
(+) 대 조군	AD-19200	41.09	85.94	95.13	101.2 9	96.60	9.99	25.31	24.56	32.26	26.35
(+) 대 조군	AD-19200	23.99	72.76	86.51	108.1 0	111.13	5.35	34.52	29.24	35.99	31.88
(-) 대 조군	AD-1955	89.65	99.87	94.59	104.0 4	105.10	4.57	5.94	4.19	5.78	7.46
(-) 대 조군	AD-1955	104.7 4	99.78	105.79	109.1 9	108.08	10.94	7.74	11.12	7.91	10.30
(-) 대 조군	모의	100.0 0					6.92				
(-) 대 조군	모의	100.0 0					9.85				
(+) 대 조군	PLK	10.66	26.65	46.16	92.42	98.78	1.70	8.65	13.47	22.99	23.48
(+) 대 조군	PLK	10.74	11.41	17.33	61.02	86.59	3.39	2.61	1.49	27.42	37.31

[0528]

HeLa 6 일											
목적	도플렉스	평균 10 nM	평균 1 nM	평균 500 pM	평균 100 pM	평균 50 pM	SD 10 nM	SD 1 nM	SD 500 pM	SD 100 pM	SD 50 pM
ANGPTL 3	AD- 15838,2	47.9 4	80.97	90.44	94.3 7	96.10	29.05	25.1 2	13.6 2	8.88	4.72
ANGPTL 3	AD- 15838,2	40.3 2	83.80	89.88	95.9 4	98.27	22.47	16.5 1	10.0 3	3.83	4.19
ANGPTL 3	AD- 45860,1	57.3 8	84.84	88.90	96.7 4	94.03	24.55	17.3 5	9.67	3.17	6.58
ANGPTL 3	AD- 45864,1	98.6 5	100.8 7	101.1 3	96.8 6	98.24	4.35	1.91	2.22	3.41	1.80
ANGPTL 3	AD- 45870,1	92.6 9	98.71	98.49	100. 07	99.28	3.94	2.67	2.36	1.19	2.65
ANGPTL 3	AD- 45873,1	91.7 8	97.38	98.81	97.5 7	96.22	12.47	6.26	4.08	6.22	8.64
ANGPTL 3	AD- 45876,1	63.5 4	85.68	92.13	96.4 8	95.97	14.74	16.5 0	10.0 3	5.81	7.51
ANGPTL 3	AD- 45877,1	94.1 7	93.21	96.39	96.7 0	96.98	7.12	8.00	4.58	3.05	6.15
ANGPTL 3	AD- 45878,1	66.4 6	85.75	89.73	94.6 0	96.59	8.20	7.41	5.27	3.21	3.91
ANGPTL 3	AD- 45878,1	70.8 0	89.30	92.54	96.6 0	95.09	5.18	2.13	1.61	0.50	4.15
ANGPTL 3	AD- 45879,1	8.29	48.25	73.54	87.4 7	92.19	4.66	20.0 5	16.0 4	9.06	7.90
ANGPTL 3	AD- 45886,1	23.6 9	60.65	78.49	93.4 1	94.15	8.19	13.9 0	7.15	3.35	4.06
ANGPTL 3	AD- 45887,1	7.24	26.03	57.68	95.9 9	98.80	3.07	13.1 0	14.9 4	1.40	2.54
ANGPTL 3	AD- 45915,1	10.3 8	58.38	85.69	97.2 4	99.76	6.83	15.6 6	8.39	1.33	4.15
ANGPTL 3	AD- 45929,1	11.7 3	36.67	51.90	76.7 1	85.08	4.80	14.1 9	15.3 4	12.3 7	10.6 0
ANGPTL 3	AD- 45934,1	73.5 7	88.48	92.94	91.5 0	95.97	5.36	2.96	5.50	5.44	4.39
(+) 대 조군	AD-19200	63.5 8	90.14	95.44	94.6 5	93.28	34.11	14.3 2	8.78	10.9 0	12.1 3
(+) 대 조군	AD-19200	16.0 5	78.65	85.78	93.0 9	96.22	9.77	15.5 7	19.5 0	13.3 4	10.9 6
(-) 대 조군	AD-1955	93.5 2	97.36	97.90	99.6 5	100.0 7	5.02	1.78	0.84	0.58	1.14
(-) 대 조군	AD-1955	75.3 9	93.61	97.79	99.6 0	100.9 6	8.37	2.50	2.27	2.68	3.16
(-) 대 조군	모의	100. 00					1.32				
(-) 대 조군	모의	100. 00					3.35				
(+) 대 조군	PLK	3.68	55.22	63.00	89.3 9	95.33	1.42	30.9 6	33.9 7	15.8 5	8.54
(+) 대 조군	PLK	2.69	3.74	9.74	67.0 7	82.96	0.15	0.96	3.60	22.7 0	19.3 4

[0529]

Hep3B 3 일											
표적	도플렉스	평균 10 nM	평균 1 nM	평균 500 pM	평균 100 pM	평균 50 pM	SD 10 nM	SD 1 nM	SD 500 pM	SD 100 pM	SD 50 pM
ANGPTL 3	AD- 15838,2	35,3 3	61,00	68,79	82,7 4	90,41	2,41	6,21	4,21	2,61	7,07
ANGPTL 3	AD- 15838,2	35,3 4	61,04	72,14	89,7 1	106,8 8	1,49	2,61	7,37	6,48	7,13
ANGPTL 3	AD- 45860,1	17,7 9	39,25	60,57	94,2 8	99,85	1,07	3,51	3,57	13,0 9	16,4 1
ANGPTL 3	AD- 45864,1	80,3 5	88,19	87,01	89,3 9	92,09	6,93	6,98	9,42	7,41	17,0 5
ANGPTL 3	AD- 45870,1	75,0 0	93,30	96,64	106, 29	99,08	7,10	12,2 4	4,01	5,95	9,64
ANGPTL 3	AD- 45873,1	42,6 8	78,45	82,26	97,1 1	96,58	5,17	5,04	8,31	12,1 1	11,3 3
ANGPTL 3	AD- 45876,1	31,3 7	55,00	70,69	93,4 9	91,00	4,39	6,09	5,47	15,1 1	6,38
ANGPTL 3	AD- 45877,1	74,4 5	94,60	96,70	103, 77	106,7 5	3,27	2,44	3,45	6,10	7,40
ANGPTL 3	AD- 45878,1	50,2 2	69,65	80,49	92,7 7	97,37	2,51	14,9 4	10,4 4	8,21	5,30
ANGPTL 3	AD- 45878,1	44,8 5	65,39	75,67	92,8 3	109,6 7	10,10	7,76	8,56	7,78	4,97
ANGPTL 3	AD- 45879,1	23,7 3	60,81	84,59	95,7 2	108,6 8	6,43	21,3 6	19,6 2	13,6 9	5,95
ANGPTL 3	AD- 45886,1	27,1 9	55,35	64,97	100, 18	102,0 9	0,97	6,65	11,4 6	6,91	4,08
ANGPTL 3	AD- 45887,1	41,7 0	97,18	101,9 1	111, 27	105,1 8	9,26	6,81	7,36	1,72	2,23
ANGPTL 3	AD- 45915,1	45,1 0	66,31	82,22	97,9 7	103,3 0	6,91	11,8 4	14,7 9	6,54	2,48
ANGPTL 3	AD- 45929,1	48,5 8	79,14	89,96	95,0 0	101,3 7	10,40	10,2 9	10,5 2	18,2 4	10,5 3
ANGPTL 3	AD- 45934,1	80,1 5	102,9 3	112,8 2	114, 16	113,9 8	5,28	0,62	4,19	0,75	3,99
(+) 대 조군	AD-19200	14,7 9	55,23	72,90	89,6 4	94,30	2,17	5,42	7,19	10,2 8	16,3 9
(+) 대 조군	AD-19200	22,7 6	92,02	101,5 6	106, 68	113,0 9	6,61	18,9 9	7,41	9,83	10,6 4
(-) 대 조군	AD-1955	77,7 7	81,25	82,23	88,2 1	95,02	2,83	5,40	5,08	5,42	6,63
(-) 대 조군	AD-1955	80,4 2	86,70	90,23	93,4 6	97,04	10,53	5,70	8,14	3,27	3,45
(-) 대 조군	모의	100, 00					5,77				
(-) 대 조군	모의	100, 00					9,79				
(+) 대 조군	PLK	10,9 1	12,89	14,31	23,8 7	50,93	0,17	0,87	1,64	1,13	7,80
(+) 대 조군	PLK	13,1 9	16,12	22,89	55,0 3	94,35	0,78	0,88	8,36	18,8 8	9,85

[0530]

Hep3B 6 일											
표적	듀플렉스	평균 10 nM	평균 1 nM	평균 500 pM	평균 100 pM	평균 50 pM	SD 10 nM	SD 1 nM	SD 500 pM	SD 100 pM	SD 50 pM
ANGPTL3	AD-15838.2	78.88	89.58	93.08	91.10	100.66	11.60	9.15	12.04	10.51	5.87
ANGPTL3	AD-15838.2	81.17	85.91	87.27	103.95	103.59	7.75	3.29	8.07	7.93	9.82
ANGPTL3	AD-45860.1	84.11	87.77	93.22	99.15	96.75	14.22	13.36	20.98	13.15	17.62
ANGPTL3	AD-45864.1	99.27	111.82	106.28	99.15	97.55	7.77	16.31	14.24	15.40	9.18
ANGPTL3	AD-45870.1	95.49	109.60	104.16	104.65	106.76	11.92	12.98	9.25	10.29	19.12
ANGPTL3	AD-45873.1	71.45	90.62	93.44	102.07	107.72	4.71	4.40	15.02	11.96	10.16
ANGPTL3	AD-45876.1	76.92	82.09	89.44	95.27	105.41	9.39	13.55	7.93	9.77	10.42
ANGPTL3	AD-45877.1	82.98	98.05	95.07	103.55	104.14	11.22	13.45	1.27	8.88	6.49
ANGPTL3	AD-45878.1	75.14	82.48	89.68	92.71	95.72	8.65	10.07	10.77	12.44	15.04
ANGPTL3	AD-45878.1	65.90	77.37	78.33	84.54	99.49	10.21	13.22	9.95	11.65	11.17
ANGPTL3	AD-45879.1	86.42	89.45	101.50	97.30	100.66	10.59	10.12	19.77	13.19	9.54
ANGPTL3	AD-45886.1	91.15	79.31	80.76	86.52	94.04	12.89	11.88	5.38	4.92	6.80
ANGPTL3	AD-45887.1	91.67	103.38	107.88	100.05	102.05	10.80	14.84	19.18	13.72	18.00
ANGPTL3	AD-45915.1	81.97	85.91	91.81	94.95	102.13	18.49	19.30	7.19	12.72	16.64
ANGPTL3	AD-45929.1	61.92	79.39	87.28	88.09	96.00	6.80	10.76	5.80	10.68	16.66
ANGPTL3	AD-45934.1	85.84	89.66	97.67	99.91	102.54	12.39	14.25	4.74	9.51	4.28
(+) 대조군	AD-19200	50.48	65.62	79.67	98.61	96.87	4.60	4.64	7.20	5.08	7.37
(+) 대조군	AD-19200	52.01	75.89	92.59	101.47	99.66	4.35	20.87	13.57	6.50	11.76
(-) 대조군	AD-1955	91.77	95.87	93.06	95.10	97.52	8.87	3.46	1.46	2.00	3.84
(-) 대조군	AD-1955	93.65	94.41	89.42	100.59	103.91	9.91	14.90	6.80	11.99	10.31
(-) 대조군	모의	100.00					5.10				
(-) 대조군	모의	100.00					7.35				
(+) 대조군	PLK	36.43	37.75	40.19	55.25	64.59	3.44	2.75	3.65	5.33	5.02
(+) 대조군	PLK	38.70	43.68	50.32	75.17	89.62	3.40	3.85	8.10	10.54	10.69

[0531]

표 7

[0532]

ANGPTL3 GalNAc-콘주게이트된 dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열들

듀플렉스 ID	센스 명칭	센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 264-448)	NM_01449 5.2에서의 위치	안티센스 명칭	안티센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 449-633)	NM_014495.2에서의 위치
AD-53063.1	A-108558.1	AAAGACAACAAACAUUAUUAUx	1066-1086	A-108559.1	AAUAUAUGUUUGUUGUCUUUCC	1064-1086
AD-52965.1	A-108310.1	ACAAUUAAGCUCCUUCUUUUAx	58-78	A-108311.1	AAAAAGAAGGAGCUAAUUGUGA	56-78
AD-53030.1	A-108410.1	UGUCACUUGAACUCAACUCAx	398-418	A-108411.1	UUGAGUUGAGUUAAGUGACAUA	396-418
AD-52953.1	A-108306.1	UCACAAUUAAGCUCCUUCUUUAx	56-76	A-108307.1	AAAGAAGGAGCUAAUUGUGAAC	54-76
AD-53001.1	A-108416.1	CUUGAACUCAACUCAAAACUUAx	403-423	A-108417.1	AAGUUUUGAGUUGAGUUAAGUG	401-423
AD-53080.1	A-108548.1	CUCCAUAGUGAAGCAAUCUAx	1014-1034	A-108549.1	UUAGAUUGCUUCACUAUGGAGUA	1012-1034
AD-52971.1	A-108312.1	CAAUUAAGCUCCUUCUUUUAx	59-79	A-108313.1	UAAAAAGAAGGAGCUAAUUGUG	57-79

AD-53071.1	A-108498.1	ACCCAGCAACUCUCAAGUUU Ux	840-860	A-108499.1	AAAACUUGAGAGUUGCUGGGU CU	838-860
AD-53024.1	A-108408.1	GAAUAUGUCACUUGAACUCA Ax	393-413	A-108409.1	UUGAGUUCAGUGACAUUUC UU	391-413
AD-52977.1	A-108314.1	AAUUAAGCUCCUUCUUUUUA Ux	60-80	A-108315.1	AUAAAAAGAAGGAGCUAAAU GU	58-80
AD-53064.1	A-108574.1	CAUUUAUUGAAUUAUUCUUU Ux	1078-1098	A-108575.1	AAAAGAAUUAUCAAUAUAUG UU	1076-1098
AD-53033.1	A-108458.1	ACUAACUAACUUAUUCAAA Ax	483-503	A-108459.1	UUUUGAAUUAAGUUAUUAGU UG	481-503
AD-52954.1	A-108322.1	UUAUUGUCCUCUAGUUAUU Ux	77-97	A-108323.1	AAAUAACUAGAGGAACAAUA AA	75-97
AD-53098.1	A-108554.1	CAUAGUGAAGCAAUCUAAUU Ax	1017-1037	A-108555.1	UAAUAGAUUGCUCUACUAUG GA	1015-1037
AD-53092.1	A-108552.1	CCAUAGUGAAGCAAUCUAAU Ux	1016-1036	A-108553.1	AAUAGAUUGCUCUACUAUGG AG	1014-1036
AD-53073.1	A-108530.1	GAUCACAAAACUCAAUGAA Ax	923-943	A-108531.1	UUUCAUUGAAGUUUGUGAUC CA	921-943
AD-53132.1	A-108628.1	AUGGAAGGUUAUACUCUAAU Ax	1364-1384	A-108629.1	UUUAUAGAUUAACCUUCCAU UU	1362-1384
AD-53086.1	A-108550.1	UCCAUAGUGAAGCAAUCUAA Ux	1015-1035	A-108551.1	AUUAGAUUGCUCUACUAUGGA GU	1013-1035
AD-52961.1	A-108340.1	CUAUGUUGACGAUGUAAAA Ax	164-184	A-108341.1	UUUUUACAUCGUCUAACAUAG CA	162-184
AD-52983.1	A-108316.1	AUUAAGCUCCUUCUUUUUAU Ux	61-81	A-108317.1	AAUAAAAAGAAGGAGCUAAU UG	59-81
AD-53027.1	A-108456.1	AACUAACUAACUAAUUCAA Ax	482-502	A-108457.1	UUUGAAUUAAGUUAGUUAGUU GC	480-502
AD-52986.1	A-108364.1	GGCCAAAUUAUGACAUUU Ux	247-267	A-108365.1	AAAUUGUCAUUAAUUUGGCC CU	245-267
AD-52989.1	A-108318.1	UUUUUAUUGUCCUCUAGUUA Ux	75-95	A-108319.1	AUAACUAGAGGAACAAUAAAA AG	73-95
AD-52981.1	A-108378.1	ACAUAUUUGAUCAGUCUUUU Ux	278-298	A-108379.1	AAAAAGACUGAUCAAUAUGU UG	276-298
AD-53077.1	A-108500.1	CCCAGCAACUCUCAAGUUUU Ux	841-861	A-108501.1	AAAACUUGAGAGUUGCUGGG UC	839-861
AD-53095.1	A-108506.1	CAGGUAGUCCAUGGACAUUA Ax	884-904	A-108507.1	UUAAUGUCCAUGGACUACCUG AU	882-904
AD-52970.1	A-108390.1	ACUGAGAAGAACUACAUUAU Ax	345-365	A-108391.1	UUUAUAGUAGUUCUUCUCAGU UC	343-365
AD-53015.1	A-108452.1	GAGCAACUAACUACUUAU Ux	478-498	A-108453.1	AAUUAAGUUAGUUAGUUGCUC UU	476-498
AD-53147.1	A-108618.1	AACAACCUAAAUGGUAAAUA Ux	1282-1302	A-108619.1	AUAUUUACCAUUUAGGUUU UU	1280-1302
AD-53103.1	A-108540.1	CCUAGAGAAGAUUACUCCA Ux	999-1019	A-108541.1	AUGGAGUAUUCUUCUCUAGG CC	997-1019
AD-52969.1	A-108374.1	CAACAUUUUGAUCAGUCUU Ux	276-296	A-108375.1	AAAGACUGAUCAAUAUUGUUG AG	274-296
AD-53075.1	A-108562.1	ACAACAAACUUAUUAUUGAA Ux	1070-1090	A-108563.1	AUUCAAUAUAAUGUUUGUUGU CU	1068-1090
AD-52994.1	A-108398.1	ACAUAUAAACUACAAGUCAA Ax	358-378	A-108399.1	UUUGACUUGUAGUUUAUAGU AG	356-378
AD-52960.1	A-108324.1	CUAGUUUUUCCUCCAGAAU Ux	88-108	A-108325.1	AAUUCUGGAGGAAUAACUAG AG	86-108
AD-53003.1	A-108448.1	AAGAGCAACUAAACUACUUA Ax	476-496	A-108449.1	UUAAGUUAGUUAGUUGCUCUU CU	474-496
AD-52995.1	A-108320.1	UUUAUUGUCCUCUAGUUAU Ux	76-96	A-108321.1	AAUAACUAGAGGAACAAUAAA AA	74-96
AD-53037.1	A-108428.1	CUCCUAGAAGAAAAAUUCU Ax	430-450	A-108429.1	UAGAAUUUUUCUUCUAGGAG GC	428-450
AD-53087.1	A-108566.1	AACAAACAUUAUUAUGAAUA Ux	1072-1092	A-108567.1	AUAUCAAUAUAAUGUUUGUU GU	1070-1092
AD-53076.1	A-108578.1	GGAAAUACGAAACCAACUA Ux	1105-1125	A-108579.1	AUAGUUGGUUCGUGAUUCC CA	1103-1125

AD-52975.1	A-108376.1	AACAUUUUGAUCAGUCUUU Ux	277-297	A-108377.1	AAAAGACUGAUCAAAUUGUU GA	275-297
AD-53138.1	A-108630.1	UGGAAGGUUAUACUCUAUAA Ax	1365-1385	A-108631.1	UUUAUAGAGUAUAACCUCCA UU	1363-1385
AD-53091.1	A-108536.1	GGAGAACUACAAAUUGGUU Ux	948-968	A-108537.1	AAACCAUAUUUGUAGUUCUC CA	946-968
AD-53124.1	A-108594.1	GAAAACAAAGAUUUGGUGUU Ux	1174-1194	A-108595.1	AAACACCAAAUUCUUUUUUC CG	1172-1194
AD-53125.1	A-108610.1	AGUGUGGAGAAAACAACCUA Ax	1271-1291	A-108611.1	UUAGGUUGUUUUCUCCACACU CA	1269-1291
AD-53036.1	A-108412.1	GUCACUUGAACUCAACUCAA Ax	399-419	A-108413.1	UUUGAGUUGAGUACAAGUGAC AU	397-419
AD-53061.1	A-108526.1	GAUGGAUCACAAAACUUCAA Ux	919-939	A-108527.1	AUUGAAGUUUUGUGAUCCAUC UA	917-939
AD-53093.1	A-108568.1	ACAAACAUUAUUAUUGAAU Ux	1073-1093	A-108569.1	AAUAUUCAAUAAUUGUUUGU UG	1071-1093
AD-53137.1	A-108614.1	UGUGGAGAAAACAACCUAAA Ux	1273-1293	A-108615.1	AUUUAGGUUGUUUUCUCCACA CU	1271-1293
AD-52999.1	A-108384.1	AUCAGUCUUUUUAUGAUCUA Ux	287-307	A-108385.1	AUAGAUCAUAAAAAGACUGAU CA	285-307
AD-53069.1	A-108560.1	GACAACAAACAUUAUUAUGA Ax	1069-1089	A-108561.1	UUCAAUAAUUGUUUGUUGUC UU	1067-1089
AD-53034.1	A-108474.1	CAACAGCAUAGUCAAAUAAA Ax	622-642	A-108475.1	UUUAUUAUGACUAUGCUGUUG GU	620-642
AD-52976.1	A-108392.1	CUGAGAAGAACUACAUUAAA Ax	346-366	A-108393.1	UUUAUUAUGUAGUUCUCUCAG UU	344-366
AD-52996.1	A-108336.1	UGCUAUGUUAAGACGAUGUAA Ax	162-182	A-108337.1	UUUACAUCGUCUAACAUAGCA AA	160-182
AD-53029.1	A-108488.1	AACCCACAGAAAUUCUCUA Ux	680-700	A-108489.1	AUAGAGAAAUUCUGUGGGUU CU	678-700
AD-53020.1	A-108438.1	CUUCAACAAAAAGUGAAUA Ux	451-471	A-108439.1	AUAUUUCACUUUUUGUUGAAG UA	449-471
AD-53042.1	A-108414.1	UCACUUGAACUCAACUAAA Ax	400-420	A-108415.1	UUUUGAGUUGAGUUAAGUGA CA	398-420
AD-53011.1	A-108482.1	CAUAGUCAAAUAAAAGAAU Ax	628-648	A-108483.1	UAUUUCUUUUAUUUGACUAUG CU	626-648
AD-52957.1	A-108370.1	CAAAAACUCAACAUUUUGA Ux	268-288	A-108371.1	AUCAAUAUGUUGAGUUUUUG AA	266-288
AD-53008.1	A-108434.1	UACUUCACAAAAAGUGAAA Ux	449-469	A-108435.1	AUUUCACUUUUUGUUGAAGUA GA	447-469
AD-53065.1	A-108496.1	GACCCAGCAACUCUCAAGUU Ux	839-859	A-108497.1	AAACUGAGAGUUGCUGGGUC UG	837-859
AD-53115.1	A-108638.1	UUGAAUGAACUGAGGCAAU Ux	1427-1447	A-108639.1	AAUUUGCCUCAGUUAUCAA AG	1425-1447
AD-53012.1	A-108404.1	UAUAAACUACAAGUCAAAAA Ux	361-381	A-108405.1	AUUUUUGACUUGUAGUUUAUA UG	359-381
AD-53004.1	A-108464.1	AAACAAGAUAAUAGCAUCAA Ax	559-579	A-108465.1	UUUGAUGCUAAUAUCUUGUUU UU	557-579
AD-53021.1	A-108454.1	CAACUAACUAAAUUAUUA Ax	481-501	A-108455.1	UUGAAUUAAGUUAGUAGUUG CU	479-501
AD-52955.1	A-108338.1	GCUAUGUUAGACGAUGUAAA Ax	163-183	A-108339.1	UUUUAUCGUCUAACAUAGC AA	161-183
AD-53119.1	A-108608.1	ACUUGGGAUCACAAAGCAAA Ax	1198-1218	A-108609.1	UUUUGCUUUGUGAUCCCAAGU AG	1196-1218
AD-52990.1	A-108334.1	UUGCUAUGUUAGACGAUGUA Ax	161-181	A-108335.1	UUACAUCGUCUAACAUAGCAA AU	159-181
AD-52964.1	A-108388.1	AACUGAGAAGAACUACAU Ax	344-364	A-108389.1	UAUAUGUAGUUCUUCUCAGUU CC	342-364
AD-52973.1	A-108344.1	GAUGUAAAAUUUAGCCAA Ux	175-195	A-108345.1	AUUGGCUAAAAUUUUAACUC GU	173-195
AD-53074.1	A-108546.1	ACUCCAUGUGAAGCAAUCU Ax	1013-1033	A-108547.1	UAGAUUGCUUCACUAUGGAGU AU	1011-1033
AD-53026.1	A-108440.1	UUCAACAAAAAGUGAAU Ux	452-472	A-108441.1	AAUAUUUCACUUUUUGUUGAA GU	450-472

AD-53062.1	A-108542.1	CUAGAGAAGAUUACUCCAU Ax	1000-1020	A-108543.1	UAUGGAGUAUUCUUCUCUAG GC	998-1020
AD-53114.1	A-108622.1	CAACCUAAAUGGUAAAUAUA Ax	1284-1304	A-108623.1	UUUAUUUACCAUUUAGGUUG UU	1282-1304
AD-53082.1	A-108580.1	GAAAUACACGAAACCAACUAU Ax	1106-1126	A-108581.1	UAUAGUUGGUUUCGUGAUUUC CC	1104-1126
AD-53035.1	A-108490.1	CCACAGAAAUUUCUCUAUCU Ux	683-703	A-108491.1	AAGAUAGAGAAAUUUCUGUGG GU	681-703
AD-52978.1	A-108330.1	AAAUCAAGAUUUGCUAUGUU Ax	151-171	A-108331.1	UAACAUAGCAAAUCUUGAUUU UG	149-171
AD-53084.1	A-108518.1	ACAUAUUAUUAACAUCGAU Ax	898-918	A-108519.1	UAUUCGAUGUUGAAUUAUGU CC	896-918
AD-52972.1	A-108328.1	CCAGAGCCAAAUAAGAUAU Ux	142-162	A-108329.1	AAAUUCUUGAUUUUGGCUCUGG AG	140-162
AD-53002.1	A-108432.1	CUACUUAACAAAAAGUGAA Ax	448-468	A-108433.1	UUUCACUUUUUGUGAAGUAG AA	446-468
AD-53078.1	A-108516.1	GACAUUAAUUAACAUCGAA Ux	897-917	A-108517.1	AUUCGAUGUUGAAUUAUGUC CA	895-917
AD-53072.1	A-108514.1	GGACAUUAAUUAACAUCGA Ax	896-916	A-108515.1	UUCGAUGUUGAAUUAUGUCC AU	894-916
AD-53005.1	A-108480.1	GCAUAGUCAAAUAAAAGAAA Ux	627-647	A-108481.1	AUUUCUUUUAUUGACUAUGC UG	625-647
AD-53083.1	A-108502.1	CUCUCAAGUUUUUCAUGUCU Ax	849-869	A-108503.1	UAGACAUGAAAAACUUGAGAG UU	847-869
AD-53102.1	A-108524.1	AUCGAUAGAUGGAUCACAA Ax	911-931	A-108525.1	UUUGUGAUCCAUCUAUUCGAU GU	909-931
AD-53105.1	A-108572.1	ACAUAUUAUUGAAUAUUCUU Ux	1077-1097	A-108573.1	AAAGAAUAUUAUUAUUAUGU UU	1075-1097
AD-53090.1	A-108520.1	UUAAUUAACAUCGAAUAGA Ux	901-921	A-108521.1	AUCUAUUCGAUGUUGAAUUA UG	899-921
AD-53010.1	A-108466.1	GAUAAUAGCAUCAAAGACCU Ux	565-585	A-108467.1	AAGGUCUUUUGAUGCUAUUAUC UU	563-585
AD-52998.1	A-108368.1	UGACAUUUUCAAACACUCA Ax	258-278	A-108369.1	UUGAGUUUUUGAAAUAUGUCA UU	256-278
AD-52992.1	A-108366.1	AAAUUAAUGACAUAUUUCAA Ax	251-271	A-108367.1	UUUGAAAUAUGUCAUUAUUU GG	249-271
AD-53068.1	A-108544.1	GAAGAUUAUCUCCAUAGUGA Ax	1005-1025	A-108545.1	UUCACUAUGGAGUAUAUCUUC UC	1003-1025
AD-53032.1	A-108442.1	AAUAUUUAGAAGAGCAACUA Ax	467-487	A-108443.1	UUAGUUGCUCUUCUAAAUAU UC	465-487
AD-52967.1	A-108342.1	CGAUGUAAAAUUUAGCCA Ax	174-194	A-108343.1	UUGGCUAAAAUUUUAACUCG UC	172-194
AD-53096.1	A-108522.1	UUCAACAUCGAAUAGAUGGA Ux	905-925	A-108523.1	AUCCAUCUAUUCGAUGUUGAA UU	903-925
AD-53131.1	A-108612.1	GUGUGGAGAAAACAACCUAA Ax	1272-1292	A-108613.1	UUUAGGUUUUUCUCCACAC UC	1270-1292
AD-52963.1	A-108372.1	UCAACAUUUUGAUCAGUCU Ux	275-295	A-108373.1	AAGACUGAUCAAUAUGUUGA GU	273-295
AD-53089.1	A-108504.1	UCAGGUAGUCCAUGGACAUAU Ax	883-903	A-108505.1	UAAUGUCCAUGGACUACCUGA UA	881-903
AD-53044.1	A-108446.1	UUUAGAAGAGCAACUAACUA Ax	471-491	A-108447.1	UUAGUUAGUUGCUCUUCUAAA UA	469-491
AD-52988.1	A-108396.1	UACAUUAAAACUACAAGUCA Ax	357-377	A-108397.1	UUGACUUGUAGUUUAUUGUA GU	355-377
AD-53067.1	A-108528.1	GGAUCACAAAACUCAAUGA Ax	922-942	A-108529.1	UUCAUUGAAGUUUUGUGAUCC AU	920-942
AD-53009.1	A-108450.1	AGAGCAACUAACUAACUUA Ux	477-497	A-108451.1	AUUUAGUUAGUUAGUUGCUCU UC	475-497
AD-53022.1	A-108470.1	ACCAACAGCAUAGUCAAAUA Ax	620-640	A-108471.1	UUUUUUGACUAUGCUGUUGGU UU	618-640
AD-53016.1	A-108468.1	AACCAACAGCAUAGUCAAAU Ax	619-639	A-108469.1	UAUUUGACUAUGCUGUUGGUU UA	617-639
AD-53007.1	A-108418.1	GAACUCAACUAAAACUUGA Ax	406-426	A-108419.1	UUCAAGUUUUGAGUUGAGUUC AA	404-426

AD-53148.1	A-108634.1	UACUCUAUAAAAUCAACCAA Ax	1375-1395	A-108635.1	UUUGGUUGAUUUUAUAGAGUA UA	1373-1395
AD-53040.1	A-108476.1	CAGCAUAGUCAAAUAAAAAGA Ax	625-645	A-108477.1	UUCUUUUUAUUUGACUAUGCUG UU	623-645
AD-53041.1	A-108492.1	GAAAUAAAGAAUUGUAAAAACA Ux	748-768	A-108493.1	AUGUUUUACAUUUCUUAUUUC AU	746-768
AD-53039.1	A-108460.1	CUAACUAACUUAUUUCAA Ux	484-504	A-108461.1	AUUUUGAAUUAAGUUAGUUAG UU	482-504
AD-53139.1	A-108646.1	AUGAACUGAGGCAAAUUUAA Ax	1431-1451	A-108647.1	UUUAAAUUUGCCUCAGUUCAU UC	1429-1451
AD-53144.1	A-108648.1	UGAACUGAGGCAAAUUUAA Ax	1432-1452	A-108649.1	UUUAAAUUUGCCUCAGUUCA UU	1430-1452
AD-53142.1	A-108616.1	AAACAACCUAAAUGGUAAAU Ax	1281-1301	A-108617.1	UAUUUACCAUUUAGGUUGUUU UC	1279-1301
AD-53108.1	A-108620.1	ACAACCUAAAUGGUAAAUAU Ax	1283-1303	A-108621.1	UAUAUUUACCAUUUAGGUUGU UU	1281-1303
AD-53079.1	A-108532.1	AACGUGGGAGAACUACAAAU Ax	942-962	A-108533.1	UAUUUGUAGUUCUCCACGUU UC	940-962
AD-53133.1	A-108644.1	AAUGAACUGAGGCAAAUUUA Ax	1430-1450	A-108645.1	UUAAAUUUGCCUCAGUUCAU CA	1428-1450
AD-53104.1	A-108556.1	GUUGGAAGACUGGAAAGACA Ax	1053-1073	A-108557.1	UUGUCUUCCAGUCUCCAAC UC	1051-1073
AD-53088.1	A-108582.1	UGGCAUUGUCCCAAUGCAA Ux	1149-1169	A-108583.1	AUUGCAUUGGGACAUGCCA GU	1147-1169
AD-53101.1	A-108508.1	GGUAGUCCAUGGACAUUAU Ux	886-906	A-108509.1	AAUUAUGUCCAUGGACUACC UG	884-906
AD-53000.1	A-108400.1	CAUAUAAACUACAAGUAAA Ax	359-379	A-108401.1	UUUUGACUUGUAGUUUAUUG UA	357-379
AD-53112.1	A-108590.1	AAUCCCGGAAACAAAGAUU Ux	1167-1187	A-108591.1	AAAUCUUUGUUUCCGGGAUU GC	1165-1187
AD-53107.1	A-108604.1	CUACUUGGGAUACAAAGCA Ax	1196-1216	A-108605.1	UUGCUUUGGAUCCCAAGUAG AA	1194-1216
AD-53121.1	A-108640.1	UGAAUGAACUGAGGCAAAU Ux	1428-1448	A-108641.1	AAAUUUGCCUCAGUUCAUUCA AA	1426-1448
AD-53046.1	A-108478.1	AGCAUAGUCAAAUAAAAGAA Ax	626-646	A-108479.1	UUUCUUUUUAUUUGACUAUGCU GU	624-646
AD-53038.1	A-108444.1	AUUUAGAAGAGCAACUACU Ax	470-490	A-108445.1	UAGUUAGUUGCUCUUCUAAAU AU	468-490
AD-53140.1	A-108662.1	AGGCAAAUUUAAAAGGCAAU Ax	1439-1459	A-108663.1	UAUUGCCUUUUAAAUUUGCCU CA	1437-1459
AD-52987.1	A-108380.1	CAUAUUUGAUCAGUCUUUU Ax	279-299	A-108381.1	UAAAAAGACUGAUCAAAUUG UU	277-299
AD-53130.1	A-108596.1	AAAACAAAGAUUUGGUGUUU Ux	1175-1195	A-108597.1	AAAACACCAAAUCUUUGUUUU CC	1173-1195
AD-53106.1	A-108588.1	CAAUCCCGGAAACAAAGAU Ux	1166-1186	A-108589.1	AAUCUUUGUUUCCGGGAUUG CA	1164-1186
AD-53081.1	A-108564.1	CAACAACAUUAUUAUGAAU Ax	1071-1091	A-108565.1	UAUUCAAUAUAUGUUUGUUG UC	1069-1091
AD-53118.1	A-108592.1	GGAAAACAAAGAUUUGGUGU Ux	1173-1193	A-108593.1	AACACCAAAUCUUUGUUUCC GG	1171-1193
AD-53136.1	A-108598.1	ACAAAGAUUUGGUGUUUCU Ax	1178-1198	A-108599.1	UAGAAAACACCAAAUCUUUGU UU	1176-1198
AD-53127.1	A-108642.1	GAAUGAACUGAGGCAAAUUU Ax	1429-1449	A-108643.1	UAAAUUUGCCUCAGUUCAUUC AA	1427-1449
AD-53066.1	A-108512.1	CCAUGGACAUUAAUACA Ux	892-912	A-108513.1	AUGUUGAAUUAUGUCCAUGG AC	890-912
AD-53013.1	A-108420.1	AACUCAACUAAAACUUGAA Ax	407-427	A-108421.1	UUUCAAGUUUUGAGUUGAGUU CA	405-427
AD-52991.1	A-108350.1	CAGUUGGACAUGGUCUUA Ax	205-225	A-108351.1	UUUAAGACCAUGUCCCAACUG AA	203-225
AD-53099.1	A-108570.1	AACAUUAUAUUGAAUUAUCU Ux	1076-1096	A-108571.1	AAGAAUAUUCAAUAUAUGUU UG	1074-1096
AD-52958.1	A-108386.1	ACCAGUGAAAUCAAAGAAGA Ax	316-336	A-108387.1	UUCUUCUUUGAUUUCACUGGU UU	314-336

AD-53097.1	A-108538.1	GUUGGGCCUAGAGAAGAUAU Ax	993-1013	A-108539.1	UAUAUCUUCUCUAGGCCCAAC CA	991-1013
AD-52966.1	A-108326.1	CUCCAGAGCCAAAAUCAAGA Ux	140-160	A-108327.1	AUCUUGAUUUUGGCUCUGGAG AU	138-160
AD-53145.1	A-108664.1	GGCAAAUUUAAAAGGCAUA Ax	1440-1460	A-108665.1	UUUUGCCUUUUAAAUUUGCC UC	1438-1460
AD-53113.1	A-108606.1	UACUUGGGAUCACAAAGCAA Ax	1197-1217	A-108607.1	UUUGCUUUGUGAUCCCAAGUA GA	1195-1217
AD-52993.1	A-108382.1	GAUCAGUCUUUUUAUGAUCU Ax	286-306	A-108383.1	UAGAUCAUAAAAAGACUGAUC AA	284-306
AD-53031.1	A-108426.1	GAAAGCCUCCUAGAAGAAAA Ax	424-444	A-108427.1	UUUUUCUUCUAGGAGGCUUUC AA	422-444
AD-53017.1	A-108484.1	AGUCAAAUAAAAGAAUAGA Ax	631-651	A-108485.1	UUCUAUUUCUUUAUUUGACU AU	629-651
AD-53143.1	A-108632.1	AUACUCUAUAAAAUCAACCA Ax	1374-1394	A-108633.1	UUGGUUGAUUUUAUAGAGUAU AA	1372-1394
AD-53149.1	A-108650.1	GAACUGAGGCAAAUUUAAAA Ax	1433-1453	A-108651.1	UUUUUAAAUUUGCCUCAGUUC AU	1431-1453_G2 1A
AD-53059.1	A-108494.1	AGACCCAGCAACUCUCAAGU Ux	838-858	A-108495.1	AACUUGAGAGUUGCUGGGUCU GA	836-858
AD-53006.1	A-108402.1	AUAUAAACUACAAGUCAAAA Ax	360-380	A-108403.1	UUUUUGACUUGUAGUUUAU GU	358-380
AD-53025.1	A-108424.1	UGAAAGCCUCCUAGAAGAAA Ax	423-443	A-108425.1	UUUUCUUCUAGGAGGCUUCA AG	421-443
AD-53085.1	A-108534.1	GGGAGAACUACAAAUUUGGU Ux	947-967	A-108535.1	AACCAUAAUUGUAGUUCUCCC AC	945-967
AD-52984.1	A-108332.1	AGAUUUGCUAUGUUAGACGA Ux	157-177	A-108333.1	AUCGUCUAACAUAGCAAAUCU UG	155-177
AD-53023.1	A-108486.1	GAACCCACAGAAAUUCUCU Ax	679-699	A-108487.1	UAGAGAAAUUCUGUGGGUUC UU	677-699
AD-53014.1	A-108436.1	ACUUCAACA AAAAGUGAAAU Ax	450-470	A-108437.1	UAUUUCACUUUUUGUGAAGU AG	448-470
AD-53060.1	A-108510.1	AGUCCAUGGACAUUAAUUCA Ax	889-909	A-108511.1	UUGAAUUAUUGUCCAUGGACU AC	887-909
AD-53110.1	A-108652.1	AACUGAGGCAAAUUUAAAAG Ax	1434-1454	A-108653.1	UCUUUUAAAUUUGCCUCAGUU CA	1432-1454_G2 1A
AD-52980.1	A-108362.1	GGGCCAAAUUAAUGACAUU Ux	246-266	A-108363.1	AAUUGUCAUAAUUUGGCCU UU	244-266
AD-53109.1	A-108636.1	AUCCAUCCAACAGAUUCAGA Ax	1402-1422	A-108637.1	UUCUGAAUCUGUUGGAUGGAU CA	1400-1422
AD-53141.1	A-108600.1	AAGAUUUGGUGUUUUCUACU Ux	1181-1201	A-108601.1	AAGUAGAAAACACCAAAUCUU UG	1179-1201
AD-53126.1	A-108626.1	GUCUCAAAAUGGAAGGUUAU Ax	1356-1376	A-108627.1	UAUAACCUCCAUUUUGAGAC UU	1354-1376
AD-53116.1	A-108654.1	ACUGAGGCAAAUUUAAAAG Ax	1435-1455	A-108655.1	UCCUUUAAAUUUGCCUCAGU UC	1433-1455_C2 1A
AD-52997.1	A-108352.1	GGGACAUGGUCUUAAGACU Ux	210-230	A-108353.1	AAGUCUUUAAGACCAUGUCCC AA	208-230
AD-53120.1	A-108624.1	AUGGUAAAUAUAAACAACCA Ax	1292-1312	A-108625.1	UUGGUUUGUUAUUAUUACCAU UU	1290-1312
AD-53070.1	A-108576.1	GGGAAAUACAGAAACCAACU Ax	1104-1124	A-108577.1	UAGUUGGUUUCGUGAUUUCCC AA	1102-1124
AD-53028.1	A-108472.1	CCAACAGCAUAGUCAAAUAA Ax	621-641	A-108473.1	UUUAAUUGACUAUGCUGUUGG UU	619-641
AD-53146.1	A-108602.1	UUUUCUACUUGGAUCACAA Ax	1192-1212	A-108603.1	UUUGUGAUCCCAAGUAGAAAA CA	1190-1212
AD-52982.1	A-108394.1	AGAACUACAUUAAACUACA Ax	352-372	A-108395.1	UUGUAGUUUAUUGUAGUUCU UC	350-372
AD-53111.1	A-108668.1	AGAGUAUGUGUAAAAUCUG Ux	1915-1935	A-108669.1	ACAGAUUUUACACAUACUCU GU	1913-1935
AD-53045.1	A-108462.1	AAAACAAGAAUUAAGCAUCA Ax	558-578	A-108463.1	UUGAUGCUAAUUAUCUUGUUU UC	556-578
AD-53123.1	A-108672.1	AGUAUGUGUAAAAUCUGUA Ax	1917-1937	A-108673.1	UUACAGAUUUUACACAUACU CU	1915-1937

AD-53018.1	A-108406.1	AGUCAAAAUGAAGAGGUAA Ax	372-392	A-108407.1	UUUACCUCUUCAUUUUUGACU UG	370-392
AD-52956.1	A-108354.1	GGACAUGGUCUUAAGACU Ux	211-231	A-108355.1	AAAGUCUUUAAAGACAUUGCC CA	209-231
AD-53134.1	A-108660.1	GAGGCAAAUUUAAAAGGCAA Ux	1438-1458	A-108661.1	AUUGCCUUUUAAAUUUGCCUC AG	1436-1458
AD-52968.1	A-108358.1	GUCUUAAAAGACUUUGUCCAU Ax	218-238	A-108359.1	UAUGGACAAAGUCUUUAAAGAC CA	216-238
AD-53122.1	A-108656.1	CUGAGGCAAAUUUAAAAGGC Ax	1436-1456	A-108657.1	UGCCUUUUAAAUUUGCCUCAG UU	1434-1456
AD-53100.1	A-108586.1	GCAAUCCCGGAAAACAAAGA Ux	1165-1185	A-108587.1	AUCUUUGUUUCCGGGAUUGC AU	1163-1185
AD-53128.1	A-108658.1	UGAGGCAAAUUUAAAAGGCA Ax	1437-1457	A-108659.1	UUGCCUUUUAAAUUUGCCUCA GU	1435-1457
AD-53043.1	A-108430.1	UCUACUUAACAAAAAGUGA Ax	447-467	A-108431.1	UUCACUUUUUGUUGAAGUAGA AU	445-467
AD-53135.1	A-108676.1	UAUGUGUAAAAUCUGUAAU Ax	1919-1939	A-108677.1	UAUUACAGAUUUUACACAUAC CU	1917-1939
AD-53094.1	A-108584.1	AAUGCAAUCCCGGAAAACAA Ax	1162-1182	A-108585.1	UUUGUUUCCGGGAUUGCAUU GG	1160-1182
AD-53019.1	A-108422.1	CUUGAAAGCCUCCUAGAAGA Ax	421-441	A-108423.1	UUCUUCUAGGAGGCUUCAAG UU	419-441
AD-53129.1	A-108674.1	GUAUGUGUAAAAUCUGUAA Ux	1918-1938	A-108675.1	AUUACAGAUUUUACACAUAC UC	1916-1938
AD-53150.1	A-108666.1	CAGAGUAUGUGUAAAAUCU Ux	1914-1934	A-108667.1	AAGAUAUUUACACAUACUCUG UG	1912-1934_G2 1U
AD-53117.1	A-108670.1	GAGUAUGUGUAAAAUCUGU Ax	1916-1936	A-108671.1	UACAGAUUUUACACAUACUC UG	1914-1936
AD-52985.1	A-108348.1	UCAGUUGGACAUUGUCUUA Ax	204-224	A-108349.1	UUAAGACCAUGUCCCAACUGA AG	202-224
AD-52962.1	A-108356.1	GGUCUUAAGACUUUGUCCA Ux	217-237	A-108357.1	AUGGACAAAGUCUUUAAAGACC AU	215-237
AD-52974.1	A-108360.1	UCUUAAGACUUUGUCCAUA Ax	219-239	A-108361.1	UUAUGGACAAAGUCUUUAAAGA CC	217-239
AD-52979.1	A-108346.1	UUCAGUUGGACAUUGUCUU Ax	203-223	A-108347.1	UAAGACCAUGUCCCAACUGAA GG	201-223

[0533] 기호 “x” 는 서열이 GalNAc 콘주게이트를 포함한다는 것을 나타낸다.

표 8

[0535] ANGPTL3 GalNAc-콘주게이트된 dsRNA의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열들

듀플렉스 ID	센스 올리고 명	센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 634-818)	안티센스 올리고명	안티센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 819-1003)
AD-53063.1	A-108558.1	AfaAfgAfcAfaCfAfAfaCfaUfuAfuAfuUfL 96	A-108559.1	aAfuAfuAfaUfgUfuugUfuGfuCfuUfu sCfsc
AD-52965.1	A-108310.1	AfcAfaUfuAfaGfCfUfcCfuUfcUfuUfuUfL 96	A-108311.1	aAfaAfaGfaAfgGfagcUfuAfaUfuGfu sGfsa
AD-53030.1	A-108410.1	UfgUfcAfcUfuGfAfAfcUfcAfaCfuCfaAfL 96	A-108411.1	uUfgAfgUfuGfaGfuucAfaGfuGfaCfa sUfsa
AD-52953.1	A-108306.1	UfcAfcAfaUfuAfAfGfCfuCfuUfcUfuUfL 96	A-108307.1	aAfaGfaAfgGfaGfcuuAfaUfuGfuGfa sAfsc
AD-53001.1	A-108416.1	CfuUfgAfaCfuCfAfAfcUfcAfaAfaCfuUfL 96	A-108417.1	aAfgUfuUfuGfaGfuugAfgUfuCfaAfg sUfsg
AD-53080.1	A-108548.1	CfuCfcAfuAfgUfGfAfaGfcAfaUfcUfaAfL 96	A-108549.1	uUfaGfaUfuGfcUfucaCfuAfuGfgAfg sUfsa
AD-52971.1	A-108312.1	CfaAfuUfaAfgCfUfCfcUfuCfuUfuUfuAfL 96	A-108313.1	uAfaAfaAfgAfaGfgagCfuUfaAfuUfg sUfsg

AD-53071. 1	A-108498.1	AfcCfcAfgCfaAfCfUfcUfcAfaGfuUfuUfL 96	A-108499.1	aAfaAfcUfuGfaGfaguUfgCfuGfgGfu sCfsu
AD-53024. 1	A-108408.1	GfaAfuAfuGfuCfAfCfuUfgAfaCfuCfaAfL 96	A-108409.1	uUfgAfgUfuCfaAfgugAfcAfuAfuUfc sUfsu
AD-52977. 1	A-108314.1	AfaUfuAfaGfcUfCfCfuUfcUfuUfaUfL 96	A-108315.1	aUfaAfaAfaGfaAfggaGfcUfuAfaUfu sGfsu
AD-53064. 1	A-108574.1	CfaUfuAfuAfuUfGfAfaUfaUfuCfuUfuUfL 96	A-108575.1	aAfaAfgAfaUfaUfucaAfuAfuAfaUfg sUfsu
AD-53033. 1	A-108458.1	AfcUfaAfcUfaAfCfUfuAfaUfuCfaAfaAfL 96	A-108459.1	uUfuUfgAfaUfuAfaUfuUfaGfuUfaGfu sUfsg
AD-52954. 1	A-108322.1	UfuAfuUfgUfuCfCfUfcUfaGfuUfaUfuUfL 96	A-108323.1	aAfaUfaAfcUfaGfaggAfaCfaAfuAfa sAfsa
AD-53098. 1	A-108554.1	CfaUfaGfuGfaAfGfCfaAfuCfuAfaUfuAfL 96	A-108555.1	uAfaUfuAfgAfuUfgcuUfcAfcUfaUfg sGfsa
AD-53092. 1	A-108552.1	CfcAfuAfgUfgAfAfGfcAfaUfcUfaAfuUfL 96	A-108553.1	aAfuUfaGfaUfuGfcuuCfaCfuAfuGfg sAfsu
AD-53073. 1	A-108530.1	GfaUfcAfcAfaAfAfCfuUfcAfaUfgAfaAfL 96	A-108531.1	uUfuCfaUfuGfaAfguuUfuGfuGfaUfc sCfsa
AD-53132. 1	A-108628.1	AfuGfgAfaGfgUfUfaUfcUfcUfaUfaAfL 96	A-108629.1	uUfaUfaGfaGfuAfuuaCfcUfuCfcAfu sUfsu
AD-53086. 1	A-108550.1	UfcCfaUfaGfuGfAfAfGfCfaAfuCfuAfaUfL 96	A-108551.1	aUfuAfgAfuUfgCfuucAfcUfaUfgGfa sGfsu
AD-52961. 1	A-108340.1	CfuAfuGfuUfaGfAfCfGfuGfuAfaAfaAfL 96	A-108341.1	uUfuUfuAfcAfuCfugUfaAfcAfuAfg sCfsa
AD-52983. 1	A-108316.1	AfuUfaAfgCfuCfCfuUfuCfuUfuUfuUfL 96	A-108317.1	aAfuAfaAfaAfgAfaggAfgCfuUfaAfu sUfsg
AD-53027. 1	A-108456.1	AfaCfuAfaCfuAfAfCfuUfaAfuUfcAfaAfL 96	A-108457.1	uUfuGfaAfuUfaAfguuAfgUfuAfgUfu sGfsc
AD-52986. 1	A-108364.1	GfgCfcAfaAfuUfAfAfGfaCfaUfaUfuUfL 96	A-108365.1	aAfaUfaUfgUfcAfuaaAfuUfuGfgCfc sCfsu
AD-52989. 1	A-108318.1	UfuUfuAfuUfgUfUfCfCfuUfaGfuUfaUfL 96	A-108319.1	aUfaAfcUfaGfaGfgaaCfaAfuAfaAfa sAfsu
AD-52981. 1	A-108378.1	AfcAfuAfuUfuGfAfUfcAfgUfcUfuUfuUfL 96	A-108379.1	aAfaAfaGfaCfuGfaucAfaAfuAfuGfu sUfsg
AD-53077. 1	A-108500.1	CfcCfaGfcAfaCfUfCfuCfaAfgUfuUfuUfL 96	A-108501.1	aAfaAfaCfuUfgAfgagUfuGfcUfgGfg sUfsc
AD-53095. 1	A-108506.1	CfaGfgUfaGfuCfCfAfuGfgAfcAfuUfaAfL 96	A-108507.1	uUfaAfuGfuCfcAfuggAfcUfaCfcUfg sAfsu
AD-52970. 1	A-108390.1	AfcUfgAfgAfaGfAfAfCfuUfaCfaUfaUfaAfL 96	A-108391.1	uUfaUfaUfgUfaGfuucUfuCfuCfaGfu sUfsc
AD-53015. 1	A-108452.1	GfaGfcAfaCfuAfAfCfuAfaCfuUfaAfuUfL 96	A-108453.1	aAfuUfaAfgUfuAfguuAfgUfuGfcUfc sUfsu
AD-53147. 1	A-108618.1	AfaCfaAfcCfuAfAfAfuGfgUfaAfaUfaUfL 96	A-108619.1	aUfaUfuUfaCfcAfuuuAfgGfuUfgUfu sUfsu
AD-53103. 1	A-108540.1	CfcUfaGfaGfaAfGfAfuAfuAfcUfcCfaUfL 96	A-108541.1	aUfgGfaGfuAfuAfuUfcUfcUfaGfg sCfsc
AD-52969. 1	A-108374.1	CfaAfcAfuAfuUfUfgAfuUfcAfgUfcUfuUfL 96	A-108375.1	aAfaGfaCfuGfaUfcaaAfuAfuGfuUfg sAfsu
AD-53075. 1	A-108562.1	AfcAfaCfaAfaCfAfUfuAfuAfuUfgAfaUfL 96	A-108563.1	aUfuCfaAfuAfuAfaugUfuUfgUfuGfu sCfsu
AD-52994. 1	A-108398.1	AfcAfuAfuAfaAfCfUfaCfaAfgUfcAfaAfL 96	A-108399.1	uUfuGfaCfuUfgUfaguUfuAfuAfuGfu sAfsu
AD-52960. 1	A-108324.1	CfuAfgUfuAfuUfUfCfCfuCfaGfaAfuUfL 96	A-108325.1	aAfuUfcUfgGfaGfgaaAfuAfaCfuAfg sAfsu
AD-53003. 1	A-108448.1	AfaGfaGfcAfaCfUfAfaCfuAfaCfuUfaAfL 96	A-108449.1	uUfaAfgUfuAfgUfuagUfuGfcUfcUfu sCfsu
AD-52995. 1	A-108320.1	UfuUfaUfuGfuUfCfCfuCfuAfgUfuAfuUfL 96	A-108321.1	aAfuAfaCfuAfgAfggaAfcAfaUfaAfa sAfsa
AD-53037. 1	A-108428.1	CfuCfcUfaGfaAfgGfAfaAfaAfuCfuAfL 96	A-108429.1	uAfgAfaUfuUfuUfucUfcUfaGfgAfg sGfsc
AD-53087. 1	A-108566.1	AfaCfaAfaCfaUfUfAfuAfuUfgAfaUfaUfL 96	A-108567.1	aUfaUfuCfaAfuAfuuaUfgUfuUfgUfu sGfsu
AD-53076. 1	A-108578.1	GfgAfaAfuCfaCfGfAfaAfcCfaAfcUfaUfL 96	A-108579.1	aUfaGfuUfgGfuUfucUfgAfuUfuCfc sCfsa

AD-52975. 1	A-108376.1	AfaCfaUfaUfuUfGfAfuCfaGfuCfuUfuUfL 96	A-108377.1	aAfaAfgAfcUfgAfucaAfaUfaUfgUfu sGf sa
AD-53138. 1	A-108630.1	UfgGfaAfgGfuUfAfUfaCfuCfuAfuAfaAfL 96	A-108631.1	uUfuAfuAfgAfgUfaaAfcCfuUfcCfa sUf su
AD-53091. 1	A-108536.1	GfgAfgAfaCfuAfCfAfaAfuAfuGfgUfuUfL 96	A-108537.1	aAfaCfcAfuAfuUfuguAfgUfuCfuCfc sCf sa
AD-53124. 1	A-108594.1	GfaAfaAfcAfaAfGfAfuUfuGfgUfgUfuUfL 96	A-108595.1	aAfaCfaCfcAfaAfucuUfuGfuUfuUfc sCf sg
AD-53125. 1	A-108610.1	AfgUfgUfgGfaGfAfAfaAfcAfaCfcUfaAfL 96	A-108611.1	uUfaGfgUfuGfuUfuucUfcCfaCfaCfu sCf sa
AD-53036. 1	A-108412.1	GfuCfaCfuUfgAfAfCfuCfaAfcUfcAfaAfL 96	A-108413.1	uUfuGfaGfuUfgAfguuCfaAfgUfgAfc sAf su
AD-53061. 1	A-108526.1	GfaUfgGfaUfcAfCfAfaAfaCfuUfcAfaUfL 96	A-108527.1	aUfuGfaAfgUfuUfuguGfaUfcCfaUfc sUf sa
AD-53093. 1	A-108568.1	AfcAfaAfcAfuUfAfUfaUfuGfaAfuAfuUfL 96	A-108569.1	aAfuAfuUfcAfaUfaaAfuGfuUfuGfu sUf sg
AD-53137. 1	A-108614.1	UfgUfgGfaGfaAfAfAfcAfaCfcUfaAfaUfL 96	A-108615.1	aUfuUfaGfgUfuGfuuuUfcUfcCfaCfa sCf su
AD-52999. 1	A-108384.1	AfuCfaGfuCfuUfUfUfuAfuGfaUfcUfaUfL 96	A-108385.1	aUfaGfaUfcAfuAfaaaAfgAfcUfgAfu sCf sa
AD-53069. 1	A-108560.1	GfaCfaAfcAfaAfCfAfuUfaUfaUfuGfaAfL 96	A-108561.1	uUfcAfaUfaUfaAfuguUfuGfuUfgUfc sUf su
AD-53034. 1	A-108474.1	CfaAfcAfgCfaUfAfGfuCfaAfaUfaAfaAfL 96	A-108475.1	uUfuUfaUfuUfgAfcuaUfgCfuGfuUfg sGf su
AD-52976. 1	A-108392.1	CfuGfaGfaAfgAfAfCfuAfcAfuAfuAfaAfL 96	A-108393.1	uUfuAfuAfuGfuAfguuCfuUfcUfcAfg sUf su
AD-52996. 1	A-108336.1	UfgCfuAfuGfuUfAfGfaCfgAfuGfuAfaAfL 96	A-108337.1	uUfuAfcAfuCfgUfcuaAfcAfuAfgCfa sAf sa
AD-53029. 1	A-108488.1	AfaCfcCfaCfaGfAfAfaUfuUfcUfcUfaUfL 96	A-108489.1	aUfaGfaGfaAfaUfuucUfgUfgGfgUfu sCf su
AD-53020. 1	A-108438.1	CfuUfcAfaCfaAfAfAfaGfuGfaAfaUfaUfL 96	A-108439.1	aUfaUfuUfcAfcUfuuuUfgUfuGfaAfg sUf sa
AD-53042. 1	A-108414.1	UfcAfcUfuGfaAfCfUfcAfaCfuCfaAfaAfL 96	A-108415.1	uUfuUfgAfgUfuGfaguUfcAfaGfuGfa sCf sa
AD-53011. 1	A-108482.1	CfaUfaGfuCfaAfAfUfaAfaAfgAfaAfuAfL 96	A-108483.1	uAfuUfuCfuUfuUfaauUfgAfcUfaUfg sCf su
AD-52957. 1	A-108370.1	CfaAfaAfaCfuCfAfAfcAfuAfuUfuGfaUfL 96	A-108371.1	aUfcAfaAfuAfuGfuugAfgUfuUfuUfg sAf sa
AD-53008. 1	A-108434.1	UfaCfuUfcAfaCfAfAfaAfaGfuGfaAfaUfL 96	A-108435.1	aUfuUfcAfcUfuUfuugUfuGfaAfgUfa sGf sa
AD-53065. 1	A-108496.1	GfaCfcCfaGfcAfAfCfuCfuCfaAfgUfuUfL 96	A-108497.1	aAfaCfuUfgAfgAfguuGfcUfgGfgUfc sUf sg
AD-53115. 1	A-108638.1	UfuGfaAfuGfaAfCfUfgAfgGfcAfaAfuUfL 96	A-108639.1	aAfuUfuGfcCfuCfaguUfcAfuUfcAfa sAf sg
AD-53012. 1	A-108404.1	UfaUfaAfaCfuAfCfAfaGfuCfaAfaAfaUfL 96	A-108405.1	aUfuUfuUfgAfcUfuguAfgUfuUfaUfa sUf sg
AD-53004. 1	A-108464.1	AfaAfcAfaGfaUfAfAfuAfgCfaUfcAfaAfL 96	A-108465.1	uUfuGfaUfgCfuAfuaaUfcUfuGfuUfu sUf su
AD-53021. 1	A-108454.1	CfaAfcUfaAfcUfAfAfuUfuAfaUfuCfaAfL 96	A-108455.1	uUfgAfaUfaAfaGfuuaGfuUfaGfuUfg sCf su
AD-52955. 1	A-108338.1	GfcUfaUfgUfuAfGfAfcGfaUfgUfaAfaAfL 96	A-108339.1	uUfuUfaCfaUfcGfucuAfaCfaUfaGfc sAf sa
AD-53119. 1	A-108608.1	AfcUfuGfgGfaUfCfAfcAfaAfgCfaAfaAfL 96	A-108609.1	uUfuUfgCfuUfuGfugaUfcCfcAfaGfu sAf sg
AD-52990. 1	A-108334.1	UfuGfcUfaUfgUfUfAfgAfcGfaUfgUfaAfL 96	A-108335.1	uUfaCfaUfcGfuCfuuaaCfaUfaGfcAfa sAf su
AD-52964. 1	A-108388.1	AfaCfuGfaGfaAfGfAfaCfuAfcAfuAfuAfL 96	A-108389.1	uAfuAfuGfuAfgUfucuUfcUfcAfgUfu sCf sc
AD-52973. 1	A-108344.1	GfaUfgUfaAfaAfAfUfuUfuAfgCfcAfaUfL 96	A-108345.1	aUfuGfgCfuAfaAfaauUfuUfaCfaUfc sGf su
AD-53074. 1	A-108546.1	AfcUfcCfaUfaGfUfGfaAfgCfaAfuCfuAfL 96	A-108547.1	uAfgAfuUfgCfuUfcacUfaUfgGfaGfu sAf su
AD-53026. 1	A-108440.1	UfuCfaAfcAfaAfAfAfgUfgAfaAfuAfuUfL 96	A-108441.1	aAfuAfuUfuCfaCfuuuUfuGfuUfgAfa sGf su

AD-53062. 1	A-108542.1	CfuAfgAfgAfaGfAfUfaUfaCfuCfcAfuAfL 96	A-108543.1	uAfuGfgAfgUfaUfaucUfuCfuCfuAfg sGfsc
AD-53114. 1	A-108622.1	CfaAfcCfuAfaAfUfGfgUfaAfaUfaUfaAfL 96	A-108623.1	uUfaUfaUfuUfaCfcacUfuAfgGfuUfg sUfsu
AD-53082. 1	A-108580.1	GfaAfaUfcAfcGfAfAfaCfcAfaCfuAfuAfL 96	A-108581.1	uAfuAfgUfuGfgUfuucGfuGfaUfuUfc sCfsc
AD-53035. 1	A-108490.1	CfcAfcAfgAfaAfUfUfuCfuCfuAfuCfuUfL 96	A-108491.1	aAfgAfuAfgAfgAfaauUfuCfuGfuGfg sGfsu
AD-52978. 1	A-108330.1	AfaAfuCfaAfgAfUfUfuGfcUfaUfgUfuAfL 96	A-108331.1	uAfaCfaUfaGfcAfaauCfuUfgAfuUfu sUfsg
AD-53084. 1	A-108518.1	AfcAfuUfaAfuUfCfAfaCfaUfcGfaAfuAfL 96	A-108519.1	uAfuUfcGfaUfgUfugaAfuUfaAfuGfu sCfsc
AD-52972. 1	A-108328.1	CfcAfgAfgCfcAfAfAfaUfcAfaGfaUfuUfL 96	A-108329.1	aAfaUfcUfuGfaUfuuuGfgCfuCfuGfg sAfsu
AD-53002. 1	A-108432.1	CfuAfcUfuCfaAfCfAfaAfaAfgUfgAfaAfL 96	A-108433.1	uUfuCfaCfuUfuUfgUfgAfaGfuAfg sAfsa
AD-53078. 1	A-108516.1	GfaCfaUfuAfaUfUfCfaAfcAfuCfgAfaUfL 96	A-108517.1	aUfuCfgAfuGfuUfgaaUfuAfaUfgUfc sCfsa
AD-53072. 1	A-108514.1	GfgAfcAfuUfaAfUfUfcAfaCfaUfcGfaAfL 96	A-108515.1	uUfcGfaUfgUfuGfaauUfaAfuGfuCfc sAfsu
AD-53005. 1	A-108480.1	GfcAfuAfgUfcAfAfAfaAfaAfaGfaAfaUfL 96	A-108481.1	aUfuUfcUfuUfuAfuuuGfaCfuAfuGfc sUfsg
AD-53083. 1	A-108502.1	CfuCfuCfaAfgUfUfUfuUfcAfuGfuCfuAfL 96	A-108503.1	uAfgAfcAfuGfaAfaaaCfuUfgAfgAfg sUfsu
AD-53102. 1	A-108524.1	AfuCfgAfaUfaGfAfUfgGfaUfcAfcAfaAfL 96	A-108525.1	uUfuGfuGfaUfcCfaucUfaUfuCfgAfu sGfsu
AD-53105. 1	A-108572.1	AfcAfuUfaUfaUfUfGfaAfuAfuUfcUfuUfL 96	A-108573.1	aAfaGfaAfuAfuUfcaaUfaUfaAfuGfu sUfsu
AD-53090. 1	A-108520.1	UfuAfaUfuCfaAfCfAfuCfgAfaUfaGfaUfL 96	A-108521.1	aUfcUfaUfuCfgAfuguUfgAfaUfuAfa sUfsg
AD-53010. 1	A-108466.1	GfaUfaAfuAfgCfAfUfcAfaAfgAfcCfuUfL 96	A-108467.1	aAfgGfuCfuUfuGfaugCfuAfuUfaUfc sUfsu
AD-52998. 1	A-108368.1	UfgAfcAfuAfuUfUfCfaAfaAfaCfuCfaAfL 96	A-108369.1	uUfgAfgUfuUfuUfgaaAfuAfuGfuCfa sUfsu
AD-52992. 1	A-108366.1	AfaAfuUfaAfuGfAfCfaUfaUfuUfcAfaAfL 96	A-108367.1	uUfuGfaAfaUfaUfgucAfuUfaAfuUfu sGfsg
AD-53068. 1	A-108544.1	GfaAfgAfuAfuAfCfUfcCfaUfaGfuGfaAfL 96	A-108545.1	uUfcAfcUfaUfgGfaguAfuAfuCfuUfc sUfsc
AD-53032. 1	A-108442.1	AfaUfaUfuUfaGfAfAfgAfgCfaAfcUfaAfL 96	A-108443.1	uUfaGfuUfgCfuCfuucUfaAfaUfaUfu sUfsc
AD-52967. 1	A-108342.1	CfgAfuGfuAfaAfAfAfuUfuUfaGfcCfaAfL 96	A-108343.1	uUfgGfcUfaAfaAfuuuUfuAfcAfuCfg sUfsc
AD-53096. 1	A-108522.1	UfuCfaAfcAfuCfGfAfaUfaGfaUfgGfaUfL 96	A-108523.1	aUfcCfaUfcUfaUfucgAfuGfuUfgAfa sUfsu
AD-53131. 1	A-108612.1	GfuGfuGfgAfgAfAfAfaCfaAfcCfuAfaAfL 96	A-108613.1	uUfuAfgGfuUfgUfuuuCfuCfcAfcAfc sUfsc
AD-52963. 1	A-108372.1	UfcAfaCfaUfaUfUfGfaAfuCfaGfuCfuUfL 96	A-108373.1	aAfgAfcUfgAfuCfaaaUfaUfgUfuGfa sGfsu
AD-53089. 1	A-108504.1	UfcAfgGfuAfgUfCfCfaUfgGfaCfaUfuAfL 96	A-108505.1	uAfaUfgUfcCfaUfggaCfuAfcCfuGfa sUfsa
AD-53044. 1	A-108446.1	UfuUfaGfaAfgAfGfCfaAfcUfaAfcUfaAfL 96	A-108447.1	uUfaGfuUfaGfuUfgcuCfuUfcUfaAfa sUfsa
AD-52988. 1	A-108396.1	UfaCfaUfaUfaAfAfCfuAfcAfaGfuCfaAfL 96	A-108397.1	uUfgAfcUfuGfuAfguuUfaUfaUfgUfa sGfsu
AD-53067. 1	A-108528.1	GfgAfuCfaCfaAfAfAfcUfuCfaAfuGfaAfL 96	A-108529.1	uUfcAfuUfgAfaGfuuuUfgUfgAfuCfc sAfsu
AD-53009. 1	A-108450.1	AfgAfgCfaAfcUfAfAfcUfaAfcUfuAfaUfL 96	A-108451.1	aUfuAfaGfuUfaGfuuaGfuUfgCfuCfu sUfsc
AD-53022. 1	A-108470.1	AfcCfaAfcAfgCfAfUfaGfuCfaAfaUfaAfL 96	A-108471.1	uUfaUfuUfgAfcUfaugCfuGfuUfgGfu sUfsu
AD-53016. 1	A-108468.1	AfaCfcAfaCfaGfCfAfuAfgUfcAfaAfuAfL 96	A-108469.1	uAfuUfuGfaCfuAfuugCfuUfgUfgGfu sUfsa
AD-53007. 1	A-108418.1	GfaAfcUfcAfaCfUfCfaAfaAfcUfuGfaAfL 96	A-108419.1	uUfcAfaGfuUfuUfgagUfuGfaGfuUfc sAfsa

AD-53148. 1	A-108634.1	UfaCfuCfuAfuAfAfAfaUfcAfaCfcAfaAfL 96	A-108635.1	uUfuGfgUfuGfaUfuuuAfuAfgAfgUfa sUfsa
AD-53040. 1	A-108476.1	CfaGfcAfuAfgUfCfAfaAfuAfaAfaGfaAfL 96	A-108477.1	uUfcUfuUfuAfuUfugaCfuAfuGfcUfg sUfsu
AD-53041. 1	A-108492.1	GfaAfaUfaAfgAfAfAfuGfuAfaAfaCfaUfL 96	A-108493.1	aUfgUfuUfuAfcAfuuuAfuUfaUfuUfc sAfssu
AD-53039. 1	A-108460.1	CfuAfaCfuAfaCfUfUfaAfuUfcAfaAfaUfL 96	A-108461.1	aUfuUfuGfaAfuUfaagUfuAfgUfuAfg sUfsu
AD-53139. 1	A-108646.1	AfuGfaAfcUfgAfGfGfcAfaAfuUfuAfaAfL 96	A-108647.1	uUfuAfaAfuUfuGfccuAfaGfuUfcAfu sUfsc
AD-53144. 1	A-108648.1	UfgAfaCfuGfaGfGfCfaAfaUfuUfaAfaAfL 96	A-108649.1	uUfuUfaAfaUfuUfgccUfcAfgUfuCfa sUfsu
AD-53142. 1	A-108616.1	AfaAfcAfaCfcUfAfAfaUfgGfuAfaAfuAfL 96	A-108617.1	uAfuUfuAfcCfaUfuuaGfgUfuGfuUfu sUfsc
AD-53108. 1	A-108620.1	AfcAfaCfcUfaAfAfUfgGfuAfaAfuAfuAfL 96	A-108621.1	uAfuAfuUfuAfcCfaauUfaGfgUfuGfu sUfsu
AD-53079. 1	A-108532.1	AfaCfgUfgGfgAfGfAfaCfuAfcAfaAfuAfL 96	A-108533.1	uAfuUfuGfuAfgUfucuCfcCfaCfgUfu sUfsc
AD-53133. 1	A-108644.1	AfaUfgAfaCfuGfAfGfgCfaAfaUfuUfaAfL 96	A-108645.1	uUfaAfaUfuUfgCfcucAfgUfuCfaUfu sCfssu
AD-53104. 1	A-108556.1	GfuUfgGfaAfgAfCfUfgGfaAfaGfaCfaAfL 96	A-108557.1	uUfgUfcUfuUfcCfaguCfuUfcCfaAfc sUfsc
AD-53088. 1	A-108582.1	UfgGfcAfaUfgUfCfCfcCfaAfuGfcAfaUfL 96	A-108583.1	aUfuGfcAfuUfgGfggaCfaUfuGfcCfa sGfssu
AD-53101. 1	A-108508.1	GfgUfaGfuCfcAfUfGfgAfcAfuUfaAfuUfL 96	A-108509.1	aAfuUfaAfuGfuCfcuGfgAfcUfaCfc sUfsg
AD-53000. 1	A-108400.1	CfaUfaUfaAfaCfUfAfcAfaGfuCfaAfaAfL 96	A-108401.1	uUfuUfgAfcUfuGfuagUfuUfaUfaUfg sUfsa
AD-53112. 1	A-108590.1	AfaUfcCfcGfgAfAfAfaCfaAfaGfaUfuUfL 96	A-108591.1	aAfaUfcUfuUfgUfuuuCfcGfgGfaUfu sGfsc
AD-53107. 1	A-108604.1	CfuAfcUfuGfgGfAfUfcAfcAfaAfgCfaAfL 96	A-108605.1	uUfgCfuUfuGfuGfaucCfcAfaGfuAfg sAfssa
AD-53121. 1	A-108640.1	UfgAfaUfgAfaCfUfGfaGfgCfaAfaUfuUfL 96	A-108641.1	aAfaUfuUfgCfcUfcagUfuCfaUfuCfa sAfssa
AD-53046. 1	A-108478.1	AfgCfaUfaGfuCfAfAfaUfaAfaAfgAfaAfL 96	A-108479.1	uUfuCfuUfuUfaUfuugAfcUfaUfgCfu sGfssu
AD-53038. 1	A-108444.1	AfuUfuAfgAfaGfAfGfcAfaCfuAfaCfuAfL 96	A-108445.1	uAfgUfuAfgUfuGfcucUfuCfuAfaAfu sAfssu
AD-53140. 1	A-108662.1	AfgGfcAfaAfuUfUfAfaAfaGfgCfaAfuAfL 96	A-108663.1	uAfuUfgCfcUfuUfuuaAfuUfuGfcCfu sCfssa
AD-52987. 1	A-108380.1	CfaUfaUfuUfgAfUfCfaGfuCfuUfuUfuAfL 96	A-108381.1	uAfaAfaAfgAfcUfgauCfaAfaUfaUfg sUfsu
AD-53130. 1	A-108596.1	AfaAfaCfaAfaGfAfUfuUfgGfuGfuUfuUfL 96	A-108597.1	aAfaAfcAfcCfaAfaucUfuUfgUfuUfu sCfsc
AD-53106. 1	A-108588.1	CfaAfuCfcCfGfAfAfaAfcAfaAfgAfuUfL 96	A-108589.1	aAfuCfuUfuGfuUfuucCfGfgAfuUfg sCfssa
AD-53081. 1	A-108564.1	CfaAfcAfaAfcAfUfUfaUfuGfaAfuAfL 96	A-108565.1	uAfuUfcAfaUfaUfaauGfuUfuGfuUfg sUfsc
AD-53118. 1	A-108592.1	GfgAfaAfaCfaAfAfGfaUfuUfgGfuGfuUfL 96	A-108593.1	aAfcAfcCfaAfaUfcuuUfgUfuUfuCfc sGfsg
AD-53136. 1	A-108598.1	AfcAfaAfgAfuUfUfGfgUfgUfuUfuCfuAfL 96	A-108599.1	uAfgAfaAfaCfaCfaaAfuCfuUfuGfu sUfsu
AD-53127. 1	A-108642.1	GfaAfuGfaAfcUfGfAfgGfcAfaAfuUfuAfL 96	A-108643.1	uAfaAfuUfuGfcCfucaGfuUfcAfuUfc sAfssa
AD-53066. 1	A-108512.1	CfcAfuGfgAfcAfUfUfaAfuUfcAfaCfaUfL 96	A-108513.1	aUfgUfuGfaAfuUfaauGfuCfcAfuGfg sAfsc
AD-53013. 1	A-108420.1	AfaCfuCfaAfcUfCfAfaAfaCfuUfgAfaAfL 96	A-108421.1	uUfuCfaAfgUfuUfugaGfuUfgAfgUfu sCfssa
AD-52991. 1	A-108350.1	CfaGfuUfgGfgAfcAfAfuGfgUfcUfuAfaAfL 96	A-108351.1	uUfuAfaGfaCfcAfuguCfcCfaAfcUfg sAfssa
AD-53099. 1	A-108570.1	AfaCfaUfuAfuAfUfUfgAfaUfaUfuCfuUfL 96	A-108571.1	aAfgAfaUfaUfuCfaauAfuAfaUfgUfu sUfsg
AD-52958. 1	A-108386.1	AfcCfaGfuGfaAfAfUfcAfaAfgAfaGfaAfL 96	A-108387.1	uUfcUfuCfuUfuGfaauUfcAfcUfgGfu sUfsu

AD-53097. 1	A-108538.1	GfuUfgGfgCfcUfAfGfaGfaAfgAfuAfuAfL 96	A-108539.1	uAfuAfuCfuUfcUfcuaGfgCfcCfaAfc sCf sa
AD-52966. 1	A-108326.1	CfuCfcAfgAfgCfCfAfaAfaUfcAfaGfaUfL 96	A-108327.1	aUfcUfuGfaUfuUfuggCfuCfuGfgAfg sAfsu
AD-53145. 1	A-108664.1	GfgCfaAfaUfuUfAfAfaAfgGfcAfaUfaAfL 96	A-108665.1	uUfaUfuGfcCfuUfuuaAfaUfuUfgCfc sUfsc
AD-53113. 1	A-108606.1	UfaCfuUfgGfgAfUfCfaCfaAfaGfcAfaAfL 96	A-108607.1	uUfuGfcUfuUfgUfgauCfcCfaAfgUfa sGf sa
AD-52993. 1	A-108382.1	GfaUfcAfgUfcUfUfUfuUfaUfgAfuCfuAfL 96	A-108383.1	uAfgAfuCfaUfaAfaaaGfaCfuGfaUfc sAfsa
AD-53031. 1	A-108426.1	GfaAfaGfcCfuCfCfUfaGfaAfgAfaAfaAfL 96	A-108427.1	uUfuUfuCfuUfcUfaggAfgGfcUfuUfc sAfsa
AD-53017. 1	A-108484.1	AfgUfcAfaAfuAfAfAfaGfaAfaUfaGfaAfL 96	A-108485.1	uUfcUfaUfuUfcUfuuuAfuUfuGfaCfu sAfsu
AD-53143. 1	A-108632.1	AfuAfcUfcUfaUfAfAfaAfuCfaAfcCfaAfL 96	A-108633.1	uUfgGfuUfgAfuUfuuaUfaGfaGfuAfu sAfsa
AD-53149. 1	A-108650.1	GfaAfcUfgAfgGfCfAfaAfuUfuAfaAfaAfL 96	A-108651.1	uUfuUfuAfaAfuUfugcCfuCfaGfuUfc sAfsu
AD-53059. 1	A-108494.1	AfgAfcCfcAfgCfAfAfcUfcUfcAfaGfuUfL 96	A-108495.1	aAfcUfuGfaGfaGfuugCfuGfgGfuCfu sGf sa
AD-53006. 1	A-108402.1	AfuAfuAfaAfcUfAfCfaAfgUfcAfaAfaAfL 96	A-108403.1	uUfuUfuGfaCfuUfguaGfuUfuAfuAfu sGf su
AD-53025. 1	A-108424.1	UfgAfaAfgCfcUfCfCfuAfgAfaGfaAfaAfL 96	A-108425.1	uUfuUfcUfuCfuAfggaGfgCfuUfuCfa sAfs g
AD-53085. 1	A-108534.1	GfgGfaGfaAfcUfAfCfaAfaUfaUfgGfuUfL 96	A-108535.1	aAfcCfaUfaUfuUfguaGfuUfcUfcCfc sAfs c
AD-52984. 1	A-108332.1	AfgAfuUfuGfcUfAfUfgUfuAfgAfcGfaUfL 96	A-108333.1	aUfcGfuCfuAfaCfaaGfcAfaAfuCfu sUfsg
AD-53023. 1	A-108486.1	GfaAfcCfcAfcAfGfAfaAfuUfuCfuCfuAfL 96	A-108487.1	uAfgAfgAfaAfuUfucuGfuGfgGfuUfc sUfsu
AD-53014. 1	A-108436.1	AfcUfuCfaAfcAfAfAfaAfgUfgAfaAfuAfL 96	A-108437.1	uAfuUfuCfaCfuUfuuuGfuUfgAfaGfu sAfs g
AD-53060. 1	A-108510.1	AfgUfcCfaUfgGfAfCfaUfuAfaUfuCfaAfL 96	A-108511.1	uUfgAfaUfuAfaUfgucCfaUfgGfaCfu sAfs c
AD-53110. 1	A-108652.1	AfaCfuGfaGfgCfAfAfaUfuUfaAfaAfgAfL 96	A-108653.1	uCfuUfuUfaAfaUfuugCfcUfcAfgUfu sCf sa
AD-52980. 1	A-108362.1	GfgGfcCfaAfaUfUfAfaUfgAfcAfaAfuUfL 96	A-108363.1	aAfuAfuGfuCfaUfuuaUfuUfgGfcCfc sUfsu
AD-53109. 1	A-108636.1	AfuCfcAfuCfcAfAfCfaGfaUfuCfaGfaAfL 96	A-108637.1	uUfcUfgAfaUfcUfguuGfgAfuGfgAfu sCf sa
AD-53141. 1	A-108600.1	AfaGfaUfuUfgGfUfGfuUfuUfcUfaCfuUfL 96	A-108601.1	aAfgUfaGfaAfaAfcacCfaAfaUfcUfu sUfsg
AD-53126. 1	A-108626.1	GfuCfuCfaAfaAfUfGfgAfaGfgUfuAfuAfL 96	A-108627.1	uAfuAfaCfcUfuCfcuUfuUfgAfgAfc sUfsu
AD-53116. 1	A-108654.1	AfcUfgAfgGfcAfAfAfuUfuAfaAfaGfgAfL 96	A-108655.1	uCfcUfuUfuAfaAfuuuGfcCfuCfaGfu sUfsc
AD-52997. 1	A-108352.1	GfgGfaCfaUfgGfUfCfuUfaAfaGfaCfuUfL 96	A-108353.1	aAfgUfcUfuUfaAfgacCfaUfgUfcCfc sAfsa
AD-53120. 1	A-108624.1	AfuGfgUfaAfaUfAfAfaAfcAfaAfcCfaAfL 96	A-108625.1	uUfgGfuUfuGfuUfauaUfuUfaCfcAfu sUfsu
AD-53070. 1	A-108576.1	GfgGfaAfaUfcAfCfGfaAfaCfcAfaCfuAfL 96	A-108577.1	uAfgUfuGfgUfuUfcguGfaUfuUfcCfc sAfsa
AD-53028. 1	A-108472.1	CfcAfaCfaGfcAfUfAfgUfcAfaAfuAfaAfL 96	A-108473.1	uUfuAfuUfuGfaCfuauGfcUfgUfuGfg sUfsu
AD-53146. 1	A-108602.1	UfuUfuCfuAfcUfUfGfgGfaUfcAfcAfaAfL 96	A-108603.1	uUfuGfuGfaUfcCfcaaGfuAfgAfaAfa sCf sa
AD-52982. 1	A-108394.1	AfgAfaCfuAfcAfUfAfuAfaAfcUfaCfaAfL 96	A-108395.1	uUfgUfaGfuUfuAfuauGfuAfgUfuCfu sUfsc
AD-53111. 1	A-108668.1	AfgAfgUfaUfgUfgUfaAfaAfaUfcUfgUfL 96	A-108669.1	aCfaGfaUfuUfuUfacaCfaUfaCfuCfu sGf su
AD-53045. 1	A-108462.1	AfaAfaCfaAfgAfUfAfaUfaGfcAfuCfaAfL 96	A-108463.1	uUfgAfuGfcUfaUfuauCfuUfgUfuUfu sUfsc
AD-53123. 1	A-108672.1	AfgUfaUfgUfgUfAfAfaAfaUfcUfgUfaAfL 96	A-108673.1	uUfaCfaGfaUfuUfuuaCfaCfaUfaCfu sCf su

AD-53018. 1	A-108406.1	AfgUfcAfaAfaAfUfGfaAfgAfgGfuAfaAfL 96	A-108407.1	uUfuAfcCfuCfuUfcUfcUfuUfuGfaCfu sUfsg
AD-52956. 1	A-108354.1	GfgAfcAfuGfgUfCfUfuAfaAfgAfcUfuUfL 96	A-108355.1	aAfaGfuCfuUfuAfaAgaCfcAfuGfuCfc sCfSa
AD-53134. 1	A-108660.1	GfaGfgCfaAfaUfUfUfaAfaAfgGfcAfaUfL 96	A-108661.1	aUfuGfcCfuUfuUfaaaUfuUfgCfcUfc sAfsg
AD-52968. 1	A-108358.1	GfuCfuUfaAfaGfAfCfuUfuGfuCfcAfuAfL 96	A-108359.1	uAfuGfgAfcAfaAfgucUfuUfaAfgAfc sCfSa
AD-53122. 1	A-108656.1	CfuGfaGfgCfaAfAfUfuUfaAfaAfgGfcAfL 96	A-108657.1	uGfcCfuUfuUfaAfaauUfgCfcUfcAfg sUfsu
AD-53100. 1	A-108586.1	GfcAfaUfcCfcGfGfAfaAfaCfaAfaGfaUfL 96	A-108587.1	aUfcUfuUfgUfuUfuccGfgGfaUfuGfc sAfSu
AD-53128. 1	A-108658.1	UfgAfgGfcAfaAfUfUfuAfaAfaGfgCfaAfL 96	A-108659.1	uUfgCfcUfuUfuAfaauUfuGfcCfuCfa sGfsu
AD-53043. 1	A-108430.1	UfcUfaCfuUfcAfAfCfaAfaAfaGfuGfaAfL 96	A-108431.1	uUfcAfcUfuUfuUfguuGfaAfgUfaGfa sAfSu
AD-53135. 1	A-108676.1	UfaUfgUfgUfaAfAfAfaUfcUfgUfaAfuAfL 96	A-108677.1	uAfuUfaCfaGfaUfuuuUfaCfaCfaUfa sCfsu
AD-53094. 1	A-108584.1	AfaUfgCfaAfuCfCfGfgGfaAfaAfcAfaAfL 96	A-108585.1	uUfuGfuUfuUfcCfgggAfuUfgCfaUfu sGfsg
AD-53019. 1	A-108422.1	CfuUfgAfaAfgCfCfUfcCfuAfgAfaGfaAfL 96	A-108423.1	uUfcUfuCfuAfgGfaggCfuUfuCfaAfg sUfsu
AD-53129. 1	A-108674.1	GfuAfuGfuGfuAfAfAfaAfuCfuGfuAfaUfL 96	A-108675.1	aUfuAfcAfgAfuUfuuuAfcAfcAfuAfc sUfsc
AD-53150. 1	A-108666.1	CfaGfaGfuAfuGfUfGfuAfaAfaAfuCfuUfL 96	A-108667.1	aAfgAfuUfuUfuAfcacAfuAfcUfcUfg sUfsg
AD-53117. 1	A-108670.1	GfaGfuAfuGfuGfUfAfaAfaAfuCfuGfuAfL 96	A-108671.1	uAfcAfgAfuUfuUfuacAfcAfuAfcUfc sUfsg
AD-52985. 1	A-108348.1	UfcAfgUfuGfgGfAfCfaUfgGfuCfuUfaAfL 96	A-108349.1	uUfaAfgAfcCfaUfgucCfcAfaCfuGfa sAfsg
AD-52962. 1	A-108356.1	GfgUfcUfuAfaAfgAfcUfuUfgUfcCfaUfL 96	A-108357.1	aUfgGfaCfaAfaGfuccUfuAfaGfaCfc sAfSu
AD-52974. 1	A-108360.1	UfcUfuAfaAfgAfcUfuUfgUfcCfaUfaAfL 96	A-108361.1	uUfaUfgGfaCfaAfaUfuCfuUfuAfaGfa sCfsc
AD-52979. 1	A-108346.1	UfuCfaGfuUfgGfGfAfcAfuGfgUfcUfuAfL 96	A-108347.1	uAfaGfaCfcAfuGfuccCfaAfcUfgAfa sGfsg

[0536]

소문자 뉴클레오타이드들(a, u, g, c)은 2'-O-메틸 뉴클레오타이드들이고; Nf(에컨대, Af)는 2'-플루오로 뉴클레오타이드이고; s는 포스포티오레이트 연결이며; L96은 GalNAc 리간드를 나타낸다.

표 9

[0538]

GalNAc 콘주게이션이 없는 ANGPTL3 dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열들 이 서열들은 이들이 GalNAc 콘주게이션을 포함하지 않는다는 점을 제외하고 표 7에 열거된 서열들과 동일하다.

듀플렉스 명	센스 올리고명	센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 1004-1184)	안티센스 올리 고명	안티센스 서열 (출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 1185-1365)	NM_014 495.2 에서의 위치
AD-5263 7.1	A-108817.1	UCACAAUUAAGCUCCUUCUUU	A-108307.2	AAAGAAGGAGCUAAUUGUGAAC	54-76
AD-5263 8.1	A-108825.1	UUAUUGUCCUCUAGUUAUUU	A-108323.2	AAAUAACUAGAGGAACAAUAAAA	75-97
AD-5263 9.1	A-108833.1	GCUAUGUUAGACGAUGUAAAA	A-108339.2	UUUACAUCGUCUAAACAUAGCAA	161-183
AD-5264 0.1	A-108841.1	GGACAUGGUCUUAAGACUUU	A-108355.2	AAAGUCUUUAAGACCAUGUCCCA	209-231
AD-5264 1.1	A-108849.1	CAAAAACUCAACAUUUUGAU	A-108371.2	AUCAAUAUGUUGAGUUUUUGAA	266-288
AD-5264 2.1	A-108857.1	ACCAGUGAAAUCAAGAAGAA	A-108387.2	UUCUUCUUUGAUUUCACUGGUUU	314-336

AD-5264 3.1	A-108818.1	CACAAUUAAGCUCCUUCUUUU	A-108309.2	AAAAGAAGGAGCUUAAUUGUGAA	55-77
AD-5264 5.1	A-108834.1	CUAUGUUAGACGAUGUAAAAA	A-108341.2	UUUUUACAUCGUCUACAUAGCA	162-18 4
AD-5264 7.1	A-108850.1	UCAACAUUUUGAUCAGUCUU	A-108373.2	AAGACUGAUCAAAUAUGUUGAGU	273-29 5
AD-5264 8.1	A-108858.1	AACUGAGAAGAACUACAUUA	A-108389.2	UAUAUGUAGUUCUUCAGUUC	342-36 4
AD-5264 9.1	A-108819.1	ACAAUUAAGCUCCUUCUUUUU	A-108311.2	AAAAAGAAGGAGCUUAAUUGUGA	56-78
AD-5265 0.1	A-108827.1	CUCCAGAGCCAAAUCAAGAU	A-108327.2	AUCUUGAUUUUGGCUCUGGAGAU	138-16 0
AD-5265 1.1	A-108835.1	CGAUGUAAAAUUUAGCCAA	A-108343.2	UUGGCUAAAAUUUACAUCGUC	172-19 4
AD-5265 2.1	A-108843.1	GUCUUAAGACUUUGUCCAUA	A-108359.2	UAUGGACAAAGUCUUUAGACCA	216-23 8
AD-5265 3.1	A-108851.1	CAACAUUUUGAUCAGUCUUU	A-108375.2	AAAGACUGAUCAAAUAUGUUGAG	274-29 6
AD-5265 4.1	A-108859.1	ACUGAGAAGAACUACAUUAA	A-108391.2	UUUAUGUAGUUCUUCAGUUC	343-36 5
AD-5265 6.1	A-108828.1	CCAGAGCCAAAUCAAGAUUU	A-108329.2	AAAUCUUGAUUUUGGCUCUGGAG	140-16 2
AD-5265 7.1	A-108836.1	GAUGUAAAAUUUAGCCAAU	A-108345.2	AUUGGCUAAAAUUUACAUCGU	173-19 5
AD-5265 8.1	A-108844.1	UCUUAAGACUUUGUCCAUA	A-108361.2	UUAUGGACAAAGUCUUUAGACC	217-23 9
AD-5265 9.1	A-108852.1	AACAUAUUUGAUCAGUCUUU	A-108377.2	AAAAGACUGAUCAAAUAUGUUGA	275-29 7
AD-5266 0.1	A-108860.1	CUGAGAAGAACUACAUUAAA	A-108393.2	UUUAUAUGUAGUUCUUCAGUU	344-36 6
AD-5266 1.1	A-108821.1	AAUUAAGCUCCUUCUUUUUAU	A-108315.2	AUAAAAAGAAGGAGCUUAAUUGU	58-80
AD-5266 2.1	A-108829.1	AAAUCAAGAUUUGCUAUGUUA	A-108331.2	UAACAUAGCAAAUCUUGAUUUUG	149-17 1
AD-5266 3.1	A-108837.1	UUCAGUUGGGACAUGGUCUUA	A-108347.2	UAAGACCAUGUCCCAACUGAAGG	201-22 3
AD-5266 4.1	A-108845.1	GGGCCAAAUAAUGACAUUU	A-108363.2	AAUAUGUCAUUAUUUGGCCCUU	244-26 6
AD-5266 5.1	A-108853.1	ACAUUUUGAUCAGUCUUUUU	A-108379.2	AAAAAGACUGAUCAAAUAUGUUG	276-29 8
AD-5266 6.1	A-108861.1	AGAACUACAUUAAACUACAA	A-108395.2	UUGUAGUUUAUAUGUAGUUCUUC	350-37 2
AD-5266 7.1	A-108822.1	AUUAAAGCUCCUUCUUUUUAU	A-108317.2	AAUAAAAAGAAGGAGCUUAAUUG	59-81
AD-5266 8.1	A-108830.1	AGAUUUGCUAUGUUGACGAU	A-108333.2	AUCGUCUACAUAGCAAAUCUUG	155-17 7
AD-5266 9.1	A-108838.1	UCAGUUGGGACAUGGUCUUA	A-108349.2	UUAAGACCAUGUCCCAACUGAAG	202-22 4
AD-5267 0.1	A-108846.1	GGCCAAAUAAUGACAUUUU	A-108365.2	AAAUUGUCAUUAUUUGGCCCU	245-26 7
AD-5267 1.1	A-108854.1	CAUAUUUGAUCAGUCUUUUUA	A-108381.2	UAAAAAGACUGAUCAAAUAUGUU	277-29 9
AD-5267 2.1	A-108862.1	UACAUUAAACUACAAGUCA	A-108397.2	UUGACUUGUAGUUUAUAUGUAGU	355-37 7
AD-5267 3.1	A-108823.1	UUUUUUGUUCUCUAGUUUAU	A-108319.2	AUAACUAGAGGAACAAUAAAAAG	73-95
AD-5267 4.1	A-108831.1	UUGCUAUGUUAGACGAUGUAA	A-108335.2	UUACAUCGUCUACAUAGCAAAU	159-18 1
AD-5267 5.1	A-108839.1	CAGUUGGGACAUGGUCUUA	A-108351.2	UUUAAGACCAUGUCCCAACUGAA	203-22 5
AD-5267 6.1	A-108847.1	AAAUUAAUGACAUUUUCAA	A-108367.2	UUUGAAUAUGUCAUUAUUUGG	249-27 1
AD-5267 7.1	A-108855.1	GAUCAGUCUUUUUAUGAUCUA	A-108383.2	UAGAUCAUAAAAAGACUGAUCAA	284-30 6

AD-5267 8.1	A-108863.1	ACAUUAACUACAAGUCAA	A-108399.2	UUUGACUUGUAGUUUAUAGUAG	356-37 8
AD-5267 9.1	A-108824.1	UUUAUUGUCCUCUAGUUAU	A-108321.2	AAUAACUAGAGGAACAUAUAAAA	74-96
AD-5268 0.1	A-108832.1	UGCUAUGUAGACGAUGUAAA	A-108337.2	UUUACAUCGUCUACAAGCAAA	160-18 2
AD-5268 1.1	A-108840.1	GGGACAUGGUCUUAAGACUU	A-108353.2	AAGUCUUUAAGACCAUGUCCAA	208-23 0
AD-5268 2.1	A-108848.1	UGACAUAUUUCAAAAACUCAA	A-108369.2	UUGAGUUUUUGAAUAUGUCAUU	256-27 8
AD-5268 3.1	A-108856.1	AUCAGUCUUUUUAUGAUCUAU	A-108385.2	AUAGAUCAUAAAAGACUGAUC	285-30 7
AD-5268 4.1	A-108864.1	CAUAUAAAACUACAAGUAAAA	A-108401.2	UUUUGACUUGUAGUUUAUAGUA	357-37 9
AD-5268 5.1	A-108872.1	CUUGAACUCAACUAAAACUU	A-108417.2	AAGUUUUGAGUUGAGUUCAGUG	401-42 3
AD-5268 6.1	A-108880.1	CUACUACAACAAAAGUGAAA	A-108433.2	UUUCACUUUUUGUAGAAGUAGAA	446-46 8
AD-5268 7.1	A-108888.1	AAGAGCAACUACUACUUA	A-108449.2	UUAAGUUAGUAGUUGCUCUUCU	474-49 6
AD-5268 8.1	A-108896.1	AAACAAGUAUUAAGCAUCAA	A-108465.2	UUUGAUGCAUUAUCUUGUUUU	557-57 9
AD-5268 9.1	A-108904.1	GCAUAGUCAAUAAAAGAAU	A-108481.2	AUUUCUUUAUUUGACUAUGCUG	625-64 7
AD-5269 0.1	A-108865.1	AUAUAAACUACAAGUAAAA	A-108403.2	UUUUUGACUUGUAGUUUAUAGU	358-38 0
AD-5269 1.1	A-108873.1	GAACUCAACUAAAACUUGAA	A-108419.2	UUCAAGUUUUGAGUUGAGUCAA	404-42 6
AD-5269 2.1	A-108881.1	UACUACAACAAAAGUGAAU	A-108435.2	AUUUCACUUUUUGUAGAAGUAGA	447-46 9
AD-5269 3.1	A-108889.1	AGAGCAACUAACUACUUAU	A-108451.2	AUUAAGUUAGUUGUUGCUCUUC	475-49 7
AD-5269 4.1	A-108897.1	GAUAAUAGCAUAAAGACCUU	A-108467.2	AAGGUCUUUGAUGCUAUUAUCUU	563-58 5
AD-5269 5.1	A-108905.1	CAUAGUCAAUAAAAGAAUA	A-108483.2	UAUUUCUUUAUUUGACUAUGCU	626-64 8
AD-5269 6.1	A-108866.1	UAUAAACUACAAGUAAAAU	A-108405.2	AUUUUUGACUUGUAGUUUAUAG	359-38 1
AD-5269 7.1	A-108874.1	AACUCAACUAAAACUUGAAA	A-108421.2	UUUCAAGUUUUGAGUUGAGUUA	405-42 7
AD-5269 8.1	A-108882.1	ACUUCAACAAAAGUGAAUA	A-108437.2	UAUUUCACUUUUUGUAGAAGUAG	448-47 0
AD-5269 9.1	A-108890.1	GAGCAACUACUACUUAUU	A-108453.2	AAUUAAGUUAGUUGUUGCUCUU	476-49 8
AD-5270 0.1	A-108898.1	AACCAACAGCAUAGUCAAUA	A-108469.2	UAUUUGACUUGCUGUUGGUUA	617-63 9
AD-5270 1.1	A-108906.1	AGUCAAAUAAAAGAAUAGAA	A-108485.2	UUCUAUUUCUUUAUUUGACUAU	629-65 1
AD-5270 2.1	A-108867.1	AGUCAAAAUGAAGAGGUA	A-108407.2	UUUACCUCUCAUUUUUGACUUG	370-39 2
AD-5270 3.1	A-108875.1	CUUGAAAGCCUCCUAGAAGAA	A-108423.2	UUUCUUGAGGAGGCUUCAAGUU	419-44 1
AD-5270 4.1	A-108883.1	CUUCAACAAAAGUGAAUAU	A-108439.2	AUAUUUCACUUUUUGUAGAAGUA	449-47 1
AD-5270 5.1	A-108891.1	CAACUAACUACUUAUUCAA	A-108455.2	UUGAAUUAAGUUAGUUGUUGCU	479-50 1
AD-5270 6.1	A-108899.1	ACCAACAGCAUAGUCAAUA	A-108471.2	UUAUUUGACUUGCUGUUGGUUU	618-64 0
AD-5270 7.1	A-108907.1	GAACCCACAGAAUUCUCUA	A-108487.2	UAGAGAAAUUCUGUGGGUUCUU	677-69 9
AD-5270 8.1	A-108868.1	GAAUAUGUCACUUGAACUAA	A-108409.2	UUGAGUUAAGUGACAUUAUCUU	391-41 3
AD-5270 9.1	A-108876.1	UGAAAGCCUCCUAGAAGAAA	A-108425.2	UUUUCUUCUAGGAGGCUUCAAG	421-44 3

AD-5271 0.1	A-108884.1	UUCAACAAAAAGUGAAAUUU	A-108441.2	AAUAUUUCACUUUUUGUUGAAGU	450-47 2
AD-5271 1.1	A-108892.1	AACUAACUAAACUAAUUCAAA	A-108457.2	UUUGAAUUAAGUUAGUUAGUUGC	480-50 2
AD-5271 2.1	A-108900.1	CCAACAGCAUAGUCAAAUAAA	A-108473.2	UUUAUUUGACUAGCUGUUGGUU	619-64 1
AD-5271 3.1	A-108908.1	AACCCACAGAAAUUUCUCUAU	A-108489.2	AUAGAGAAAUUUCUGUGGGUUCU	678-70 0
AD-5271 4.1	A-108869.1	UGUCACUUGAACUCAACUCAA	A-108411.2	UUGAGUUGAGUUAAGUGACAU	396-41 8
AD-5271 5.1	A-108877.1	GAAAGCCUCCUAGAAGAAAAA	A-108427.2	UUUUUCUUCUAGGAGGCUUCAA	422-44 4
AD-5271 6.1	A-108885.1	AAUAUUUAGAAGGCAACUAA	A-108443.2	UUAGUUGCUCUUCUAAAUAUUC	465-48 7
AD-5271 7.1	A-108893.1	ACUAACUAAAUUUAUUCAAAA	A-108459.2	UUUUGAAUUAAGUUAGUUAGUUG	481-50 3
AD-5271 8.1	A-108901.1	CAACAGCAUAGUCAAAUAAAA	A-108475.2	UUUUAAUUUGACUAGCUGUUGGU	620-64 2
AD-5271 9.1	A-108909.1	CCACAGAAAUUUCUCUAUCUU	A-108491.2	AAGAUAGAGAAAUUUCUGUGGGU	681-70 3
AD-5272 0.1	A-108870.1	GUCACUUGAACUCAACUCAA	A-108413.2	UUUGAGUUGAGUUAAGUGACAU	397-41 9
AD-5272 1.1	A-108878.1	CUCCUAGAAGAAAAAUUCUA	A-108429.2	UAGAAUUUUUCUUCUAGGAGGC	428-45 0
AD-5272 2.1	A-108886.1	AUUUAGAAGAGCAACUAACUA	A-108445.2	UAGUUAGUUGCUCUUCUAAAUAU	468-49 0
AD-5272 3.1	A-108894.1	CUAACUAAAUUUAUUCAAAAU	A-108461.2	AUUUUGAAUUAAGUUAGUUAGUU	482-50 4
AD-5272 4.1	A-108902.1	CAGCAUAGUCAAAUAAAAGAA	A-108477.2	UUCUUUUAAUUGACUAGCUGUU	623-64 5
AD-5272 5.1	A-108910.1	GAAAUAGAAAUUGUAAAACAU	A-108493.2	AUGUUUACAUUUCUUAUUUCAU	746-76 8
AD-5272 6.1	A-108871.1	UCACUUGAACUCAACUAAAA	A-108415.2	UUUUGAGUUGAGUUAAGUGACA	398-42 0
AD-5272 7.1	A-108879.1	UCUACUUAACAAAAAGUGAA	A-108431.2	UUCACUUUUUGUGAAGUAGAAU	445-46 7
AD-5272 8.1	A-108887.1	UUUAGAAGAGCAACUAACUAA	A-108447.2	UUAGUUAGUUGCUCUUCUAAAUA	469-49 1
AD-5272 9.1	A-108895.1	AAAACAAGAUAAUAGCAUCAA	A-108463.2	UUGAUGCUAUUUUCUUGUUUUUC	556-57 8
AD-5273 0.1	A-108903.1	AGCAUAGUCAAAUAAAAGAAA	A-108479.2	UUUCUUUAUUGACUAGCUGU	624-64 6
AD-5273 1.1	A-108958.1	AGACCCAGCAACUCUCAAGUU	A-108495.2	AACUUGAGAGUUGCUGGGUCUGA	836-85 8
AD-5273 2.1	A-108966.1	AGUCCAUGGACAUAAUUCAA	A-108511.2	UUGAAUUAUUGCAUGGACUAC	887-90 9
AD-5273 3.1	A-108974.1	GAUGGAUCACAAAACUCAAU	A-108527.2	AUUGAAGUUUUGUGAUCCAUCUA	917-93 9
AD-5273 4.1	A-108982.1	CUAGAGAAGAUUACUCCAUA	A-108543.2	UAUGGAGUAUAUCUUCUCUAGGC	998-10 20
AD-5273 5.1	A-108990.1	AAAGACAACAAAUUAUUAUU	A-108559.2	AAUAUAAUGUUUGUUGUCUUCC	1064-1 086
AD-5273 6.1	A-108998.1	CAUUAUUAUGAAUUAUUCUUU	A-108575.2	AAAAGAAUUAUUAUUAUUGUU	1076-1 098
AD-5273 7.1	A-108959.1	GACCCAGCAACUCUCAAGUUU	A-108497.2	AAACUUGAGAGUUGCUGGGUCUG	837-85 9
AD-5273 9.1	A-108975.1	GGAUCACAAAACUCAAUGAA	A-108529.2	UUCAUUGAAGUUUUGUGAUCCA	920-94 2
AD-5274 0.1	A-108983.1	GAAGAUUAUCUCCAUGUGAA	A-108545.2	UUCACUAUGGAGUAUAUCUUCUC	1003-1 025
AD-5274 1.1	A-108991.1	GACAACAAAUUAUUAUUGAA	A-108561.2	UUCAUAUAAUGUUUGUUGUCUU	1067-1 089
AD-5274 2.1	A-108999.1	GGGAAAUACGAAACCAACUA	A-108577.2	UAGUUGGUUUCGUGAUUCCCAA	1102-1 124

AD-5274 3.1	A-108960.1	ACCCAGCAACUCUCAAGUUUU	A-108499.2	AAAACUUGAGAGUUGCUGGGUCU	838-86 0
AD-5274 4.1	A-108968.1	GGACAUUAUUCAACAUCGAA	A-108515.2	UUCGAUGUUGAAUUAUGUCCAU	894-91 6
AD-5274 5.1	A-108976.1	GAUCACAAAACUCAAUGAAA	A-108531.2	UUUCAUUGAAGUUUGUGAUCCA	921-94 3
AD-5274 6.1	A-108984.1	ACUCCAUGUGAAGCAAUCUA	A-108547.2	UAGAUUGCUUCACUAUGGAGUAU	1011-1 033
AD-5274 7.1	A-108992.1	ACAACAAACAUUAUUAUGAAU	A-108563.2	AUUCAAUAUAAUGUUUGUUGUCU	1068-1 090
AD-5274 8.1	A-109000.1	GGAAAUACAGAAACCAACUAU	A-108579.2	AUAGUUGGUUUCGUGAUUCCCA	1103-1 125
AD-5274 9.1	A-108961.1	CCCAGCAACUCUCAAGUUUUU	A-108501.2	AAAAACUUGAGAGUUGCUGGGUC	839-86 1
AD-5275 0.1	A-108969.1	GACAUUAUUCAACAUCGAAU	A-108517.2	AUUCGAUGUUGAAUUAUGUCCA	895-91 7
AD-5275 1.1	A-108977.1	AACGUGGGAGAACUACAAUA	A-108533.2	UAUUUGUAGUUCUCCACGUUUC	940-96 2
AD-5275 2.1	A-108985.1	CUCCAUGUGAAGCAAUCUAA	A-108549.2	UUAGAUUGCUUCACUAUGGAGUA	1012-1 034
AD-5275 3.1	A-108993.1	CAACAAACAUUAUUAUGAAUA	A-108565.2	UAUUCAAUAUAAUGUUUGUUGUC	1069-1 091
AD-5275 4.1	A-109001.1	GAAAUACAGAAACCAACUAUA	A-108581.2	UAUAGUUGGUUUCGUGAUUCCCC	1104-1 126
AD-5275 5.1	A-108962.1	CUCUCAAGUUUUUCAUGUCUA	A-108503.2	UAGACAUGAAAAACUUGAGAGUU	847-86 9
AD-5275 6.1	A-108970.1	ACAUUAUUCAACAUCGAAUA	A-108519.2	UAUUCGAUGUUGAAUUAUGUCC	896-91 8
AD-5275 7.1	A-108978.1	GGGAGAACUACAAUAUGGUU	A-108535.2	AACCAUAUUUGUAGUUCUCCAC	945-96 7
AD-5275 8.1	A-108986.1	UCCAUAGUGAAGCAAUCUAAU	A-108551.2	AUUAGAUGCUUCACUAUGGAGU	1013-1 035
AD-5275 9.1	A-108994.1	AACAAACAUUAUUAUGAAUAU	A-108567.2	AUAUCAAUAUAAUGUUUGUUGU	1070-1 092
AD-5276 0.1	A-109002.1	UGGCAAUGUCCCCAAUGCAAU	A-108583.2	AUUGCAUUGGGGACAUGCCAGU	1147-1 169
AD-5276 1.1	A-108963.1	UCAGGUAGUCCAUGGACAUUA	A-108505.2	UAAUGUCCAUGGACUACCUGUA	881-90 3
AD-5276 2.1	A-108971.1	UUAAUUAACAUCGAUAGAU	A-108521.2	AUCUAUUGCAUGUUGAAUUAUG	899-92 1
AD-5276 3.1	A-108979.1	GGAGAACUACAAUAUGGUUU	A-108537.2	AAACCAUAUUUGUAGUUCUCCCA	946-96 8
AD-5276 4.1	A-108987.1	CCAUGUGAAGCAAUCUAAUU	A-108553.2	AAUAGAUUGCUUCACUAUGGAG	1014-1 036
AD-5276 5.1	A-108995.1	ACAAACAUUAUUAUGAAUAU	A-108569.2	AAUAUCAUAUAAUGUUUGUUG	1071-1 093
AD-5276 6.1	A-109003.1	AAUGCAAUCCGGAACAAACAA	A-108585.2	UUUGUUUCCGGGAUUGCAUUGG	1160-1 182
AD-5276 7.1	A-108964.1	CAGGUAGUCCAUGGACAUUAA	A-108507.2	UUAAGUCCAUGGACUACCUGAU	882-90 4
AD-5276 8.1	A-108972.1	UUCAACAUCGAUAGAUGGAU	A-108523.2	AUCCAUCUAUUGCAUGUUGAAUU	903-92 5
AD-5276 9.1	A-108980.1	GUUGGGCCUAGAGAAGAUUA	A-108539.2	UAUAUCUUCUCUAGGCCCAACCA	991-10 13
AD-5277 0.1	A-108988.1	CAUAGUGAAGCAAUCUAAUUA	A-108555.2	UAAUUAGAUGCUUCACUAUGGA	1015-1 037
AD-5277 1.1	A-108996.1	AACAUUAUUAUGAAUAUUCUU	A-108571.2	AAGAAUAUCAAUAUAAUGUUUG	1074-1 096
AD-5277 2.1	A-109004.1	GCAAUCCCGGAAAACAAAGAU	A-108587.2	AUCUUUGUUUCCGGGAUUGCAU	1163-1 185
AD-5277 3.1	A-108965.1	GGUAGUCCAUGGACAUAAUU	A-108509.2	AAUUAUUGUCCAUGGACUACCUG	884-90 6
AD-5277 4.1	A-108973.1	AUCGAAUAGAUGGAUCACAAA	A-108525.2	UUUGUGAUCCAUCUAUUGCAUGU	909-93 1

AD-5277 5.1	A-108981.1	CCUAGAGAAGAUUACUCCA	A-108541.2	AUGGAGUAUAUCUUCUCUAGGCC	997-10 19
AD-5277 6.1	A-108989.1	GUUGGAAGACUGGAAAGACAA	A-108557.2	UUGUCUUUCCAGUCUCCAACUC	1051-1 073
AD-5277 7.1	A-108997.1	ACAUUAUAUUGAAUAUUCUUU	A-108573.2	AAAGAAUAUCAAUAUAUUGUUU	1075-1 097
AD-5277 8.1	A-109005.1	CAAUCCCGGAAAACAAAGAUU	A-108589.2	AAUCUUUGUUUCCGGGAUUGCA	1164-1 186
AD-5277 9.1	A-109013.1	CUACUUGGGAUCACAAAGCAA	A-108605.2	UUGCUUGUGAUCCCAAGUAGAA	1194-1 216
AD-5278 0.1	A-109021.1	ACAACCUAAAUGGUAAAUAUA	A-108621.2	UAUAUUUACCAUUUAGGUUGUUU	1281-1 303
AD-5278 1.1	A-109029.1	AUCCAUCCAACAGAUUCAGAA	A-108637.2	UUCUGAAUCUGUUGGAUGGAUCA	1400-1 422
AD-5278 2.1	A-109037.1	AACUGAGGCAAAUUUAAAAGA	A-108653.2	UCUUUUAAAUUGCCUCAGUUCA	1432-1 454_G2 1A
AD-5278 3.1	A-109045.1	AGAGUAUGUGUAAAAUCUGU	A-108669.2	ACAGAUUUUACACAUACUCUGU	1913-1 935
AD-5278 4.1	A-109006.1	AAUCCCGGAAAACAAAGAUUU	A-108591.2	AAAUCUUUGUUUCCGGGAUUGC	1165-1 187
AD-5278 5.1	A-109014.1	UACUUGGGAUCACAAAGCAA	A-108607.2	UUUGCUUGUGAUCCCAAGUAGA	1195-1 217
AD-5278 6.1	A-109022.1	CAACCUAAAUGGUAAAUAUA	A-108623.2	UUUAUUUACCAUUUAGGUUGUU	1282-1 304
AD-5278 7.1	A-109030.1	UUGAAUGAACUGAGGCAAAUU	A-108639.2	AAUUUGCCUCAGUUCAUCAAAG	1425-1 447
AD-5278 8.1	A-109038.1	ACUGAGGCAAAUUUAAAAGGA	A-108655.2	UCCUUUUAAAUUGCCUCAGUUC	1433-1 455_C2 1A
AD-5278 9.1	A-109046.1	GAGUAUGUGUAAAAUCUGUA	A-108671.2	UACAGAUUUUACACAUACUCUG	1914-1 936
AD-5279 1.1	A-109015.1	ACUUGGGAUCACAAAGCAAAA	A-108609.2	UUUUGCUUGUGAUCCCAAGUAG	1196-1 218
AD-5279 2.1	A-109023.1	AUGGUAAAUAUACAAACCAA	A-108625.2	UUGGUUUUGUAUAUUUACCAUUU	1290-1 312
AD-5279 3.1	A-109031.1	UGAAUGAACUGAGGCAAAUUU	A-108641.2	AAAUUUGCCUCAGUUCAUCAA	1426-1 448
AD-5279 4.1	A-109039.1	CUGAGGCAAAUUUAAAAGGCA	A-108657.2	UGCCUUUUAAAUUGCCUCAGUU	1434-1 456
AD-5279 5.1	A-109047.1	AGUAUGUGUAAAAUCUGUAA	A-108673.2	UUACAGAUUUUACACAUACUCU	1915-1 937
AD-5279 6.1	A-109008.1	GAAAACAAAGAUUUGGUGUUU	A-108595.2	AAACACCAAUCUUGUUUCCG	1172-1 194
AD-5279 7.1	A-109016.1	AGUGUGGAGAAAACAACCUAA	A-108611.2	UUAGGUUGUUUUCUCCACACUCA	1269-1 291
AD-5279 8.1	A-109024.1	GUCUCAAUUGGAAGGUUAUA	A-108627.2	UAUAACCUUCAAUUUUGAGACUU	1354-1 376
AD-5279 9.1	A-109032.1	GAAUGAACUGAGGCAAAUUUA	A-108643.2	UAAAAUUGCCUCAGUUCAUCAA	1427-1 449
AD-5280 0.1	A-109040.1	UGAGGCAAAUUUAAAAGGCAA	A-108659.2	UUGCCUUUUAAAUUGCCUCAGU	1435-1 457
AD-5280 1.1	A-109048.1	GUAUGUGUAAAAUCUGUAAU	A-108675.2	AUUACAGAUUUUACACAUACUC	1916-1 938
AD-5280 2.1	A-109009.1	AAAACAAAGAUUUGGUGUUUU	A-108597.2	AAAACACCAAUCUUGUUUUUCC	1173-1 195
AD-5280 3.1	A-109017.1	GUGUGGAGAAAACAACCUAAA	A-108613.2	UUUAGGUUGUUUUCUCCACACUC	1270-1 292
AD-5280 4.1	A-109025.1	AUGGAAGGUUAUACUCUAUAA	A-108629.2	UUUAAGAGUAUAACCUCCAUUU	1362-1 384
AD-5280 5.1	A-109033.1	AAUGAACUGAGGCAAAUUUAA	A-108645.2	UUAAAAUUGCCUCAGUUCAUUCA	1428-1 450
AD-5280 6.1	A-109041.1	GAGGCAAAUUUAAAAGGCAAU	A-108661.2	AUUGCCUUUUAAAUUGCCUCAG	1436-1 458

AD-5280 7.1	A-109049.1	UAUGUGUAAAAUCUGUAAUA	A-108677.2	UAUUACAGAUUUUACACAUACU	1917-1 939
AD-5280 8.1	A-109010.1	ACAAAGAUUUGGUGUUUUCUA	A-108599.2	UAGAAAACACCAAAUCUUUGUUU	1176-1 198
AD-5280 9.1	A-109018.1	UGUGGAGAAAACAACCUAAAU	A-108615.2	AUUUAGGUUGUUUCUCCACACU	1271-1 293
AD-5281 0.1	A-109026.1	UGGAAGGUUAUACUCUAUAAA	A-108631.2	UUUAUAGAGUAUAACCUCCAUAU	1363-1 385
AD-5281 1.1	A-109034.1	AUGAACUGAGGCAAAUUUAAA	A-108647.2	UUUAAAUUUGCCUCAGUUCAUUC	1429-1 451
AD-5281 2.1	A-109042.1	AGGCAAAUUUAAAAGGCAUAU	A-108663.2	UAUUGCCUUUAAAUUUGCCUCA	1437-1 459
AD-5281 3.1	A-109011.1	AAGAUUUGGUGUUUCUACUU	A-108601.2	AAGUAGAAAACACCAAAUCUUUG	1179-1 201
AD-5281 4.1	A-109019.1	AAACAACCUAAAUGGUAAUAU	A-108617.2	UAUUUACCAUUUAGGUUGUUUC	1279-1 301
AD-5281 5.1	A-109027.1	AUACUCUAUAAAUCAACCAA	A-108633.2	UUGGUUGAUUUUAUAGAGUAUA	1372-1 394
AD-5281 6.1	A-109035.1	UGAACUGAGGCAAAUUUAAA	A-108649.2	UUUUAUUUUGCCUCAGUUCAUU	1430-1 452
AD-5281 7.1	A-109043.1	GGCAAAUUUAAAAGGCAUAUA	A-108665.2	UUAUUGCCUUUAAAUUUGCCUC	1438-1 460
AD-5281 8.1	A-109012.1	UUUCUACUUGGGAUCACAAA	A-108603.2	UUUGUAUCCCAAGUAGAAAACA	1190-1 212
AD-5281 9.1	A-109020.1	AACAACCUAAAUGGUAAUAU	A-108619.2	AUAUUUACCAUUUAGGUUGUUU	1280-1 302
AD-5282 0.1	A-109028.1	UACUCUAUAAAUCAACCAA	A-108635.2	UUUGGUUGAUUUUAUAGAGUAUA	1373-1 395
AD-5282 1.1	A-109036.1	GAACUGAGGCAAAUUUAAAA	A-108651.2	UUUUUAAAUUUGCCUCAGUUCAU	1431-1 453_G2 1A
AD-5282 2.1	A-109044.1	CAGAGUAUGUGUAAAAUCUU	A-108667.2	AAGAUUUUACACAUACUCUGUG	1912-1 934_G2 1U

표 10

[0539]

GalNal 콘주게이션이 없는 ANGPTL3 dsRNA의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열들 이 서열들은 이들이 GalNal 콘 주게이션을 포함하지 않는다는 점을 제외하고 표 8에 열거된 서열들과 동일하다.

듀플렉스명	센스 올리고명	센스 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 1366-1546)	안티센스 올리고명	안티센스 올리고 서열(출현 순서로 각각 SEQ ID NOS 1547-1727)
AD-5263 7.1	A-108817.1	UfcAfcAfaUfuAfaGfcUfcCfuUfcUfuUf	A-108307.2	aAfaGfaAfgGfaGfcuuAfaUfuGfuGfasA fsc
AD-5263 8.1	A-108825.1	UfuAfuUfgUfuCfCfUfcUfaGfuUfaUfuUf	A-108323.2	aAfaUfaAfcUfaGfaggAfaCfaAfuAfasA fsa
AD-5263 9.1	A-108833.1	GfcUfaUfgUfuAfgGfcGfaUfgUfaAfaAf	A-108339.2	uUfuUfaCfaUfcGfucuAfaCfaUfaGfcsA fsa
AD-5264 0.1	A-108841.1	GfgAfcAfuGfgUfcUfuAfaAfgAfcUfuUf	A-108355.2	aAfaGfuCfuUfuAfgaCfcAfuGfuCfcsC fsa
AD-5264 1.1	A-108849.1	CfaAfaAfaCfuCfAfcAfuAfuUfuGfaUf	A-108371.2	aUfcAfaAfuAfuGfuugAfgUfuUfuUfgsA fsa
AD-5264 2.1	A-108857.1	AfcCfaGfuGfaAfaUfcAfaAfgAfaGfaAf	A-108387.2	uUfcUfuCfuUfuGfaauUfcAfcUfgGfusU fsu
AD-5264 3.1	A-108818.1	CfaCfaAfuUfaAfgGfcUfcUfuCfuUfuUf	A-108309.2	aAfaAfgAfaGfgAfgcuUfaAfuUfgUfgsA fsa
AD-5264 5.1	A-108834.1	CfuAfuGfuUfaGfAfcGfAfuGfuAfaAfaAf	A-108341.2	uUfuUfuAfcAfuCfugcUfaAfcAfuAfgsC fsa
AD-5264 7.1	A-108850.1	UfcAfaCfaUfaUfuUfgAfuCfaGfuCfuUf	A-108373.2	aAfgAfcUfgAfuCfaaaUfaUfgUfuGfasG fsu

AD-5264 8.1	A-108858.1	AfaCfuGfaGfaAfGfAfaCfuAfcAfuAfuAf	A-108389.2	uAfuAfuGfuAfgUfucuUfcUfcAfgUfusC fsc
AD-5264 9.1	A-108819.1	AfcAfaUfuAfaGfCfUfcCfuUfcUfuUfuUf	A-108311.2	aAfaAfaGfaAfgGfagcUfuAfaUfuGfusG fsa
AD-5265 0.1	A-108827.1	CfuCfcAfgAfgCfCfAfaAfaUfcAfaGfaUf	A-108327.2	aUfcUfuGfaUfuUfuggCfuCfuGfgAfgsA fsu
AD-5265 1.1	A-108835.1	CfgAfuGfuAfaAfAfAfuUfuUfaGfcCfaAf	A-108343.2	uUfgGfcUfaAfaAfuuuUfuAfcAfuCfsgU fsc
AD-5265 2.1	A-108843.1	GfuCfuUfaAfaGfAfCfuUfuGfuCfcAfuAf	A-108359.2	uAfuGfgAfcAfaAfgucUfuUfaAfgAfcscC fsa
AD-5265 3.1	A-108851.1	CfaAfcAfuAfuUfUfGfaUfcAfgUfcUfuUf	A-108375.2	aAfaGfaCfuGfaUfcaaAfuAfuGfuUfgsA fsg
AD-5265 4.1	A-108859.1	AfcUfgAfgAfaGfAfAfcUfaCfaUfaUfaAf	A-108391.2	uUfaUfaUfgUfaGfuucUfuCfuCfaGfusU fsc
AD-5265 6.1	A-108828.1	CfcAfgAfgCfcAfAfAfaUfcAfaGfaUfuUf	A-108329.2	aAfaUfcUfuGfaUfuuuGfgCfuCfuGfgsA fsg
AD-5265 7.1	A-108836.1	GfaUfgUfaAfaAfAfUfuUfuAfgCfcAfaUf	A-108345.2	aUfuGfgCfuAfaAfaauUfuUfaCfaUfcscG fsu
AD-5265 8.1	A-108844.1	UfcUfuAfaAfgAfCfUfuUfgUfcCfaUfaAf	A-108361.2	uUfaUfgGfaCfaAfaguCfuUfuAfaGfasC fsc
AD-5265 9.1	A-108852.1	AfaCfaUfaUfuUfGfAfuCfaGfuCfuUfuUf	A-108377.2	aAfaAfgAfcUfgAfucaAfaUfaUfgUfusG fsa
AD-5266 0.1	A-108860.1	CfuGfaGfaAfgAfAfCfuAfcAfuAfuAfaAf	A-108393.2	uUfuAfuAfuGfuAfguuCfuUfcUfcAfgsU fsu
AD-5266 1.1	A-108821.1	AfaUfuAfaGfcUfCfCfuUfcUfuUfuUfaUf	A-108315.2	aUfaAfaAfaGfaAfggaGfcUfuAfaUfusG fsu
AD-5266 2.1	A-108829.1	AfaAfuCfaAfgAfUfUfuGfcUfaUfgUfuAf	A-108331.2	uAfaCfaUfaGfcAfaauCfuUfgAfuUfusU fsg
AD-5266 3.1	A-108837.1	UfuCfaGfuUfgGfGfAfcAfuGfgUfcUfuAf	A-108347.2	uAfaGfaCfcAfuGfuuccCfaAfcUfgAfasG fsg
AD-5266 4.1	A-108845.1	GfgGfcCfaAfaUfUfAfaUfgAfcAfuAfuUf	A-108363.2	aAfuAfuGfuCfaUfuuaUfuUfgGfcCfcscU fsu
AD-5266 5.1	A-108853.1	AfcAfuAfuUfuGfAfUfcAfgUfcUfuUfuUf	A-108379.2	aAfaAfaGfaCfuGfaucAfaAfuAfuGfusU fsg
AD-5266 6.1	A-108861.1	AfgAfaCfuAfcAfUfAfuAfaAfcUfaCfaAf	A-108395.2	uUfgUfaGfuUfuAfuauGfuAfgUfuCfusU fsc
AD-5266 7.1	A-108822.1	AfuUfaAfgCfuCfCfuUfuCfuUfuUfuAfuUf	A-108317.2	aAfuAfaAfaAfgAfaggAfgCfuUfaAfusU fsg
AD-5266 8.1	A-108830.1	AfgAfuUfuGfcUfAfUfgUfuAfgAfcGfaUf	A-108333.2	aUfcGfuCfuAfaCfaauAfcAfaAfuCfusU fsg
AD-5266 9.1	A-108838.1	UfcAfgUfuGfgGfAfCfaUfgGfuCfuUfaAf	A-108349.2	uUfaAfgAfcCfaUfgucCfcAfaCfuGfasA fsg
AD-5267 0.1	A-108846.1	GfgCfcAfaAfuUfAfAfuGfaCfaUfaUfuUf	A-108365.2	aAfaUfaUfgUfcAfuuaAfuUfuGfgCfcscC fsu
AD-5267 1.1	A-108854.1	CfaUfaUfuUfgAfUfCfaGfuCfuUfuUfuAf	A-108381.2	uAfaAfaAfgAfcUfgauCfaAfaUfaUfgsU fsu
AD-5267 2.1	A-108862.1	UfaCfaUfaUfaAfAfCfuAfcAfaGfuCfaAf	A-108397.2	uUfgAfcUfuGfuAfguuUfaUfaUfgUfasG fsu
AD-5267 3.1	A-108823.1	UfuUfuAfuUfgUfUfCfcUfcUfaGfuUfaUf	A-108319.2	aUfaAfcUfaGfaGfgaaCfaAfuAfaAfasA fsg
AD-5267 4.1	A-108831.1	UfuGfcUfaUfgUfUfAfgAfcGfaUfgUfaAf	A-108335.2	uUfaCfaUfcGfuCfuuaCfaUfaGfcAfasA fsu
AD-5267 5.1	A-108839.1	CfaGfuUfgGfgAfCfAfuGfgUfcUfuAfaAf	A-108351.2	uUfuAfaGfaCfcAfuguCfcCfaAfcUfgsA fsa
AD-5267 6.1	A-108847.1	AfaAfuUfaAfuGfAfCfaUfaUfuUfcAfaAf	A-108367.2	uUfuGfaAfaUfaUfgucAfuUfaAfuUfusG fsg
AD-5267 7.1	A-108855.1	GfaUfcAfgUfcUfUfUfuUfaUfgAfuCfuAf	A-108383.2	uAfgAfuCfaUfaAfaaaaGfaCfuGfaUfcscA fsa
AD-5267 8.1	A-108863.1	AfcAfuAfuAfaAfCfUfaCfaAfgUfcAfaAf	A-108399.2	uUfuGfaCfuUfgUfaguUfuAfuAfuGfusA fsg
AD-5267 9.1	A-108824.1	UfuUfaUfuGfuUfCfCfuCfuAfgUfuAfuUf	A-108321.2	aAfuAfaCfuAfgAfggaAfcAfaUfaAfasA fsa
AD-5268 0.1	A-108832.1	UfgCfuAfuGfuUfAfGfaCfgAfuGfuAfaAf	A-108337.2	uUfuAfcAfuCfgUfcuaAfcAfuAfgCfasA fsa

AD-5268 1.1	A-108840.1	GfgGfaCfaUfgGfUfCfuUfaAfaGfaCfuUf	A-108353.2	aAfgUfcUfuUfaAfgacCfaUfgUfcCfcsA fsa
AD-5268 2.1	A-108848.1	UfgAfcAfuAfuUfUfCfaAfaAfaCfuCfaAf	A-108369.2	uUfgAfgUfuUfuUfgaaAfuAfuGfuCfasU fsu
AD-5268 3.1	A-108856.1	AfuCfaGfuCfuUfUfUfuAfuGfaUfcUfaUf	A-108385.2	aUfaGfaUfcAfuAfaaaAfgAfcUfgAfusC fsa
AD-5268 4.1	A-108864.1	CfaUfaUfaAfaCfUfAfcAfaGfuCfaAfaAf	A-108401.2	uUfuUfgAfcUfuGfuagUfuUfaUfaUfgsU fsa
AD-5268 5.1	A-108872.1	CfuUfgAfaCfuCfAfAfcUfcAfaAfaCfuUf	A-108417.2	aAfgUfuUfuGfaGfuugAfgUfuCfaAfgsU fsg
AD-5268 6.1	A-108880.1	CfuAfcUfuCfaAfCfAfaAfaAfgUfgAfaAf	A-108433.2	uUfuCfaCfuUfuUfuguUfgAfaGfuAfgsA fsa
AD-5268 7.1	A-108888.1	AfaGfaGfcAfaCfUfAfaCfuAfaCfuUfaAf	A-108449.2	uUfaAfgUfuAfgUfuagUfuGfcUfcUfusC fsu
AD-5268 8.1	A-108896.1	AfaAfcAfaGfaUfAfAfuAfgCfaUfcAfaAf	A-108465.2	uUfuGfaUfgCfuAfuuaUfcUfuGfuUfusU fsu
AD-5268 9.1	A-108904.1	GfcAfuAfgUfcAfAfAfuAfaAfaGfaAfaUf	A-108481.2	aUfuUfcUfuUfuAfuuuGfaCfuAfuGfcsU fsg
AD-5269 0.1	A-108865.1	AfuAfuAfaAfcUfAfCfaAfgUfcAfaAfaAf	A-108403.2	uUfuUfuGfaCfuUfguaGfuUfuAfuAfusG fsu
AD-5269 1.1	A-108873.1	GfaAfcUfcAfaCfUfCfaAfaAfcUfuGfaAf	A-108419.2	uUfcAfaGfuUfuUfgagUfuGfaGfuUfcsA fsa
AD-5269 2.1	A-108881.1	UfaCfuUfcAfaCfAfAfaAfaGfuGfaAfaUf	A-108435.2	aUfuUfcAfcUfuUfuugUfuGfaAfgUfasG fsa
AD-5269 3.1	A-108889.1	AfgAfgCfaAfcUfAfAfcUfaAfcUfuAfaUf	A-108451.2	aUfuAfaGfuUfaGfuuaGfuUfgCfuCfusU fsc
AD-5269 4.1	A-108897.1	GfaUfaAfuAfgCfAfUfcAfaAfgAfcCfuUf	A-108467.2	aAfgGfuCfuUfuGfaugCfuAfuUfaUfcsU fsu
AD-5269 5.1	A-108905.1	CfaUfaGfuCfaAfAfUfaAfaAfgAfaAfuAf	A-108483.2	uAfuUfuCfuUfuUfauuUfgAfcUfaUfgsC fsu
AD-5269 6.1	A-108866.1	UfaUfaAfaCfuAfCfAfaGfuCfaAfaAfaUf	A-108405.2	aUfuUfuUfgAfcUfuguAfgUfuUfaUfasU fsg
AD-5269 7.1	A-108874.1	AfaCfuCfaAfcUfCfAfaAfaCfuUfgAfaAf	A-108421.2	uUfuCfaAfgUfuUfugaGfuUfgAfgUfusC fsa
AD-5269 8.1	A-108882.1	AfcUfuCfaAfcAfAfAfaAfgUfgAfaAfuAf	A-108437.2	uAfuUfuCfaCfuUfuuuGfuUfgAfaGfusA fsg
AD-5269 9.1	A-108890.1	GfaGfcAfaCfuAfAfCfuAfaCfuUfaAfuUf	A-108453.2	aAfuUfaAfgUfuAfguuAfgUfuGfcUfcsU fsu
AD-5270 0.1	A-108898.1	AfaCfcAfaCfaGfCfAfuAfgUfcAfaAfuAf	A-108469.2	uAfuUfuGfaCfuAfugcUfgUfuGfgUfusU fsa
AD-5270 1.1	A-108906.1	AfgUfcAfaAfuAfAfAfaGfaAfaUfaGfaAf	A-108485.2	uUfcUfaUfuUfcUfuuuAfuUfuGfaCfusA fsu
AD-5270 2.1	A-108867.1	AfgUfcAfaAfaAfUfGfaAfgAfgGfuAfaAf	A-108407.2	uUfuAfcCfuCfuUfcuUfuUfuGfaCfusU fsg
AD-5270 3.1	A-108875.1	CfuUfgAfaAfgCfCfUfcCfuAfgAfaGfaAf	A-108423.2	uUfcUfuCfuAfgGfaggCfuUfuCfaAfgsU fsu
AD-5270 4.1	A-108883.1	CfuUfcAfaCfaAfAfAfaGfuGfaAfaUfaUf	A-108439.2	aUfaUfuUfcAfcUfuuuUfgUfuGfaAfgsU fsa
AD-5270 5.1	A-108891.1	CfaAfcUfaAfcUfAfAfcUfuAfaUfuCfaAf	A-108455.2	uUfgAfaUfuAfaGfuuaGfuUfaGfuUfgsC fsu
AD-5270 6.1	A-108899.1	AfcCfaAfcAfgCfAfUfaGfuCfaAfaUfaAf	A-108471.2	uUfaUfuUfgAfcUfaugCfuGfuUfgGfusU fsu
AD-5270 7.1	A-108907.1	GfaAfcCfcAfcAfGfAfaAfuUfuCfuCfuAf	A-108487.2	uAfgAfgAfaAfuUfucuGfuGfgGfuUfcsU fsu
AD-5270 8.1	A-108868.1	GfaAfuAfuGfuCfAfCfuUfgAfaCfuCfaAf	A-108409.2	uUfgAfgUfuCfaAfgugAfcAfuAfuUfcsU fsu
AD-5270 9.1	A-108876.1	UfgAfaAfgCfcUfCfCfuAfgAfaGfaAfaAf	A-108425.2	uUfuUfcUfuCfuAfggaGfgCfuUfuCfasA fsg
AD-5271 0.1	A-108884.1	UfuCfaAfcAfaAfAfAfgUfgAfaAfuAfuUf	A-108441.2	aAfuAfuUfuCfaCfuuuUfuGfuUfgAfasG fsu
AD-5271 1.1	A-108892.1	AfaCfuAfaCfuAfAfCfuUfaAfuUfcAfaAf	A-108457.2	uUfuGfaAfuUfaAfguuAfgUfuAfgUfusG fsc
AD-5271 2.1	A-108900.1	CfcAfaCfaGfcAfUfAfgUfcAfaAfuAfaAf	A-108473.2	uUfuAfuUfuGfaCfuauGfcUfgUfuGfgsU fsu

AD-5271 3.1	A-108908.1	AfaCfcCfaCfaGfAfAfaUfuUfcUfcUfaUf	A-108489.2	aUfaGfaGfaAfaUfuucUfgUfgGfgUfusC fsu
AD-5271 4.1	A-108869.1	UfgUfcAfcUfuGfAfAfcUfcAfaCfuCfaAf	A-108411.2	uUfgAfgUfuGfaGfuucAfaGfuGfaCfasU fsa
AD-5271 5.1	A-108877.1	GfaAfaGfcCfuCfCfUfaGfaAfgAfaAfaAf	A-108427.2	uUfuUfuCfuUfcUfaggAfgGfcUfuUfcsA fsa
AD-5271 6.1	A-108885.1	AfaUfaUfuUfaGfAfAfgAfgCfaAfcUfaAf	A-108443.2	uUfaGfuUfgCfuCfuucUfaAfaUfaUfusU fsc
AD-5271 7.1	A-108893.1	AfcUfaAfcUfaAfCfUfuAfaUfuCfaAfaAf	A-108459.2	uUfuUfgAfaUfuAfaguUfaGfuUfaGfusU fsg
AD-5271 8.1	A-108901.1	CfaAfcAfgCfaUfAfGfuCfaAfaUfaAfaAf	A-108475.2	uUfuUfaUfuUfgAfcuaUfgCfuGfuUfgsG fsu
AD-5271 9.1	A-108909.1	CfcAfcAfgAfaAfUfUfuCfuCfuAfuCfuUf	A-108491.2	aAfgAfuAfgAfgAfaauUfuCfuGfuGfgsG fsu
AD-5272 0.1	A-108870.1	GfuCfaCfuUfgAfAfCfuCfaAfcUfcAfaAf	A-108413.2	uUfuGfaGfuUfgAfguuCfaAfgUfgAfcsA fsu
AD-5272 1.1	A-108878.1	CfuCfcUfaGfaAfGfAfaAfaAfaUfuCfuAf	A-108429.2	uAfgAfaUfuUfuUfucuUfcUfaGfgAfgsG fsc
AD-5272 2.1	A-108886.1	AfuUfuAfgAfaGfAfGfcAfaCfuAfaCfuAf	A-108445.2	uAfgUfuAfgUfuGfcucUfuCfuAfaAfusA fsu
AD-5272 3.1	A-108894.1	CfuAfaCfuAfaCfUfUfaAfuUfcAfaAfaUf	A-108461.2	aUfuUfuGfaAfuUfaagUfuAfgUfuAfgsU fsu
AD-5272 4.1	A-108902.1	CfaGfcAfuAfgUfCfAfaAfuAfaAfaGfaAf	A-108477.2	uUfcUfuUfuAfuUfugaCfuAfuGfcUfgsU fsu
AD-5272 5.1	A-108910.1	GfaAfaUfaAfgAfAfAfuGfuAfaAfaCfaUf	A-108493.2	aUfgUfuUfuAfcAfuuuCfuUfaUfuUfcsA fsu
AD-5272 6.1	A-108871.1	UfcAfcUfuGfaAfCfUfcAfaCfuCfaAfaAf	A-108415.2	uUfuUfgAfgUfuGfaguUfcAfaGfuGfasC fsa
AD-5272 7.1	A-108879.1	UfcUfaCfuUfcAfAfCfaAfaAfaGfuGfaAf	A-108431.2	uUfcAfcUfuUfuUfguuGfaAfgUfaGfasA fsu
AD-5272 8.1	A-108887.1	UfuUfaGfaAfgAfGfCfaAfcUfaAfcUfaAf	A-108447.2	uUfaGfuUfaGfuUfgcuCfuUfcUfaAfasU fsa
AD-5272 9.1	A-108895.1	AfaAfaCfaAfgAfUfAfaUfaGfcAfuCfaAf	A-108463.2	uUfgAfuGfcUfaUfuauCfuUfgUfuUfusU fsc
AD-5273 0.1	A-108903.1	AfgCfaUfaGfuCfAfAfaUfaAfaAfgAfaAf	A-108479.2	uUfuCfuUfuUfaUfuugAfcUfaUfgCfusG fsu
AD-5273 1.1	A-108958.1	AfgAfcCfcAfgCfAfAfcUfcUfcAfaGfuUf	A-108495.2	aAfcUfuGfaGfaGfuugCfuGfgGfuCfusG fsa
AD-5273 2.1	A-108966.1	AfgUfcCfaUfgGfAfCfaUfuAfaUfuCfaAf	A-108511.2	uUfgAfaUfuAfaUfgucCfaUfgGfaCfusA fsc
AD-5273 3.1	A-108974.1	GfaUfgGfaUfcAfCfAfaAfaCfuUfcAfaUf	A-108527.2	aUfuGfaAfgUfuUfuguGfaUfcCfaUfcsU fsa
AD-5273 4.1	A-108982.1	CfuAfgAfgAfaGfAfUfaUfaCfuCfcAfuAf	A-108543.2	uAfuGfgAfgUfaUfaucUfuCfuCfuAfgsG fsc
AD-5273 5.1	A-108990.1	AfaAfgAfcAfaCfAfAfaCfaUfuAfuAfuUf	A-108559.2	aAfuAfuAfaUfgUfuugUfuGfuCfuUfusC fsc
AD-5273 6.1	A-108998.1	CfaUfuAfuAfuUfgAfaUfaUfuCfuUfuUf	A-108575.2	aAfaAfgAfaUfaUfucaAfuAfaUfgsU fsu
AD-5273 7.1	A-108959.1	GfaCfcCfaGfcAfAfCfuCfuCfaAfgUfuUf	A-108497.2	aAfaCfuUfgAfgAfguuGfcUfgGfgUfcsU fsg
AD-5273 9.1	A-108975.1	GfgAfuCfaCfaAfAfAfcUfuCfaAfuGfaAf	A-108529.2	uUfcAfuUfgAfaGfuuuUfgUfgAfuCfcsA fsu
AD-5274 0.1	A-108983.1	GfaAfgAfuAfuAfCfUfcCfaUfaGfuGfaAf	A-108545.2	uUfcAfcUfaUfgGfaguAfuAfuCfuUfcsU fsc
AD-5274 1.1	A-108991.1	GfaCfaAfcAfaAfCfAfaUfaUfaUfuGfaAf	A-108561.2	uUfcAfaUfaUfaAfuguUfuGfuUfgUfcsU fsu
AD-5274 2.1	A-108999.1	GfgGfaAfaUfcAfCfGfaAfaCfcAfaCfuAf	A-108577.2	uAfgUfuGfgUfuUfcguGfaUfuUfcCfcsA fsa
AD-5274 3.1	A-108960.1	AfcCfcAfgCfaAfCfUfcUfcAfaGfuUfuUf	A-108499.2	aAfaAfcUfuGfaGfaguUfgCfuGfgGfusC fsu
AD-5274 4.1	A-108968.1	GfgAfcAfuUfaAfUfUfcAfaCfaUfcGfaAf	A-108515.2	uUfcGfaUfgUfuGfaauUfaAfuGfuCfcsA fsu
AD-5274 5.1	A-108976.1	GfaUfcAfcAfaAfAfCfuUfcAfaUfgAfaAf	A-108531.2	uUfuCfaUfuGfaAfguuUfuGfuGfaUfcsC fsa

AD-5274 6.1	A-108984.1	AfcUfcCfaUfaGfUfGfaAfgCfaAfuCfuAf	A-108547.2	uAfgAfuUfgCfuUfcacUfaUfgGfaGfusA fsu
AD-5274 7.1	A-108992.1	AfcAfaCfaAfaCfAfUfuAfuAfuUfgAfaUf	A-108563.2	aUfuCfaAfuAfuAfaugUfuUfgUfuGfusC fsu
AD-5274 8.1	A-109000.1	GfgAfaAfuCfaCfGfAfaAfcCfaAfcUfaUf	A-108579.2	aUfaGfuUfgGfuUfucgUfgAfuUfuCfcsC fsa
AD-5274 9.1	A-108961.1	CfcCfaGfcAfaCfUfCfuCfaAfgUfuUfuUf	A-108501.2	aAfaAfaCfuUfgAfgagUfuGfcUfgGfcsU fsc
AD-5275 0.1	A-108969.1	GfaCfaUfuAfaUfUfCfaAfcAfuCfGfaUf	A-108517.2	aUfuCfGafuGfuUfgaaUfuAfaUfgUfcsC fsa
AD-5275 1.1	A-108977.1	AfaCfGufgGfgAfGfAfaCfuAfcAfaAfuAf	A-108533.2	uAfuUfuGfuAfgUfucuCfcCfaCfGufusU fsc
AD-5275 2.1	A-108985.1	CfuCfcAfuAfgUfGfAfaGfcAfaUfcUfaAf	A-108549.2	uUfaGfaUfuGfcUfucaCfuAfuGfgAfgsU fsa
AD-5275 3.1	A-108993.1	CfaAfcAfaAfcAfUfUfaUfaUfuGfaAfuAf	A-108565.2	uAfuUfcAfaUfaUfaauGfuUfuGfuUfgsU fsc
AD-5275 4.1	A-109001.1	GfaAfaUfcAfcGfAfAfaCfcAfaCfuAfuAf	A-108581.2	uAfuAfgUfuGfgUfuucGfuGfaUfuUfcsC fsc
AD-5275 5.1	A-108962.1	CfuCfuCfaAfgUfUfuUfcAfuGfuCfuAf	A-108503.2	uAfgAfcAfuGfaAfaaaCfuUfgAfgAfgsU fsu
AD-5275 6.1	A-108970.1	AfcAfuUfaAfuUfCfAfaCfaUfcGfaAfuAf	A-108519.2	uAfuUfcGfaUfgUfugaAfuUfaAfuGfusC fsc
AD-5275 7.1	A-108978.1	GfgGfaGfaAfcUfAfCfaAfaUfaUfgGfuUf	A-108535.2	aAfcCfaUfaUfuUfguaGfuUfcUfcCfcsA fsc
AD-5275 8.1	A-108986.1	UfcCfaUfaGfuGfAfAfgCfaAfuCfuAfaUf	A-108551.2	aUfuAfgAfuUfgCfuucAfcUfaUfgGfasG fsu
AD-5275 9.1	A-108994.1	AfaCfaAfaCfaUfUfAfuAfuUfgAfaUfaUf	A-108567.2	aUfaUfuCfaAfuAfaaaUfgUfuUfgUfusG fsu
AD-5276 0.1	A-109002.1	UfgGfcAfaUfgUfCfCfcCfaAfuGfcAfaUf	A-108583.2	aUfuGfcAfuUfgGfggaCfaUfuGfcCfasG fsu
AD-5276 1.1	A-108963.1	UfcAfgGfuAfgUfCfCfaUfgGfaCfaUfuAf	A-108505.2	uAfaUfgUfcCfaUfggaCfuAfcCfuGfasU fsa
AD-5276 2.1	A-108971.1	UfuAfaUfuCfaAfcCfAfuCfGfaUfaGfaUf	A-108521.2	aUfcUfaUfuCfGafuguUfgAfaUfuAfasU fsg
AD-5276 3.1	A-108979.1	GfgAfgAfaCfuAfcCfAfaAfuAfuGfgUfuUf	A-108537.2	aAfaCfcAfuAfuUfuguAfgUfuCfuCfcsC fsa
AD-5276 4.1	A-108987.1	CfcAfuAfgUfgAfAfGfcAfaUfcUfaAfuUf	A-108553.2	aAfuUfaGfaUfuGfcuuCfaCfuAfuGfcsA fsg
AD-5276 5.1	A-108995.1	AfcAfaAfcAfuUfAfUfaUfuGfaAfuAfuUf	A-108569.2	aAfuAfuUfcAfaUfaaaAfuGfuUfuGfusU fsg
AD-5276 6.1	A-109003.1	AfaUfgCfaAfuCfCfGfGfaAfaAfcAfaAf	A-108585.2	uUfuGfuUfuUfcCfgggAfuUfgCfaUfusG fsg
AD-5276 7.1	A-108964.1	CfaGfgUfaGfuCfCfAfuGfgAfcAfuUfaAf	A-108507.2	uUfaAfuGfuCfcAfuuggAfcUfaCfcUfgsA fsu
AD-5276 8.1	A-108972.1	UfuCfaAfcAfuCfGfAfaUfaGfaUfgGfaUf	A-108523.2	aUfcCfaUfcUfaUfucgAfuGfuUfgAfasU fsu
AD-5276 9.1	A-108980.1	GfuUfgGfgCfcUfAfGfaGfaAfgAfuAfuAf	A-108539.2	uAfuAfuCfuUfcUfcuaGfgCfcCfaAfcscC fsa
AD-5277 0.1	A-108988.1	CfaUfaGfuGfaAfGfCfaAfuCfuAfaUfuAf	A-108555.2	uAfaUfuAfgAfuUfgcuUfcAfcUfaUfgsG fsa
AD-5277 1.1	A-108996.1	AfaCfaUfuAfuAfUfUfgAfaUfaUfuCfuUf	A-108571.2	aAfgAfaUfaUfuCfaauAfuAfaUfgUfusU fsg
AD-5277 2.1	A-109004.1	GfcAfaUfcCfcGfGfAfaAfaCfaAfaGfaUf	A-108587.2	aUfcUfuUfgUfuUfuccGfgGfaUfuGfcsA fsu
AD-5277 3.1	A-108965.1	GfgUfaGfuCfcAfUfGfgAfcAfuUfaAfuUf	A-108509.2	aAfuUfaAfuGfuCfcuGfgAfcUfaCfcsU fsg
AD-5277 4.1	A-108973.1	AfuCfGfaUfaGfAfUfgGfaUfcAfcAfaAf	A-108525.2	uUfuGfuGfaUfcCfaucUfaUfuCfGafusG fsu
AD-5277 5.1	A-108981.1	CfcUfaGfaGfaAfGfAfuAfuAfcUfcCfaUf	A-108541.2	aUfgGfaGfuAfuAfuUfcUfcUfaGfcsC fsc
AD-5277 6.1	A-108989.1	GfuUfgGfaAfgAfCfUfgGfaAfaGfaCfaAf	A-108557.2	uUfgUfcUfuUfcCfaguCfuUfcCfaAfcscU fsc
AD-5277 7.1	A-108997.1	AfcAfuUfaUfaUfUfGfaAfuAfuUfcUfuUf	A-108573.2	aAfaGfaAfuAfuUfcaaUfaUfaAfuGfusU fsu

AD-5277 8.1	A-109005.1	CfaAfuCfcCfGfAfAfaAfcAfaAfgAfuUf	A-108589.2	aAfuCfuUfuGfuUfuucCfGfGfaUfGfsc fsa
AD-5277 9.1	A-109013.1	CfuAfcUfuGfGfAfUfcAfcAfaAfgCfaAf	A-108605.2	uUfgCfuUfuGfuGfaucCfcAfaGfuAfgsA fsa
AD-5278 0.1	A-109021.1	AfcAfaCfcUfaAfAfUfgGfuAfaAfuAfuAf	A-108621.2	uAfuAfuUfuAfcCfaauUfaGfGfuGfusU fsu
AD-5278 1.1	A-109029.1	AfuCfcAfuCfcAfAfCfaGfaUfuCfaGfaAf	A-108637.2	uUfcUfgAfaUfcUfguuGfGfaUfGfGfsc fsa
AD-5278 2.1	A-109037.1	AfaCfuGfaGfGfCfAfAfaUfuUfaAfaAfgAf	A-108653.2	uCfuUfuUfaAfaUfuugCfcUfcAfgUfusC fsa
AD-5278 3.1	A-109045.1	AfgAfgUfaUfgUfGfUfaAfaAfaUfcUfgUf	A-108669.2	aCfaGfaUfuUfuUfacaCfaUfaCfuCfusG fsu
AD-5278 4.1	A-109006.1	AfaUfcCfcGfGfAfAfAfaCfaAfaGfaUfuUf	A-108591.2	aAfaUfcUfuUfgUfuuuCfcGfGfGfaUfusG fsc
AD-5278 5.1	A-109014.1	UfaCfuUfgGfGfAfUfCfaCfaAfaGfcAfaAf	A-108607.2	uUfuGfcUfuUfgUfgauCfcCfaAfgUfasG fsa
AD-5278 6.1	A-109022.1	CfaAfcCfuAfaAfUfGfGfUfaAfaUfaUfaAf	A-108623.2	uUfaUfaUfuUfaCfcauUfuAfgGfuUfGfsc fsu
AD-5278 7.1	A-109030.1	UfuGfaAfuGfaAfCfUfgAfgGfcAfaAfuUf	A-108639.2	aAfuUfuGfcCfuCfaguUfcAfuUfcAfasA fsg
AD-5278 8.1	A-109038.1	AfcUfgAfgGfcAfAfAfuUfuAfaAfaGfGfAf	A-108655.2	uCfcUfuUfuAfaAfuuuGfcCfuCfaGfusU fsc
AD-5278 9.1	A-109046.1	GfaGfuAfuGfuGfUfAfaAfaAfuCfuGfuAf	A-108671.2	uAfcAfgAfuUfuUfuacAfcAfuAfcUfcsU fsg
AD-5279 1.1	A-109015.1	AfcUfuGfGfGfaUfCfAfcAfaAfgCfaAfaAf	A-108609.2	uUfuUfgCfuUfuGfugaUfcCfcAfaGfusA fsg
AD-5279 2.1	A-109023.1	AfuGfGfUfaAfaUfAfUfaAfcAfaAfcCfaAf	A-108625.2	uUfgGfuUfuGfuUfaauUfuUfaCfcAfuU fsu
AD-5279 3.1	A-109031.1	UfgAfaUfgAfaCfUfGfaGfGfCfaAfaUfuUf	A-108641.2	aAfaUfuUfgCfcUfcagUfuCfaUfuCfasA fsa
AD-5279 4.1	A-109039.1	CfuGfaGfGfCfaAfAfUfuUfaAfaAfgGfcAf	A-108657.2	uGfcCfuUfuUfaAfaauUfgCfcUfcAfgsU fsu
AD-5279 5.1	A-109047.1	AfgUfaUfgUfgUfAfAfaAfaUfcUfgUfaAf	A-108673.2	uUfaCfaGfaUfuUfuuaCfaCfaUfaCfusC fsu
AD-5279 6.1	A-109008.1	GfaAfaAfcAfaAfGfAfuUfuGfGfUfgUfuUf	A-108595.2	aAfaCfaCfcAfaAfucuUfuGfuUfuUfcsC fsg
AD-5279 7.1	A-109016.1	AfgUfgUfgGfaGfAfAfaAfcAfaCfcUfaAf	A-108611.2	uUfaGfGfUfuGfuUfuucUfcCfaCfaCfusC fsa
AD-5279 8.1	A-109024.1	GfuCfuCfaAfaAfUfGfGfAfaGfGfUfuAfuAf	A-108627.2	uAfuAfaCfcUfuCfcauUfuUfgAfgAfcsU fsu
AD-5279 9.1	A-109032.1	GfaAfuGfaAfcUfGfAfgGfcAfaAfuUfuAf	A-108643.2	uAfaAfuUfuGfcCfucaGfuUfcAfuUfcsA fsa
AD-5280 0.1	A-109040.1	UfgAfgGfcAfaAfUfUfuAfaAfaGfGfCfaAf	A-108659.2	uUfgCfcUfuUfuAfaauUfuGfcCfuCfasG fsu
AD-5280 1.1	A-109048.1	GfuAfuGfuGfuAfAfAfaAfuCfuGfuAfaUf	A-108675.2	aUfuAfcAfgAfuUfuuuAfcAfcAfuAfcscU fsc
AD-5280 2.1	A-109009.1	AfaAfaCfaAfaGfAfUfuUfgGfuGfuUfuUf	A-108597.2	aAfaAfcAfcCfaAfaucUfuUfgUfuUfusC fsc
AD-5280 3.1	A-109017.1	GfuGfuGfGfAfgAfAfAfaCfaAfcCfuAfaAf	A-108613.2	uUfuAfgGfuUfgUfuuuCfuCfcAfcAfcsU fsc
AD-5280 4.1	A-109025.1	AfuGfGfAfaGfGfUfAfAfuAfcUfcUfaUfaAf	A-108629.2	uUfaUfaGfaGfuAfuuaCfcUfuCfcAfuU fsu
AD-5280 5.1	A-109033.1	AfaUfgAfaCfuGfAfGfGfCfaAfaUfuUfaAf	A-108645.2	uUfaAfaUfuUfgCfcucAfgUfuCfaUfusC fsa
AD-5280 6.1	A-109041.1	GfaGfGfCfaAfaUfUfaAfaAfgGfcAfaUf	A-108661.2	aUfuGfcCfuUfuUfaaaUfuUfgCfcUfcsA fsg
AD-5280 7.1	A-109049.1	UfaUfgUfgUfaAfAfAfaUfcUfgUfaAfuAf	A-108677.2	uAfuUfaCfaGfaUfuuuUfaCfaCfaUfasC fsu
AD-5280 8.1	A-109010.1	AfcAfaAfgAfuUfUfGfGfUfgUfuUfuCfuAf	A-108599.2	uAfgAfaAfaCfaCfaaAfuCfuUfuGfusU fsu
AD-5280 9.1	A-109018.1	UfgUfgGfaGfaAfAfAfcAfaCfcUfaAfaUf	A-108615.2	aUfuUfaGfGfUfuGfuuuUfcUfcCfaCfasC fsu
AD-5281 0.1	A-109026.1	UfgGfaAfgGfuUfAfUfaCfuCfuAfuAfaAf	A-108631.2	uUfuAfuAfgAfgUfaaaAfcCfuUfcCfasU fsu

AD-5281 1.1	A-109034.1	AfuGfaAfcUfgAfGfGfcAfaAfuUfuAfaAf	A-108647.2	uUfuAfaAfuUfuGfccuCfaGfuUfcAfusU fsc
AD-5281 2.1	A-109042.1	AfgGfcAfaAfuUfUfAfaAfaGfgCfaAfuAf	A-108663.2	uAfuUfgCfcUfuUfuuaAfuUfuGfcCfusC fsa
AD-5281 3.1	A-109011.1	AfaGfaUfuUfgGfUfGfuUfuUfcUfaCfuUf	A-108601.2	aAfgUfaGfaAfaAfcacCfaAfaUfcUfusU fsg
AD-5281 4.1	A-109019.1	AfaAfcAfaCfcUfAfAfaUfgGfuAfaAfuAf	A-108617.2	uAfuUfuAfcCfaUfuuaGfgUfuGfuUfusU fsc
AD-5281 5.1	A-109027.1	AfuAfcUfcUfaUfAfAfaAfuCfaAfcCfaAf	A-108633.2	uUfgGfuUfgAfuUfuuaUfaGfaGfuAfuA fsa
AD-5281 6.1	A-109035.1	UfgAfaCfuGfaGfGfCfaAfaUfuUfaAfaAf	A-108649.2	uUfuUfaAfaUfuUfgccUfcAfgUfuCfasU fsu
AD-5281 7.1	A-109043.1	GfgCfaAfaUfuUfAfAfaAfgGfcAfaUfaAf	A-108665.2	uUfaUfuGfcCfuUfuuaAfaUfuUfgCfcsU fsc
AD-5281 8.1	A-109012.1	UfuUfuCfuAfcUfUfGfgGfaUfcAfcAfaAf	A-108603.2	uUfuGfuGfaUfcCfcaaGfuAfgAfaAfasC fsa
AD-5281 9.1	A-109020.1	AfaCfaAfcCfuAfAfAfuGfgUfaAfaUfaUf	A-108619.2	aUfaUfuUfaCfcAfuuuAfgGfuUfgUfusU fsu
AD-5282 0.1	A-109028.1	UfaCfuCfuAfuAfAfAfaUfcAfaCfcAfaAf	A-108635.2	uUfuGfgUfuGfaUfuuuAfuAfgAfgUfasU fsa
AD-5282 1.1	A-109036.1	GfaAfcUfgAfgGfCfAfaAfuUfuAfaAfaAf	A-108651.2	uUfuUfuAfaAfuUfugcCfuCfaGfuUfcsA fsu
AD-5282 2.1	A-109044.1	CfaGfaGfuAfuGfUfGfuAfaAfaAfuCfuUf	A-108667.2	aAfgAfuUfuUfuAfcacAfuAfcUfcUfgsU fsg

표 11

[0540]

ANGPTL3 GalNac-콘주게이트된 dsRNA를 이용한 단일 용량 스크린의 결과 변형 siRNA는 Hep3b 세포들 내에서 전 달감염에 의하여 그리고 상기 상태의 용량으로 1차 시노물구스 원숭이(PCH) 세포 내에서 자유 섭취에 의하여 시험되었다.

듀플 렉스 ID	10nM (RNAimax)	0.1nM (RNAimax)	500nM PCH Celsis (FU)	100nM PCH Celsis (FU)	10nM PCH Celsis (FU)	STDEV 10nM (RNAimax)	STDEV 0.1nM (RNAimax)	STDEV 500nM (FU)	STDEV 100nM (FU)
AD1955 /naive FU	0.93	0.93	1.01	0.91	1.17	0.02	0.08	0.09	0.00
AD1955 /naive FU	1.02	1.09	1.07	1.07	0.92	0.06	0.04	0.02	0.00
AD1955 /naive FU	1.06	0.99	0.93	1.02	0.93	0.03	0.00	0.09	0.01
AD1955 /naive FU	1.05	0.90	1.05	1.03	1.03	0.04	0.02	0.01	0.05
AD1955 /naive FU	1.06	1.08	0.90	0.97	1.03	0.02	0.01	0.02	0.04
AD1955 /naive FU	0.90	1.03	1.05	1.00	0.94	0.04	0.03	0.01	0.04
AD-451 65 (TTR)	0.91	0.98	1.06	0.98	0.96	0.05	0.01	0.05	0.00
AD-529 53.1	0.06	0.34	0.15	0.17	0.46	0.00	0.01	0.00	0.01
AD-529 54.1	0.09	0.39	0.17	0.20	0.55	0.00	0.01	0.00	0.01
AD-529 55.1	0.11	0.59	0.38	0.41	0.75	0.01	0.04	0.02	0.01

AD-529 56.1	0.31	0.94	0.79	0.94	1.17	0.01	0.00	0.02	0.06
AD-529 57.1	0.13	0.61	0.35	0.38	0.73	0.01	0.00	0.01	0.00
AD-529 58.1	0.19	0.74	0.66	0.71	0.97	0.01	0.01	0.02	0.07
AD-529 60.1	0.14	0.59	0.31	0.32	0.55	0.01	0.01	0.00	0.02
AD-529 61.1	0.05	0.66	0.27	0.24	0.49	0.00	0.00	0.00	0.02
AD-529 62.1	0.83	0.89	1.03	1.02	1.26	0.02	0.05	0.07	0.07
AD-529 63.1	0.07	0.72	0.46	0.56	0.91	0.00	0.00	0.00	0.00
AD-529 64.1	0.13	0.73	0.41	0.47	0.68	0.01	0.03	0.02	0.03
AD-529 65.1	0.07	0.44	0.16	0.18	0.43	0.00	0.01	0.00	0.01
AD-529 66.1	0.12	0.76	0.67	0.72	0.96	0.00	0.02	0.05	0.01
AD-529 67.1	0.10	0.75	0.44	0.58	0.89	0.01	0.04	0.02	0.03
AD-529 68.1	1.01	0.96	0.87	0.91	1.15	0.00	0.01	0.09	0.03
AD-529 69.1	0.04	0.46	0.22	0.29	0.59	0.00	0.00	0.01	0.02
AD-529 70.1	0.06	0.45	0.27	0.30	0.51	0.00	0.00	0.01	0.02
AD-529 71.1	0.08	0.55	0.20	0.22	0.45	0.00	0.00	0.01	0.02
AD-529 72.1	0.10	0.73	0.41	0.49	0.81	0.00	0.01	0.01	0.02
AD-529 73.1	0.11	0.73	0.36	0.46	0.75	0.01	0.01	0.03	0.02
AD-529 74.1	1.00	0.95	1.00	1.09	1.27	0.01	0.01	0.08	0.05
AD-529 75.1	0.07	0.54	0.25	0.34	0.66	0.00	0.01	0.01	0.01
AD-529 76.1	0.17	0.59	0.35	0.41	0.65	0.00	0.02	0.04	0.01
AD-529 77.1	0.07	0.45	0.16	0.25	0.50	0.01	0.02	0.00	0.02
AD-529 78.1	0.10	0.72	0.39	0.53	0.77	0.00	0.02	0.00	0.08
AD-529 79.1	0.54	0.92	0.99	1.12	1.28	0.01	0.02	0.02	0.04
AD-529 80.1	0.29	0.85	0.67	0.85	1.03	0.01	0.01	0.05	0.05
AD-529 81.1	0.07	0.44	0.20	0.26	0.59	0.01	0.02	0.00	0.00
AD-529 82.1	0.28	0.87	0.67	0.99	1.14	0.01	0.01	0.04	0.00
AD-529 83.1	0.06	0.40	0.14	0.40	0.46	0.00	0.00	0.01	0.05
AD-529 84.1	0.29	0.87	0.66	0.74	1.09	0.01	0.02	0.01	0.00
AD-529 85.1	0.72	0.87	0.89	1.18	1.22	0.03	0.00	0.05	0.03
AD-529 86.1	0.08	0.47	0.24	0.30	0.48	0.00	0.02	0.02	0.00
AD-529 87.1	0.16	0.83	0.42	0.73	1.09	0.00	0.00	0.01	0.02
AD-529 88.1	0.11	0.73	0.42	0.60	0.96	0.01	0.04	0.00	0.00

AD-529 89.1	0.05	0.48	0.15	0.42	0.46	0.00	0.02	0.00	0.02
AD-529 90.1	0.14	0.86	0.33	0.45	0.77	0.00	0.01	0.00	0.02
AD-529 91.1	0.16	0.86	0.58	0.69	1.05	0.00	0.00	0.02	0.00
AD-529 92.1	0.08	0.65	0.42	0.56	0.90	0.00	0.01	0.02	0.01
AD-529 93.1	0.13	0.87	0.53	0.76	1.08	0.02	0.03	0.04	0.04
AD-529 94.1	0.10	0.52	0.28	0.33	0.53	0.01	0.00	0.02	0.00
AD-529 95.1	0.06	0.56	0.19	0.41	0.60	0.00	0.01	0.04	0.02
AD-529 96.1	0.09	0.68	0.26	0.47	0.68	0.00	0.03	0.01	0.04
AD-529 97.1	0.59	1.03	0.87	0.51	1.25	0.05	0.01	0.00	0.01
AD-529 98.1	0.09	0.79	0.44	0.55	0.85	0.00	0.00	0.04	0.03
AD-529 99.1	0.08	0.57	0.17	0.36	0.84	0.01	0.00	0.01	0.02
AD-530 00.1	0.38	0.94	0.58	0.67	0.85	0.01	0.02	0.03	0.03
AD-530 01.1	0.05	0.48	0.21	0.18	0.40	0.00	0.00	0.01	0.00
AD-530 02.1	0.07	0.65	0.43	0.48	0.80	0.00	0.05	0.04	0.01
AD-530 03.1	0.05	0.46	0.31	0.34	0.56	0.01	0.01	0.00	0.02
AD-530 04.1	0.05	0.36	0.29	0.66	0.57	0.00	0.01	0.03	0.35
AD-530 05.1	0.05	0.72	0.32	0.58	0.83	0.01	0.00	0.01	0.29
AD-530 06.1	0.21	0.82	0.66	0.77	1.03	0.01	0.00	0.02	0.07
AD-530 07.1	0.12	0.76	0.55	0.73	0.74	0.01	0.00	0.00	0.08
AD-530 08.1	0.07	0.68	0.28	0.36	0.84	0.00	0.02	0.01	0.05
AD-530 09.1	0.10	0.61	0.48	0.60	0.91	0.00	0.02	0.01	0.01
AD-530 10.1	0.05	0.58	0.47	0.54	0.84	0.00	0.02	0.00	0.02
AD-530 11.1	0.07	0.65	0.29	0.34	0.84	0.00	0.03	0.07	0.01
AD-530 12.1	0.06	0.55	0.36	0.45	0.70	0.00	0.03	0.02	0.02
AD-530 13.1	0.11	0.85	0.59	0.70	1.01	0.00	0.00	0.03	0.03
AD-530 14.1	0.16	0.78	0.61	0.78	1.11	0.00	0.02	0.01	0.05
AD-530 15.1	0.03	0.35	0.25	0.37	0.46	0.01	0.01	0.01	0.00
AD-530 16.1	0.03	0.56	0.40	0.58	1.01	0.00	0.01	0.02	0.06
AD-530 17.1	0.07	0.71	0.64	0.78	0.98	0.00	0.01	0.01	0.05
AD-530 18.1	0.30	0.96	0.75	0.97	1.14	0.00	0.02	0.02	0.03
AD-530 19.1	0.27	0.99	0.77	1.05	1.31	0.00	0.01	0.01	0.04
AD-530 20.1	0.04	0.64	0.32	0.45	0.69	0.00	0.00	0.03	0.02

AD-530 21.1	0.04	0.68	0.36	0.48	0.70	0.01	0.01	0.02	0.07
AD-530 22.1	0.05	0.76	0.36	0.59	1.04	0.01	0.01	0.02	0.03
AD-530 23.1	0.10	0.83	0.69	0.84	0.97	0.01	0.01	0.06	0.02
AD-530 24.1	0.09	0.44	0.23	0.23	0.44	0.00	0.00	0.03	0.01
AD-530 25.1	0.09	0.87	0.58	0.80	1.09	0.00	0.03	0.01	0.04
AD-530 26.1	0.05	0.60	0.35	0.46	0.77	0.01	0.01	0.02	0.05
AD-530 27.1	0.02	0.32	0.26	0.30	0.45	0.00	0.01	0.02	0.03
AD-530 28.1	0.19	0.82	0.77	0.95	1.04	0.01	0.04	0.05	0.01
AD-530 29.1	0.02	0.52	0.32	0.41	0.72	0.00	0.00	0.01	0.02
AD-530 30.1	0.09	0.42	0.15	0.16	0.46	0.00	0.00	0.00	0.00
AD-530 31.1	0.12	0.79	0.63	0.73	1.04	0.02	0.05	0.02	0.04
AD-530 32.1	0.12	0.71	0.41	0.59	0.90	0.01	0.00	0.02	0.04
AD-530 33.1	0.02	0.48	0.20	0.21	0.51	0.00	0.02	0.02	0.01
AD-530 34.1	0.04	0.52	0.31	0.36	0.71	0.00	0.01	0.07	0.02
AD-530 35.1	0.02	0.63	0.34	0.50	0.85	0.00	0.02	0.03	0.00
AD-530 36.1	0.10	0.57	0.31	0.35	0.65	0.01	0.01	0.03	0.03
AD-530 37.1	0.08	0.47	0.27	0.36	0.60	0.00	0.02	0.01	0.03
AD-530 38.1	0.05	0.85	0.48	0.63	1.08	0.00	0.05	0.00	0.02
AD-530 39.1	0.08	0.82	0.45	0.64	0.97	0.00	0.01	0.01	0.03
AD-530 40.1	0.05	0.79	0.46	0.62	0.97	0.01	0.01	0.01	0.05
AD-530 41.1	0.06	0.72	0.59	0.61	0.86	0.00	0.01	0.05	0.06
AD-530 42.1	0.08	0.85	0.30	0.35	0.81	0.01	0.00	0.00	0.03
AD-530 43.1	0.63	1.00	0.92	1.04	1.07	0.03	0.00	0.06	0.03
AD-530 44.1	0.05	0.91	0.35	0.61	0.97	0.01	0.01	0.01	0.04
AD-530 45.1	0.20	1.00	0.85	1.00	0.98	0.00	0.03	0.04	0.01
AD-530 46.1	0.07	0.70	0.44	0.62	1.12	0.00	0.01	0.03	0.00
AD-530 59.1	0.35	1.04	0.75	0.85	0.86	0.01	0.01	0.03	0.02
AD-530 60.1	0.34	0.85	0.72	0.96	0.82	0.00	0.01	0.02	0.01
AD-530 61.1	0.17	0.94	0.36	0.37	0.59	0.00	0.00	0.02	0.00
AD-530 62.1	0.09	0.76	0.43	0.47	0.69	0.01	0.01	0.01	0.03
AD-530 63.1	0.06	0.48	0.18	0.16	0.25	0.00	0.01	0.01	0.01
AD-530 64.1	0.07	0.59	0.22	0.22	0.48	0.01	0.02	0.01	0.02

AD-530 65.1	0.08	0.97	0.45	0.39	0.64	0.01	0.01	0.02	0.01
AD-530 66.1	0.12	0.99	0.73	0.67	0.88	0.01	0.03	0.01	0.01
AD-530 67.1	0.12	1.08	0.59	0.60	0.79	0.00	0.12	0.01	0.01
AD-530 68.1	0.09	0.98	0.46	0.59	0.83	0.00	0.03	0.04	0.07
AD-530 69.1	0.04	0.69	0.35	0.43	0.59	0.00	0.01	0.01	0.04
AD-530 70.1	0.17	1.12	0.88	0.83	0.98	0.00	0.01	0.04	0.00
AD-530 71.1	0.07	0.70	0.23	0.23	0.43	0.00	0.00	0.02	0.00
AD-530 72.1	0.10	0.90	0.49	0.48	0.75	0.01	0.05	0.00	0.01
AD-530 73.1	0.07	0.63	0.27	0.30	0.43	0.00	0.00	0.01	0.01
AD-530 74.1	0.07	0.88	0.46	0.49	0.62	0.01	0.08	0.01	0.06
AD-530 75.1	0.05	0.76	0.29	0.35	0.50	0.01	0.01	0.00	0.02
AD-530 76.1	0.09	0.80	0.31	0.40	0.54	0.01	0.01	0.02	0.05
AD-530 77.1	0.07	0.96	0.29	0.28	0.49	0.00	0.03	0.00	0.01
AD-530 78.1	0.16	0.95	0.51	0.51	0.70	0.00	0.04	0.01	0.01
AD-530 79.1	0.08	0.96	0.59	0.67	0.83	0.00	0.02	0.01	0.03
AD-530 80.1	0.04	0.63	0.20	0.22	0.43	0.00	0.01	0.00	0.01
AD-530 81.1	0.16	1.02	0.63	0.75	0.87	0.00	0.09	0.00	0.02
AD-530 82.1	0.06	0.94	0.50	0.52	0.66	0.01	0.06	0.02	0.03
AD-530 83.1	0.14	0.87	0.48	0.50	0.80	0.01	0.02	0.04	0.06
AD-530 84.1	0.12	0.95	0.50	0.47	0.72	0.01	0.03	0.04	0.00
AD-530 85.1	0.27	1.02	0.68	0.81	0.99	0.01	0.01	0.01	0.05
AD-530 86.1	0.05	0.60	0.26	0.25	0.48	0.00	0.01	0.03	0.00
AD-530 87.1	0.05	0.56	0.32	0.39	0.53	0.00	0.01	0.01	0.03
AD-530 88.1	0.09	0.89	0.53	0.69	0.87	0.00	0.01	0.02	0.04
AD-530 89.1	0.29	0.97	0.58	0.57	0.78	0.01	0.00	0.02	0.02
AD-530 90.1	0.13	0.86	0.56	0.55	0.73	0.00	0.01	0.01	0.03
AD-530 91.1	0.12	0.82	0.27	0.35	0.66	0.00	0.03	0.03	0.01
AD-530 92.1	0.05	0.66	0.26	0.29	0.42	0.00	0.01	0.02	0.04
AD-530 93.1	0.08	0.68	0.36	0.44	0.55	0.00	0.02	0.03	0.04
AD-530 94.1	0.32	1.00	1.05	0.92	1.11	0.02	0.01	0.01	0.00
AD-530 95.1	0.14	0.77	0.29	0.29	0.49	0.00	0.02	0.00	0.01
AD-530 96.1	0.30	0.96	0.61	0.57	0.73	0.03	0.01	0.02	0.02

AD-530 97.1	0.37	0.97	0.67	0.82	0.86	0.01	0.01	0.01	0.02
AD-530 98.1	0.06	0.65	0.22	0.30	0.43	0.00	0.03	0.03	0.00
AD-530 99.1	0.34	0.99	0.61	0.81	0.91	0.00	0.00	0.04	0.02
AD-531 00.1	0.31	1.04	0.95	1.03	1.00	0.02	0.01	0.06	0.02
AD-531 01.1	0.46	0.93	0.63	0.69	0.78	0.00	0.01	0.04	0.03
AD-531 02.1	0.23	0.80	0.60	0.55	0.66	0.00	0.03	0.01	0.02
AD-531 03.1	0.05	0.61	0.27	0.32	0.50	0.01	0.02	0.00	0.01
AD-531 04.1	0.13	0.80	0.64	0.68	0.77	0.00	0.02	0.03	0.01
AD-531 05.1	0.15	0.77	0.43	0.65	0.77	0.01	0.03	0.02	0.02
AD-531 06.1	0.16	0.87	0.72	0.70	0.83	0.01	0.02	0.00	0.00
AD-531 07.1	0.19	0.95	0.62	0.65	0.90	0.00	0.02	0.01	0.03
AD-531 08.1	0.22	0.94	0.60	0.68	0.81	0.00	0.01	0.00	0.03
AD-531 09.1	0.16	1.01	0.82	0.78	0.96	0.01	0.08	0.04	0.01
AD-531 10.1	0.10	0.86	0.79	0.77	0.94	0.00	0.05	0.03	0.01
AD-531 11.1	0.22	0.78	0.94	0.85	1.04	0.01	0.01	0.01	0.01
AD-531 12.1	0.09	0.96	0.64	0.65	0.86	0.01	0.02	0.07	0.07
AD-531 13.1	0.10	0.97	0.71	0.77	0.88	0.01	0.05	0.01	0.02
AD-531 14.1	0.19	0.83	0.48	0.52	0.66	0.01	0.01	0.02	0.01
AD-531 15.1	0.10	0.59	0.42	0.44	0.66	0.01	0.03	0.04	0.00
AD-531 16.1	0.11	0.87	0.82	0.85	0.95	0.00	0.05	0.05	0.05
AD-531 17.1	0.52	0.64	1.21	1.00	1.08	0.01	0.03	0.09	0.04
AD-531 18.1	0.19	1.04	0.60	0.72	0.94	0.00	0.07	0.02	0.05
AD-531 19.1	0.06	0.77	0.44	0.47	0.64	0.01	0.03	0.00	0.01
AD-531 20.1	0.10	0.97	0.78	0.89	1.01	0.01	0.04	0.05	0.01
AD-531 21.1	0.23	0.80	0.58	0.69	0.90	0.01	0.02	0.04	0.02
AD-531 22.1	0.09	0.80	0.90	0.94	1.09	0.01	0.07	0.02	0.04
AD-531 23.1	0.27	0.74	0.95	0.93	0.97	0.00	0.01	0.03	0.01
AD-531 24.1	0.08	0.81	0.33	0.34	0.61	0.01	0.02	0.00	0.01
AD-531 25.1	0.08	0.82	0.34	0.38	0.58	0.00	0.02	0.00	0.01
AD-531 26.1	0.15	0.95	0.70	0.86	1.06	0.01	0.04	0.05	0.02
AD-531 27.1	0.21	0.81	0.62	0.75	0.91	0.02	0.04	0.01	0.03
AD-531 28.1	0.08	0.79	0.80	1.14	1.09	0.00	0.06	0.04	0.01

AD-531 29.1	0.48	0.78	1.05	1.00	1.10	0.00	0.01	0.06	0.01
AD-531 30.1	0.25	1.08	0.63	0.72	0.88	0.01	0.02	0.00	0.01
AD-531 31.1	0.14	0.96	0.54	0.57	0.81	0.02	0.02	0.05	0.01
AD-531 32.1	0.03	0.54	0.24	0.27	0.49	0.00	0.02	0.02	0.00
AD-531 33.1	0.12	0.76	0.50	0.67	0.93	0.00	0.03	0.01	0.01
AD-531 34.1	0.28	0.86	1.14	0.81	0.97	0.01	0.04	0.05	0.02
AD-531 35.1	0.47	0.74	1.03	0.94	1.09	0.01	0.03	0.04	0.07
AD-531 36.1	0.09	0.99	0.64	0.69	0.94	0.01	0.05	0.01	0.05
AD-531 37.1	0.08	0.75	0.39	0.39	0.59	0.01	0.03	0.00	0.00
AD-531 38.1	0.04	0.71	0.33	0.34	0.60	0.00	0.02	0.00	0.03
AD-531 39.1	0.11	0.76	0.55	0.66	0.84	0.01	0.01	0.06	0.01
AD-531 40.1	0.09	0.71	0.64	0.71	0.86	0.00	0.04	0.01	0.02
AD-531 41.1	0.24	1.09	0.77	0.91	0.93	0.00	0.01	0.00	0.06
AD-531 42.1	0.13	0.95	0.55	0.70	0.82	0.01	0.03	0.03	0.04
AD-531 43.1	0.13	0.91	0.67	0.83	0.94	0.01	0.00	0.03	0.03
AD-531 44.1	0.10	0.72	0.54	0.69	0.84	0.01	0.03	0.01	0.03
AD-531 45.1	0.08	0.72	0.70	0.78	0.88	0.01	0.03	0.01	0.08
AD-531 46.1	0.83	1.07	0.85	0.96	0.98	0.01	0.06	0.00	0.05
AD-531 47.1	0.08	0.56	0.27	0.34	0.47	0.00	0.01	0.01	0.01
AD-531 48.1	0.06	0.81	0.61	0.68	0.74	0.01	0.00	0.03	0.06
AD-531 49.1	0.23	0.86	0.71	0.83	0.92	0.01	0.02	0.06	0.02
AD-531 50.1	0.41	0.70	1.03	1.09	1.03	0.03	0.06	0.03	0.04

표 12

[0541]

ANGPTL3 GalNac-콘쥬게이트된 dsRNA 서열에 대한 용량 반응 스크린 결과 단일 용량 스크린으로부터 활성 siRNA의 부분집합(표 11의 데이터 지칭)은 용량 반응 실험에서 PCH 세포들 내의 자유 섭취에 의하여 시험되었다. 이러한 활성 siRNA의 부분집합도 Hep3B 세포들 내에서의 용량 반응에서 전달감염에 의하여 시험되었다.

	IC ₅₀ (nM)	
	자유 섭취	전달 감염(RNAiMax)
AD-53063.1	1.60	0.03
AD-53001.1	2.27	0.01
AD-53015.1	2.90	0.02
AD-52953.1	2.94	0.03
AD-52986.1	3.30	0.03
AD-53024.1	3.42	0.02
AD-53033.1	3.42	0.02
AD-53027.1	3.84	0.01

AD-53030.1	3.90	0.03
AD-53080.1	4.08	0.04
AD-53073.1	4.20	0.05
AD-52965.1	4.63	ND
AD-53092.1	5.37	ND
AD-53132.1	5.54	ND
AD-52983.1	5.55	ND
AD-52954.1	5.67	ND
AD-52961.1	6.37	ND
AD-52994.1	6.43	ND
AD-53098.1	6.58	ND
AD-52970.1	6.71	ND
AD-53075.1	6.74	ND
AD-53086.1	7.08	ND
AD-52971.1	7.50	ND
AD-53064.1	8.33	ND
AD-53147.1	8.34	ND
AD-52969.1	8.86	ND
AD-53077.1	8.98	ND
AD-52981.1	9.44	ND
AD-52977.1	10.45	ND
AD-53071.1	11.19	ND
AD-52960.1	13.03	ND
AD-53095.1	21.31	ND
AD-53103.1	21.92	ND

표 13

표 10에 열거된 서열들을 이용한 단일 용량 스크린의 결과

듀플렉스	10nM	0.1nM	0.025nM	STDEV 10nM	STDEV 0.1nM	STDEV 0.025nM
AD-52719.1	0.01	0.60	0.35	0.000	0.093	0.002
AD-52717.1	0.02	0.31	0.32	0.001	0.014	0.008
AD-52713.1	0.02	0.37	0.36	0.001	0.011	0.007
AD-52711.1	0.03	0.22	0.23	0.005	0.011	0.009
AD-52718.1	0.03	0.31	0.39	0.000	0.025	0.023
AD-52687.1	0.03	0.37	0.38	0.005	0.020	0.002
AD-52699.1	0.03	0.25	0.21	0.002	0.011	0.002
AD-52679.1	0.03	0.51	0.24		0.345	0.008
AD-52689.1	0.03	0.44	0.42	0.000	0.039	0.002
AD-52700.1	0.03	0.56	0.57	0.005	0.044	0.020
AD-52637.1	0.04	0.27	0.23	0.001	0.003	0.005
AD-52730.1	0.04	0.61	0.59	0.005	0.053	0.014
AD-52725.1	0.04	0.62	0.61	0.002	0.027	0.012
AD-52688.1	0.04	0.23	0.20	0.006	0.012	0.011
AD-52661.1	0.04	0.61	0.25	0.001	0.449	0.009
AD-52667.1	0.04	0.28	0.22	0.004	0.018	0.013
AD-52665.1	0.04	0.43	0.48	0.007	0.019	0.009
AD-52638.1	0.04	0.28	0.25	0.000	0.016	0.027
AD-52724.1	0.05	0.86	0.76	0.001	0.055	0.011
AD-52705.1	0.05	0.74	0.65	0.004	0.022	0.016
AD-52708.1	0.05	0.53	0.52	0.001	0.034	0.013
AD-52659.1	0.05	0.56	0.48	0.000	0.000	0.033
AD-52678.1	0.05	0.53	0.53	0.002	0.034	0.000
AD-52670.1	0.05	0.35	0.33	0.002	0.009	0.003
AD-52695.1	0.05	0.63	0.67	0.001	0.012	0.013
AD-52704.1	0.05	0.55	0.53	0.002	0.005	0.034
AD-52683.1	0.05	0.36	0.28	0.002	0.021	0.011

AD-52673.1	0.05	0.22	0.19	0.023	0.010	0.002
AD-52721.1	0.05	0.60	0.53	0.003	0.006	0.029
AD-52710.1	0.05	0.56	0.40	0.007	0.073	0.000
AD-52714.1	0.05	0.40	0.51	0.000	0.016	0.003
AD-52686.1	0.05	0.57	0.60	0.003	0.014	0.000
AD-52645.1	0.05	0.62	0.59	0.004	0.030	0.003
AD-52662.1	0.05	0.55	0.52	0.002	0.030	0.008
AD-52720.1	0.05	0.50	0.46	0.003	0.007	0.011
AD-52654.1	0.05	0.29	0.36	0.008	0.037	0.014
AD-52680.1	0.06	0.48	0.41	0.001	0.019	0.026
AD-52723.1	0.06	0.84	0.76	0.001	0.041	0.004
AD-52726.1	0.06	0.72	0.66	0.003	0.028	0.016
AD-52701.1	0.06	0.67	0.39	0.001	0.003	0.002
AD-52694.1	0.06	0.68	0.59	0.004	0.040	0.012
AD-52685.1	0.06	0.30	0.25	0.002	0.013	0.016
AD-52728.1	0.06	0.80	0.79	0.005	0.043	0.015
AD-52676.1	0.06	0.68	0.67	0.002	0.023	0.029
AD-52639.1	0.06	0.47	0.45	0.000	0.005	0.007
AD-52722.1	0.06	0.81	0.93	0.005	0.004	0.027
AD-52682.1	0.06	0.87	0.73	0.009	0.038	0.014
AD-52660.1	0.07	0.69	0.68	0.002	0.014	0.017
AD-52709.1	0.07	0.89	0.82	0.001	0.013	0.020
AD-52643.1	0.07	0.27	0.24	0.006	0.016	0.012
AD-52696.1	0.07	0.53	0.46	0.003	0.026	0.007
AD-52657.1	0.08	0.60	0.58	0.008	0.030	0.006
AD-52706.1	0.08	0.84	0.78	0.001	0.021	0.019
AD-52653.1	0.08	0.41	0.45	0.057	0.004	0.029
AD-52656.1	0.08	0.65	0.50	0.004	0.022	0.012
AD-52693.1	0.09	0.61	0.62	0.007	0.021	0.018
AD-52692.1	0.09	0.54	0.52	0.023	0.018	0.033
AD-52674.1	0.10	0.79	0.64	0.001	0.008	0.028
AD-52648.1	0.10	0.67	0.53	0.002	0.013	0.028
AD-52651.1	0.10	0.84	0.73	0.000	0.000	0.007
AD-52641.1	0.10	0.62	0.50	0.004	0.172	0.002
AD-52707.1	0.10	0.92	0.81	0.001	0.018	0.032
AD-52671.1	0.11	0.87	0.84	0.005	0.034	0.025
AD-52650.1	0.12	0.88	0.94	0.007	0.013	0.041
AD-52642.1	0.12	0.90	0.76	0.015	0.022	0.004
AD-52675.1	0.13	0.94	0.89	0.001	0.018	0.044
AD-52647.1	0.13	0.80	0.79	0.031	0.008	0.023
AD-52716.1	0.14	0.61	0.69	0.010	0.060	0.013
AD-52649.1	0.14	0.31	0.29	0.136	0.020	0.006
AD-52677.1	0.16	1.01	0.72	0.059	0.040	0.007
AD-52697.1	0.16	0.86	0.77	0.012	0.021	0.015
AD-52715.1	0.17	0.90	0.89	0.005	0.009	0.022
AD-52691.1	0.18	0.93	0.88	0.004	0.036	0.017
AD-52698.1	0.20	0.97	0.87	0.010	0.028	0.000
AD-52672.1	0.20	0.70	0.66	0.170	0.014	0.019
AD-52712.1	0.29	0.92	0.90	0.007	0.036	0.004
AD-52690.1	0.30	0.95	0.85	0.115	0.032	0.004
AD-52640.1	0.30	1.04	0.91	0.018	0.046	0.013
AD-52684.1	0.31	0.90	0.94	0.014	0.018	0.014
AD-52666.1	0.32	1.04	0.91	0.013	0.005	0.004
AD-52703.1	0.32	1.02	0.96	0.016	0.015	0.005
AD-52729.1	0.33	1.02	0.87	0.032	0.020	0.008
AD-52668.1	0.35	0.94	0.90	0.029	0.046	0.026
AD-52681.1	0.57	1.00	0.99	0.003	0.034	0.039
AD-52702.1	0.72	1.02	0.92	0.658	0.060	0.014

AD-52727.1	0.73	1.03	0.91	0.004	0.065	0.027
AD-52663.1	0.78	1.05	0.96	0.027	0.010	0.005
AD-52669.1	0.91	0.91	0.94	0.004	0.049	0.032
AD-1955	0.95	0.84	0.95	0.005	0.021	0.019
AD-1955	0.97	1.07	1.03	0.000	0.021	0.015
AD-1955	1.01	1.08	1.01	0.035	0.011	0.005
mock	1.02	0.96	0.97	0.030	0.037	0.005
AD-1955	1.08	1.03	1.02	0.032	0.051	0.005
AD-52652.1	1.13	1.11	1.02	0.028	0.043	0.020
AD-52658.1	1.33	1.10	0.93	0.091	0.043	0.018
AD-52664.1	1.49	0.95	0.88	0.438	0.019	0.009
AD-52752.1	0.03	0.43	0.69	0.002	0.015	0.017
AD-52741.1	0.03	0.56	0.86	0.001	0.044	0.021
AD-52804.1	0.03	0.49	0.89	0.001	0.002	0.017
AD-52764.1	0.03	0.54	0.79	0.005	0.016	0.078
AD-52770.1	0.03	0.58	0.78	0.000	0.006	0.027
AD-52735.1	0.03	0.31	0.46	0.003	0.031	0.009
AD-52810.1	0.03	0.67	0.86	0.001	0.013	0.025
AD-52759.1	0.03	0.54	0.79	0.000	0.018	0.023
AD-52736.1	0.03	0.51	0.60	0.004	0.012	0.023
AD-52775.1	0.03	0.54	0.73	0.005	0.024	0.022
AD-52758.1	0.03	0.57	0.78	0.001	0.014	0.050
AD-52743.1	0.03	0.45	0.67	0.002	0.018	0.033
AD-52747.1	0.04	0.57	0.84	0.002	0.061	0.058
AD-52819.1	0.04	0.26	0.45	0.005	0.001	0.022
AD-52765.1	0.04	0.68	0.83	0.000	0.013	0.053
AD-52754.1	0.04	0.76	1.00	0.000	0.007	0.015
AD-52787.1	0.05	0.55	0.68	0.001	0.043	0.060
AD-52791.1	0.05	0.70	0.91	0.001	0.014	0.084
AD-52811.1	0.05	0.73	0.84	0.002	0.014	0.058
AD-52817.1	0.05	0.77	0.92	0.003	0.011	0.031
AD-52745.1	0.06	0.62	0.77	0.007	0.021	0.000
AD-52749.1	0.06	0.63	0.88	0.005	0.037	0.043
AD-52740.1	0.06	0.83	0.94	0.007	0.012	0.051
AD-52796.1	0.06	0.72	0.92	0.003	0.021	0.054
AD-52820.1	0.06	0.90	0.87	0.001	0.026	0.064
AD-52809.1	0.06	0.76	0.90	0.001	0.037	0.027
AD-52760.1	0.06	0.81	0.97	0.001	0.056	0.047
AD-52767.1	0.07	0.55	0.55	0.001	0.016	0.013
AD-52734.1	0.07	0.61	0.64	0.004	0.003	0.003
AD-52794.1	0.07	0.94	0.87	0.007	0.014	0.051
AD-52797.1	0.07	0.69	0.87	0.004	0.000	0.038
AD-52737.1	0.08	0.70	0.84	0.004	0.031	0.012
AD-52812.1	0.08	0.75	0.88	0.004	0.000	0.056
AD-52748.1	0.08	0.70	0.89	0.001	0.010	0.009
AD-52782.1	0.08	0.68	0.78	0.004	0.023	0.011
AD-52816.1	0.08	0.71	0.88	0.003	0.042	0.060
AD-52763.1	0.08	0.68	0.77	0.002	0.013	0.026
AD-52788.1	0.08	0.89	1.00	0.004	0.017	0.034
AD-52762.1	0.08	0.78	0.91	0.007	0.046	0.009
AD-52785.1	0.08	0.88	0.95	0.002	0.004	0.019
AD-52800.1	0.09	0.82	0.94	0.001	0.040	0.005
AD-52792.1	0.09	0.93	0.94	0.002	0.018	0.037
AD-52784.1	0.10	0.84	0.92	0.000	0.066	0.032
AD-52746.1	0.10	0.82	0.93	0.002	0.060	0.059
AD-52814.1	0.10	0.85	0.88	0.002	0.042	0.013
AD-52751.1	0.10	0.88	0.98	0.005	0.030	0.067
AD-52786.1	0.10	0.81	0.81	0.006	0.028	0.048

AD-52755.1	0.10	0.93	0.99	0.003	0.032	0.048
AD-52808.1	0.11	0.98	0.92	0.000	0.038	0.032
AD-52815.1	0.11	0.96	0.96	0.002	0.009	0.000
AD-52805.1	0.11	0.79	0.86	0.003	0.050	0.008
AD-52777.1	0.11	0.88	0.94	0.001	0.065	0.000
AD-52756.1	0.11	0.92	0.91	0.003	0.032	0.004
AD-52733.1	0.12	0.66	0.65	0.005	0.071	0.022
AD-52739.1	0.13	0.83	0.95	0.002	0.008	0.061
AD-52780.1	0.13	0.70	0.67	0.012	0.021	0.059
AD-52798.1	0.13	0.64	0.97	0.001	0.006	0.038
AD-52776.1	0.14	0.97	0.94	0.011	0.029	0.023
AD-52753.1	0.15	0.88	1.09	0.001	0.048	0.005
AD-52778.1	0.16	0.76	0.69	0.003	0.067	0.003
AD-52744.1	0.16	0.90	0.91	0.002	0.000	0.049
AD-52750.1	0.16	0.87	1.01	0.000	0.060	0.055
AD-52774.1	0.17	0.71	0.89	0.002	0.010	0.017
AD-52803.1	0.18	0.87	0.92	0.015	0.026	0.040
AD-52821.1	0.18	0.86	0.87	0.005	0.046	0.055
AD-52781.1	0.18	0.78	0.66	0.008	0.000	0.023
AD-52779.1	0.20	0.83	0.66	0.002	0.024	0.016
AD-52793.1	0.20	0.74	0.88	0.010	0.025	0.069
AD-52799.1	0.20	0.75	1.01	0.005	0.018	0.010
AD-52761.1	0.22	0.83	0.92	0.000	0.024	0.023
AD-52768.1	0.22	0.96	0.97	0.001	ND	0.028
AD-52757.1	0.23	1.02	0.95	0.018	0.040	0.042
AD-52806.1	0.24	0.96	0.87	0.011	0.084	0.055
AD-52771.1	0.25	0.92	0.98	0.010	0.018	0.048
AD-52802.1	0.30	0.95	1.00	0.010	0.019	0.005
AD-52731.1	0.30	0.85	0.75	0.001	0.067	0.022
AD-52813.1	0.30	1.07	0.98	0.001	0.109	0.014
AD-52742.1	0.31	0.95	1.03	0.005	0.028	0.056
AD-52766.1	0.35	0.97	1.00	0.010	0.024	0.044
AD-52732.1	0.41	0.79	0.73	0.004	0.016	0.039
AD-52773.1	0.43	0.99	0.92	0.004	0.029	0.022
AD-52772.1	0.43	1.00	1.02	0.006	0.000	0.065
AD-52822.1	0.44	0.68	0.81	0.004	0.010	0.016
AD-52783.1	0.45	0.66	0.76	0.009	0.036	0.019
AD-52789.1	0.50	0.68	0.78	0.010	0.053	0.004
AD-52795.1	0.50	0.82	0.69	0.000	0.080	0.054
AD-52801.1	0.54	0.70	0.79	0.018	0.038	0.035
AD-52807.1	0.57	0.76	0.93	0.006	0.011	0.032
AD-52769.1	0.76	0.97	0.92	0.015	0.085	0.045
AD-1955	0.90	0.96	1.04	0.018	0.165	0.010
AD-52818.1	0.92	1.03	0.92	0.009	0.010	0.063
AD-1955	1.01	0.90	0.96	0.005	0.031	0.019
AD-1955	1.05	1.09	1.00	0.046	0.085	0.005
AD-1955	1.05	1.07	1.00	0.010	0.031	0.039
mock	1.20	0.98	0.92	0.000	0.014	0.005
mock	1.25	0.99	1.00	0.006	0.005	0.034

표 14

[0543]

표 13의 서열들의 부분집합을 이용한 용량 반응 스크린의 결과. 표 10의 활성 ANGPTL3 siRNA들의 부분집합은 용량 반응 스크린에 있어서 Hep3B 세포 내의 전달감염에 의하여 시험되었다.

듀플렉스	IC50 (nM)
AD-52819.1	0.0036

AD-52667.1	0.0037
AD-52638.1	0.0048
AD-52673.1	0.0049
AD-52711.1	0.0050
AD-52661.1	0.0054
AD-52654.1	0.0058
AD-52637.1	0.0058
AD-52643.1	0.0060
AD-52685.1	0.0062
AD-52670.1	0.0064
AD-52679.1	0.0064
AD-52649.1	0.0066
AD-52683.1	0.0069
AD-52688.1	0.0071
AD-52717.1	0.0072
AD-52699.1	0.0073
AD-52714.1	0.0086
AD-52718.1	0.0088
AD-52735.1	0.0093
AD-52653.1	0.0102
AD-52687.1	0.0109
AD-52680.1	0.0120
AD-52713.1	0.0133
AD-52720.1	0.0143
AD-52639.1	0.0161
AD-52696.1	0.0163
AD-52662.1	0.0179
AD-52659.1	0.0180
AD-52710.1	0.0195
AD-52689.1	0.0216
AD-52787.1	0.0242
AD-52765.1	0.0318

표 15

[0544] 콘쥬게이트되지 않은 버전 및 GalNac-콘쥬게이트된 버전이 합성되고 시험된 듀플렉스 쌍들의 ID 이러한 듀플렉스들은 동일한 서열 및 변형 패턴을 갖는다.

콘쥬게이트되지 않은 듀플렉스 ID	GalNac 콘쥬게이트된 듀플렉스 ID
AD-52637.1	AD-52953.1
AD-52638.1	AD-52954.1
AD-52639.1	AD-52955.1
AD-52640.1	AD-52956.1
AD-52641.1	AD-52957.1
AD-52642.1	AD-52958.1
AD-52643.1	없음
없음	AD-52960.1
없음	AD-52961.1
AD-52645.1	AD-52962.1
AD-52647.1	AD-52963.1
AD-52648.1	AD-52964.1
AD-52649.1	AD-52965.1
AD-52650.1	AD-52966.1
AD-52651.1	AD-52967.1
AD-52652.1	AD-52968.1
AD-52653.1	AD-52969.1
AD-52654.1	AD-52970.1
없음	AD-52971.1

AD-52656.1	AD-52972.1
AD-52657.1	AD-52973.1
AD-52658.1	AD-52974.1
AD-52659.1	AD-52975.1
AD-52660.1	AD-52976.1
AD-52661.1	AD-52977.1
AD-52662.1	AD-52978.1
AD-52663.1	AD-52979.1
AD-52664.1	AD-52980.1
AD-52665.1	AD-52981.1
AD-52666.1	AD-52982.1
AD-52667.1	AD-52983.1
AD-52668.1	AD-52984.1
AD-52669.1	AD-52985.1
AD-52670.1	AD-52986.1
AD-52671.1	AD-52987.1
AD-52672.1	AD-52988.1
AD-52673.1	AD-52989.1
AD-52674.1	AD-52990.1
AD-52675.1	AD-52991.1
AD-52676.1	AD-52992.1
AD-52677.1	AD-52993.1
AD-52678.1	AD-52994.1
AD-52679.1	AD-52995.1
AD-52680.1	AD-52996.1
AD-52681.1	AD-52997.1
AD-52682.1	AD-52998.1
AD-52683.1	AD-52999.1
AD-52684.1	AD-53000.1
AD-52685.1	AD-53001.1
AD-52686.1	AD-53002.1
AD-52687.1	AD-53003.1
AD-52688.1	AD-53004.1
AD-52689.1	AD-53005.1
AD-52690.1	AD-53006.1
AD-52691.1	AD-53007.1
AD-52692.1	AD-53008.1
AD-52693.1	AD-53009.1
AD-52694.1	AD-53010.1
AD-52695.1	AD-53011.1
AD-52696.1	AD-53012.1
AD-52697.1	AD-53013.1
AD-52698.1	AD-53014.1
AD-52699.1	AD-53015.1
AD-52700.1	AD-53016.1
AD-52701.1	AD-53017.1
AD-52702.1	AD-53018.1
AD-52703.1	AD-53019.1
AD-52704.1	AD-53020.1
AD-52705.1	AD-53021.1
AD-52706.1	AD-53022.1
AD-52707.1	AD-53023.1
AD-52708.1	AD-53024.1
AD-52709.1	AD-53025.1
AD-52710.1	AD-53026.1
AD-52711.1	AD-53027.1
AD-52712.1	AD-53028.1
AD-52713.1	AD-53029.1

AD-52714.1	AD-53030.1
AD-52715.1	AD-53031.1
AD-52716.1	AD-53032.1
AD-52717.1	AD-53033.1
AD-52718.1	AD-53034.1
AD-52719.1	AD-53035.1
AD-52720.1	AD-53036.1
AD-52721.1	AD-53037.1
AD-52722.1	AD-53038.1
AD-52723.1	AD-53039.1
AD-52724.1	AD-53040.1
AD-52725.1	AD-53041.1
AD-52726.1	AD-53042.1
AD-52727.1	AD-53043.1
AD-52728.1	AD-53044.1
AD-52729.1	AD-53045.1
AD-52730.1	AD-53046.1
AD-52731.1	AD-53059.1
AD-52732.1	AD-53060.1
AD-52733.1	AD-53061.1
AD-52734.1	AD-53062.1
AD-52735.1	AD-53063.1
AD-52736.1	AD-53064.1
AD-52737.1	AD-53065.1
없음	AD-53066.1
AD-52739.1	AD-53067.1
AD-52740.1	AD-53068.1
AD-52741.1	AD-53069.1
AD-52742.1	AD-53070.1
AD-52743.1	AD-53071.1
AD-52744.1	AD-53072.1
AD-52745.1	AD-53073.1
AD-52746.1	AD-53074.1
AD-52747.1	AD-53075.1
AD-52748.1	AD-53076.1
AD-52749.1	AD-53077.1
AD-52750.1	AD-53078.1
AD-52751.1	AD-53079.1
AD-52752.1	AD-53080.1
AD-52753.1	AD-53081.1
AD-52754.1	AD-53082.1
AD-52755.1	AD-53083.1
AD-52756.1	AD-53084.1
AD-52757.1	AD-53085.1
AD-52758.1	AD-53086.1
AD-52759.1	AD-53087.1
AD-52760.1	AD-53088.1
AD-52761.1	AD-53089.1
AD-52762.1	AD-53090.1
AD-52763.1	AD-53091.1
AD-52764.1	AD-53092.1
AD-52765.1	AD-53093.1
AD-52766.1	AD-53094.1
AD-52767.1	AD-53095.1
AD-52768.1	AD-53096.1
AD-52769.1	AD-53097.1
AD-52770.1	AD-53098.1
AD-52771.1	AD-53099.1

AD-52772.1	AD-53100.1
AD-52773.1	AD-53101.1
AD-52774.1	AD-53102.1
AD-52775.1	AD-53103.1
AD-52776.1	AD-53104.1
AD-52777.1	AD-53105.1
AD-52778.1	AD-53106.1
AD-52779.1	AD-53107.1
AD-52780.1	AD-53108.1
AD-52781.1	AD-53109.1
AD-52782.1	AD-53110.1
AD-52783.1	AD-53111.1
AD-52784.1	AD-53112.1
AD-52785.1	AD-53113.1
AD-52786.1	AD-53114.1
AD-52787.1	AD-53115.1
AD-52788.1	AD-53116.1
AD-52789.1	AD-53117.1
없음	AD-53118.1
AD-52791.1	AD-53119.1
AD-52792.1	AD-53120.1
AD-52793.1	AD-53121.1
AD-52794.1	AD-53122.1
AD-52795.1	AD-53123.1
AD-52796.1	AD-53124.1
AD-52797.1	AD-53125.1
AD-52798.1	AD-53126.1
AD-52799.1	AD-53127.1
AD-52800.1	AD-53128.1
AD-52801.1	AD-53129.1
AD-52802.1	AD-53130.1
AD-52803.1	AD-53131.1
AD-52804.1	AD-53132.1
AD-52805.1	AD-53133.1
AD-52806.1	AD-53134.1
AD-52807.1	AD-53135.1
AD-52808.1	AD-53136.1
AD-52809.1	AD-53137.1
AD-52810.1	AD-53138.1
AD-52811.1	AD-53139.1
AD-52812.1	AD-53140.1
AD-52813.1	AD-53141.1
AD-52814.1	AD-53142.1
AD-52815.1	AD-53143.1
AD-52816.1	AD-53144.1
AD-52817.1	AD-53145.1
AD-52818.1	AD-53146.1
AD-52819.1	AD-53147.1
AD-52820.1	AD-53148.1
AD-52821.1	AD-53149.1
AD-52822.1	AD-53150.1

[0545] 생체 내 시험

[0546] 실시예 3.

[0547] 시험 물질

- [0548] 본 발명의 dsRNA 서열들을 이용하여 생체 내 실험을 수행하였다. 실험에 이용된 dsRNA 서열은 GalNac-콘주게이트된 AD-52981이었다(“ANG”, 센스 서열: AfcAfuAfuUfuGfAfUfcAfgUfcUfuUfuUfL96(SEQ ID NO: 657); 안티센스 서열: aAfaAfaGfaCfuGfaucAfaAfuAfuGfusUfsg(SEQ ID NO: 842)). 음성 대조군으로 이용된 dsRNA 서열은 루시페라제-콘주게이트된 AD-48399B1이었다(“Luc”, 센스 서열: CfaCfuUfaCfGcfuGfaGfuAfcUfuCfGafL96(SEQ ID NO: 1728), 안티센스 서열: uCfGafaGfuAfcUfcAfgCfGufaAfgUfsgAfsu(SEQ ID NO: 1729)). 또한, 음성 대조군으로 이용된 것은 교번 2' -메틸 및 2' 플루오로 변형을 포함하는 GalNaI-콘주게이트된 AD-1955였다.
- [0550] 실험 절차
- [0551] dsRNA 서열들은 C57BL/6(WT) 및 ob/ob 마우스들 내에서 시험되었다. WT 마우스들은 dsRNA를 PBS, 20 mg/kg의 Luc 또는 5 또는 20 mg/kg의 ANG 의 5 일간 용량을 투여받았으며; ob/ob 마우스들은 20 mg/kg Luc 또는 20 mg/kg ANG로 제형된 NPL의 5 일간 용량을 투여받았다. 모든 시험 물질들은 도 1에 도시된 절차에 따라 피하 주사 투여되었다. 구체적으로, 시험 물질들의 5일 용량은 5 연속 일(0, 1, 2, 3 및 4 일)에 투여되었으며, 혈액 표본들은 투여-후 0, 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 15, 18, 21, 25, 30, 37, 45 및 50 일뿐만 아니라, 투여 전 5, 3 또는 1 일에 수거되었다. 수거된 혈액 표본들을 사용하여 ELISA 분석을 이용한 ANGPTL3 단백질의 발현을 측정하였다. 혈청 중성지방(TG), 저밀도 리포단백질 콜레스테롤(LDL), 고밀도 리포단백질 콜레스테롤(HDL) 및 총 콜레스테롤 수준도 올림푸스 분석기를 이용하여 측정되었다.
- [0553] 결과
- [0554] 쥐 ANGPTL3(대조군 또는 5 또는 20 mg/kg의 ANG를 투여한 후에 WT 마우스들에서 측정된 단백질인 mANGPTL3)의 수준이 도 2, 패널 A에 도시되어 있다. 대조군 또는 20 mg/kg의 ANG를 투여한 후에 ob/ob 마우스들에서 측정된 mANGPTL3 단백질의 수준은 도 2, 패널 B에 도시되어 있다. 데이터는 WT 및 ob/ob 마우스들에 대하여 ANG의 투여로 인해 대조군과 비교하여 mANGPTL3 단백질의 수준이 증가하였음을 나타낸다.
- [0555] 대조군 또는 20 mg/kg의 ANG를 투여한 후에 WT 마우스들에서 측정된 LDL-c의 수준이 도 3, 패널 A에 도시되어 있다. 대조군 또는 20 mg/kg의 ANG를 투여한 후에 ob/ob 마우스들에서 측정된 LDL-c의 수준이 도 3, 패널 B에 도시되어 있다. 데이터는 ANG의 투여로 인해 대조군과 비교하여 특히, ob/ob 마우스들에서 LDL-c의 수준이 감소하였음을 나타낸다.
- [0556] 대조군 또는 20 mg/kg의 ANG를 투여한 후에 WT 마우스들에서 측정된 중성지방의 수준이 도 4, 패널 A에 도시되어 있다. 대조군 또는 20 mg/kg의 ANG를 투여한 후에 ob/ob 마우스들에서 측정된 중성지방의 수준이 도 4, 패널 B에 도시되어 있다. 데이터는 ANG의 투여로 인해 대조군과 비교하여 특히, ob/ob 마우스들에서 중성지방의 수준이 감소하였음을 나타낸다.
- [0557] 대조군 또는 20 mg/kg의 ANG를 투여한 후에 WT 및 ob/ob 마우스들 각각에서 측정된 총 콜레스테롤(TC)의 수준이 도 5, 패널 A 및 B에 도시되어 있다. 데이터는 ANG의 투여로 인해 WT 마우스들이 아닌 ob/ob 마우스들에서 TC 수준이 적당히 감소됨을 나타낸다. 마찬가지로, 도 6의 그래프에 도시된 바와 같이, ANG를 투여하면 WT 마우스들이 아닌 ob/ob 마우스들에서 HDL-c 수준이 적당히 감소한다.
- [0559] 실시예 4.
- [0560] 시험 물질
- [0561] 본 발명의 dsRNA 서열의 단일 주사가 ANGPTL3 단백질의 수준에 미치는 영향을 시험하였다. 실험에 이용된 dsRNA 서열은 GalNac-콘주게이트된 AD-52981이었다(“ANG”, 센스 서열: AfcAfuAfuUfuGfAfUfcAfgUfcUfuUfuUfL96(SEQ ID NO: 657); 안티센스 서열: aAfaAfaGfaCfuGfaucAfaAfuAfuGfusUfsg(SEQ ID NO: 842)). PBS는 음성 대조군으로 사용하였다.
- [0563] 실험 절차
- [0564] dsRNA 서열들은 전장 인간 PCSK9 유전자의 간-특이적인 발현에 의해 특징되는 인간 PCS 형질전환 마우스 내에서

시험되었다. 인간 PCS 형질전환 마우스들에게 단일 피하 주사를 이용하여 AD-52981 또는 PBS를 투여하였다. 마우스들을 4 개 그룹들로 나누고, 각 그룹은 2 마리의 수컷과 2 마리의 암컷으로 이루어져 있다. 각각의 그룹은 PBS 또는 AD-52981을 5 mg/kg, 20 mg/kg 또는 60 mg/kg 용량의 주사를 맞았다. 혈액 표본들은 투여 전 1일 및 0 일 및 투여 후 72 시간에 수거되었다. ANGPTL3 단백질 수준은 ELISA에 의하여 측정하였고, 투여전 1 일 및 0 일의 수준과 비교하였다.

[0566] 결과

[0567] 인간 PCS 형질전환 마우스들에서 측정된 쥐 ANGPTL3 단백질(mANGPTL3)의 수준이 도 7에 도시되어 있다. 도시된 데이터는 PBS 대조군에 비교하여 표시되며, 각각의 군에서 2 마리의 수컷 및 2 마리의 암컷에 대한 평균을 나타낸다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 데이터는 AD-52981의 단일 주사의 투여로 인해 마우스들 내의 ANGPTL3 단백질의 수준이 용량-의존 방식으로 감소하여, 60 mg/kg의 용량은 ANGPTL3 단백질의 수준을 5 배 초과하여 감소시킴을 보여주고 있다(도 7 참조).

[0568] 서열

[0569] SEQ ID NO:1

[0570] >gi|41327750|ref|NM_014495.2| 호모 사피엔스 안지오포이에틴-유사 (ANGPTL3), mRNA

[0571] GTTCGCTGTCTTTAAACAAATGGAGATGACTACTAAGTCACATTGACTTTAACATGAGGTATCACTATACCTTATT

[0573] SEQ ID NO:2

[0574] >gi|297278846|ref|XM_001086114.2| 예측: 마카카 물라타 안지오포이에틴-유사 3 (ANGPTL3), mRNA

[0575] TTAAATACTGTATTAAAATAGGTTTCGCTGTCTTTTAAACAAATGGAGATGATGATTACTAAGTCACATTGACTTTAATATGAGGTATCACTATACCTTA

[0577] SEQ ID NO:3

[0578] >gi|142388354|ref|NM_013913.3| 무스 무스쿨루스 안지오포이에틴-유사 3 (Angptl3), mRNA

[0579] CAGTCTAACTACATTTTACGACTCGAGCTACAAGACTGGAAAGACAGCAAGCACTACGTTGAATACTCCTTTACCTGGGCAGTCACGAAACCACTACAGCTACATGTGGCTGAGATTGCTGGCAATATCCCTGGGGCCCTCCAGAGCACAGACCTGATGTTTCTACATGGAATCACAGAGCAAAGGACAGCTCTACTGTCCAGAAAGTTACTCAGGTGGCTGGTGGGAATGACATATGTGGAGAAAAACAACCTAAATGGAAAATACAACAAACCCAGAACCAATCCAGACCAGAGAGAAGAAGAGGGATCTACTGGAGACCTCAGAGCAGAAAGCTCTATGCTATCAAATCATCCAAATGATGCTCCAGCCCACCACCTAAGAAGCTTCAACTGAACTGAGACAAAATAAAGATCAATAAAATTAATATTAAGTCCTCCCGATCACTGTAGTAATCTGGTATTAAAATTTAATGGAAAGCTTGAGAATTGAATTTCAATTAGGTTTAACTCATTGTTAAGATCAGATATCACCGAATCAACGTAAACAAAATTTATC

[0581] SEQ ID NO:4

[0582] >gi|68163568|ref|NM_001025065.1| 라투스 노르베기쿠스 안지오포이에틴-유사 3 (Angptl3), mRNA

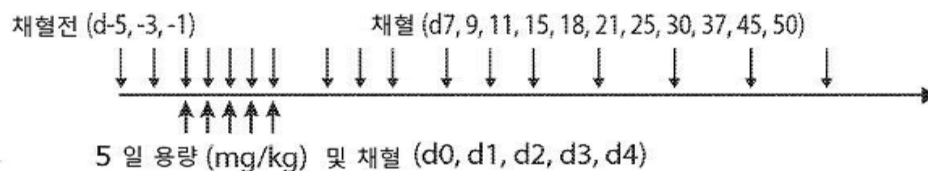
[0583] GGGTGTGTTGACACAGGCCTGAGACCATAGCGCTTTTGGGCAAGGGGGAGGAGGAGCAGAGGTGAATTGAAAGTTCAAGACCAGTCTGGGCCACACATTGATACTCCTTCTCGACATTAAGAATTATAAATTAAGCAGCAATTATAAAATGGGCTGTGGAATGTAACAATAAGCAAAAGCAGACCCAGTCTTCATAAAAC TGATTGGTAAATATTATCCATGATAGCAACTGCAATGATCTCATTGTACTTATCACTACTGCATGCCTGCAGTATGCTTGTGAAACTTAATTCTATAGTTC ATGGTTATCATAAGTCTTATTAAGGAACATAGTATACGCCATTGGCTCTAGTGAGGGGCCATGCTACAAATGAGCTGCAAGATAGCAGTATAGAGCTCTTT CAGTGATATCCTAAGCACACGTAACACAGGTGAAATGGGCTGGAGGCACAGTTGTGGTGAACACGCGGCCAGCAGGACACTGGGACTGATCCCCAGCAGC ACAAAGAAAGTGATAGGAACACAGAGCGAGAGTTAGAAGGGACAGGGTCACCGTCAGAGATACGGTGTCTAACTCCTGCAACCCTACCTGTAATTATTCCAT ATTATAAACATATACTATATACTGTGGTCTCTGCATGTTCTAGAATATGAATTCTATTTGATTGTAAAAACAAAACCTATAAAAAATAAGTAAAAAATAAAAA AATAAACAGATACTTAAATCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

[0585] SEQ ID NO:5 SEQ ID NO:1의 역 보체

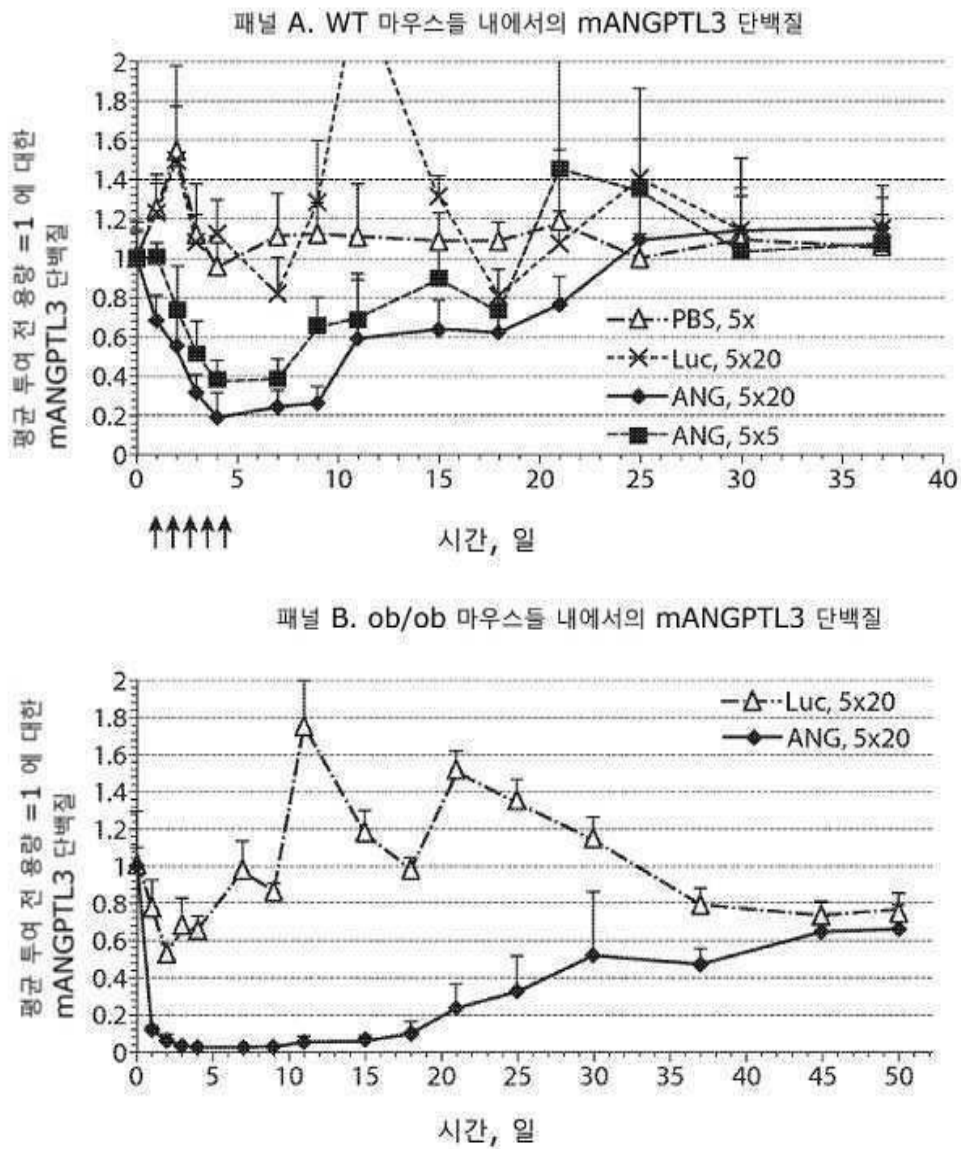
- [0586] AAAGAAGGAGCTTAATTGTGAACATTTTATCTTGATTTTCAATTTCAAGCAACGTGGAACGTGTTTCTTCTGGAA
- [0588] SEQ ID NO:6 SEQ ID NO:2의 역 보체
- [0589] GGAGCTTAATTGTGAACATTTTATCTTGATTTTCAATTTCAAGCAACGTGGAACGTGTTTCTTCTGGAAAGCAGACCTAGACTTCTTAACCTCTATATAT
- [0591] SEQ ID NO:7 SEQ ID NO:3의 역 보체
- [0592] CAGTCTAACTACATTTTACGACTCGAGCTACAAGACTGGAAAGACAGCAAGCACTACGTTGAATACTCCTTTACCTGGGCAGTCACGAAACCAACTACACGCTACATGTGGCTGAGATTGCTGGCAATATCCCTGGGGCCCTCCAGAGCACACAGACCTGATGTTTCTACATGGAATCACAGAGCAAAGGGACAGCTCTACGTGCCAGAAAGTTACTCAGGTGGCTGGTGGTGAATGACATATGTGGAGAAAACAACCTAAATGGAAAATACAACAAACCCAGAACCAAATCCAGACCAGAGAGAAGAAGAGGGATCTACTGGAGACCTCAGAGCAGAAAGCTCTATGCTATCAAAATATCCAAAATGATGTCCAGCCCACCACCTAAGAAGCTTCAACTGAACTGAGACAAAATAAAGATCAATAAATTAATTAATAAGTCCTCCGATCAGTGTAGTAATCTGGTATTAATAATTTAATGGAAAGCTTGAGAATTGAATTTCAATTAGGTTTAAACTCATGTGAAGATCAGATATCACCGAATCAACGTAAACAAAATTTATC
- [0594] SEQ ID NO:8 SEQ ID NO:4의 역 보체
- [0595] ATCTTGTTCTATATTTTTTGCTTCCTTCAGATGAAGAGGGGAGTAGTTCCTGGTGCTCTTGTTTGAATAAAGAGAATTTTCAGTGGGTCTTGAATGCCAGTCTTTCTGAGCTGATTTTCTATTTCTTTATCTGAATGTGCTGTTGACTTAGTGTGTTATATGTTCTCCACACTCTGGAGGAGTTCTCTTATGCTGTTATCTTGCTGTTCTACAAAACTTTAAAGTGACGTTACCTCTGGGTGCTCCCGAGCCCCAGGCGGGTTCTGAACCAAGCTGGTCAGCTGTTCCCTCCAAAGCCCTGACTCTGTGTTGGAGCGCCATCTTCCTCCAGTAGACTTTCAAGCTTTGAGTTCAAGTGACATATTCTTCACCTCTTCGTTTTTAACTTGTAGTTTAGATGTGGTTCTTCTAGCTCCTTTTCTCTTCTTTGATTTCATTGGTTTGAAGTGATAGGTCATAAAAAACACTGATCAAATATGTTGAGCTTCTGAAATATGTCATTAATTTGTCCCTTTGTCTTATGGACAAAATCTTTAAGACCATGACCCAGCTGCAGGAGGCCATTGGCTAAAAATTTTGACATCATCCAACATAGCAAACTCTTGATTTTGGCTCTGACGGTACAGAAATCAAAATGGCGAAAGGTCTGGATCAACTCTGGACGAAATTACTAGAGGAACAACAAAAAGGAGCAGCTTAATTGTGTGCATTTTGTTCATTTATCAATTTCAAGCAATTTGGAACGTC
- [0597] SEQ ID NO:9
- [0598] 마카카 파시쿨라리스 안지오펜테인-유사 3 (Angpt13), mRNA
- [0599] CTAATGAAGCAGGATTAAaTACTGTATTAAATAGGTTCGCTGTCTTTTAAACAAATGgaGATGATGATTACTAAGTCACATTGACTTTAATAtGAGGTATC ACTATACCTTAACATaTTtGTTAAaaCGTAAtAcTGTATACATTTtgtGtt

도면

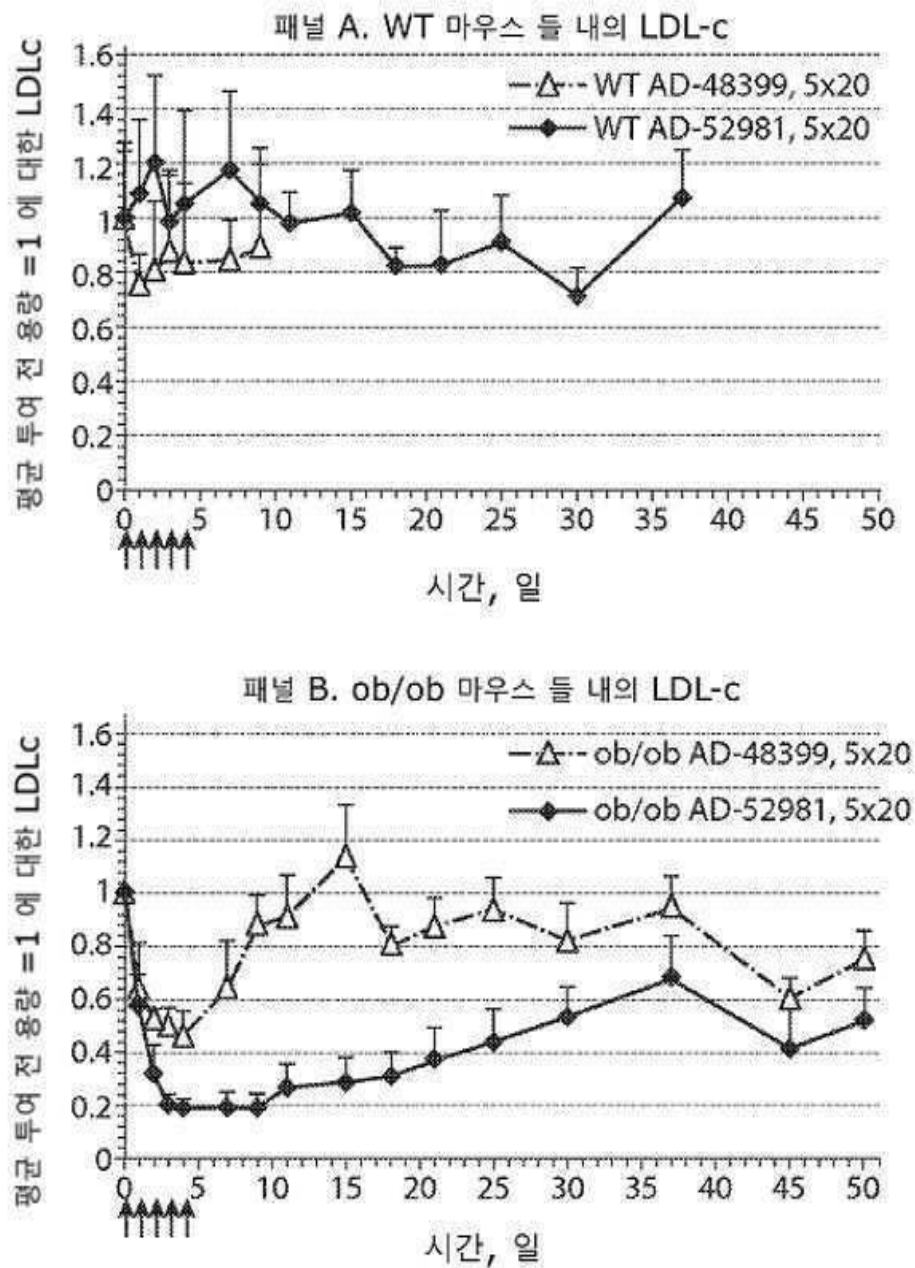
도면1



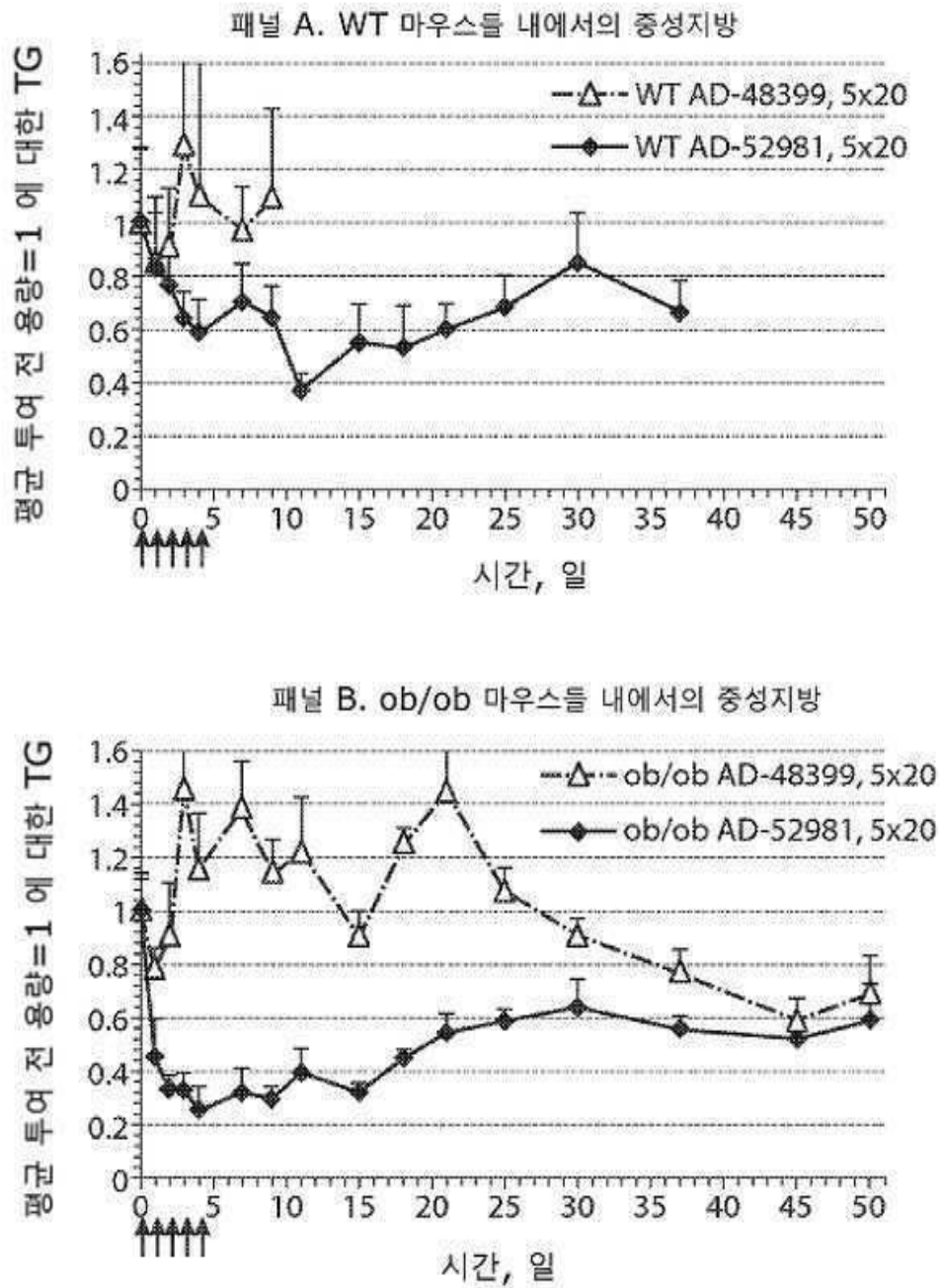
도면2



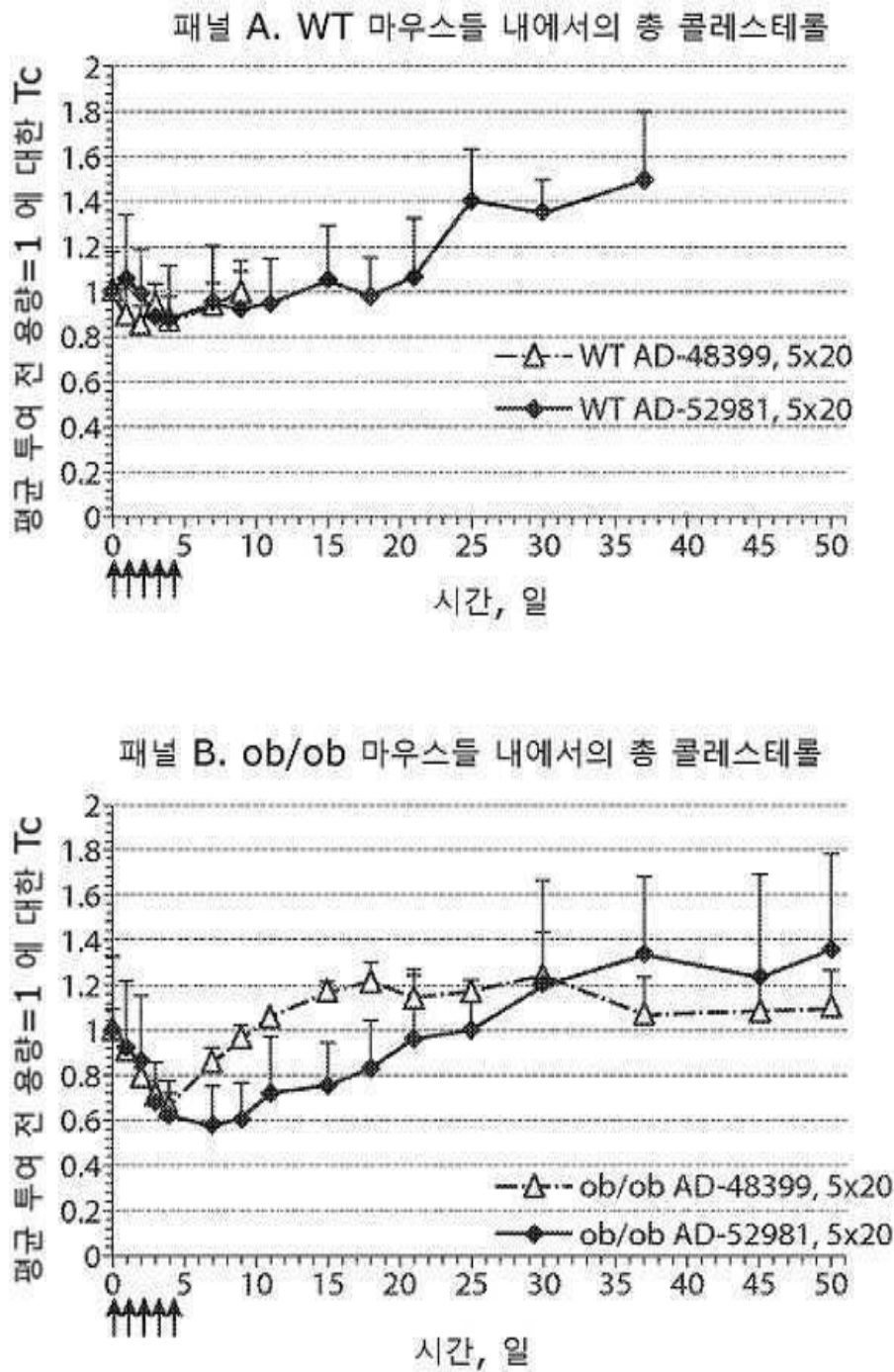
도면3



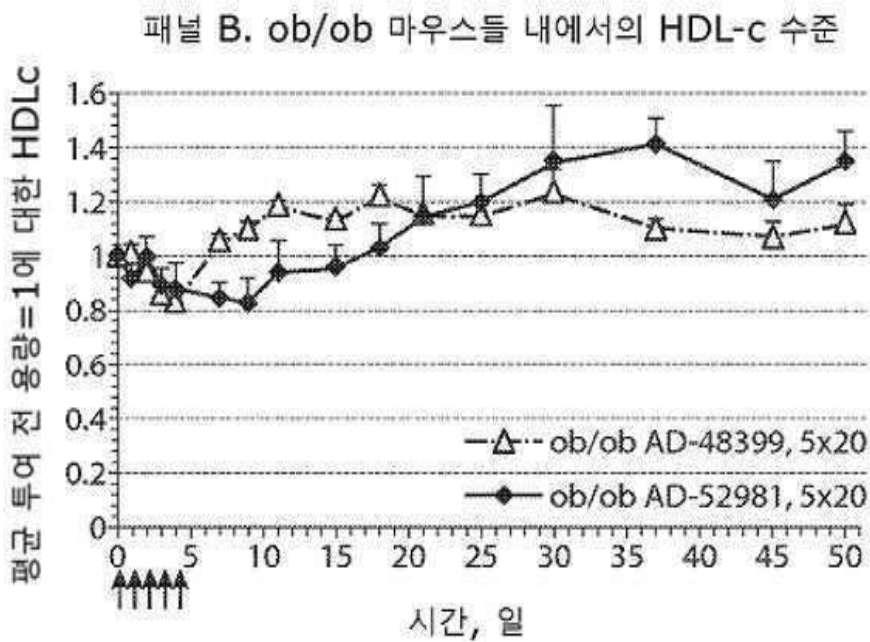
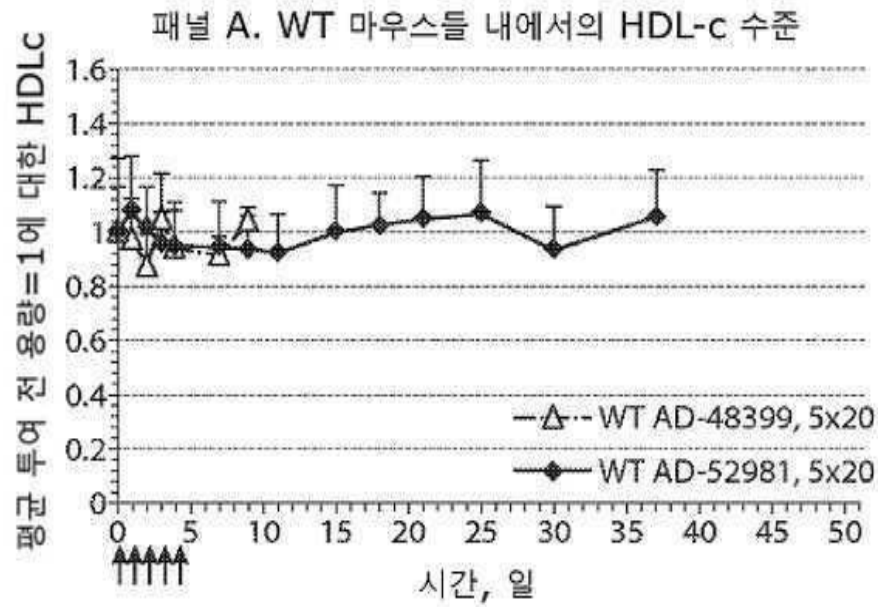
도면4



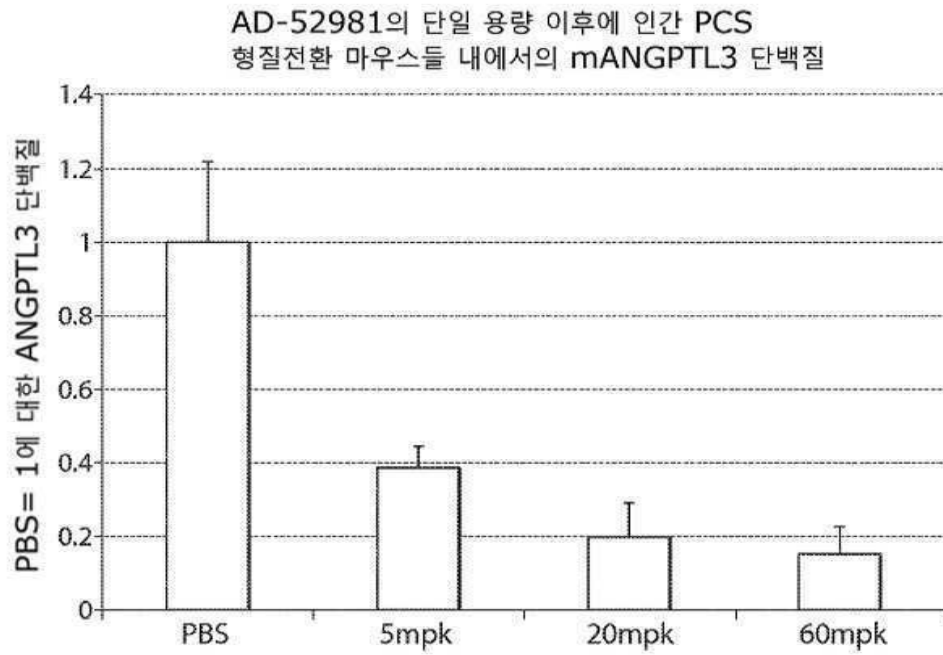
도면5



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS

<120> ANGIOPOIETIN-LIKE 3 (ANGPTL3) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF
USE THEREOF

<130> IF04P003/US

<150> US 61/638,288

<151> 2012-04-25

<150> US 61/499,620

<151> 2011-06-21

<160> 1729

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2126

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ttccagaaga aaacagtcc acgttgcttg aaattgaaaa tcaagataaa aatgttcaca

60

attaagctcc ttctttttat tgttcctcia gttatttcct ccagaattga tcaagacaat	120
tcatcatttg attctctatc tccagagcca aaatcaagat ttgctatgtt agacgatgta	180
aaaatttttag ccaatggcct ccttcagttg ggacatggtc ttaaagactt tgtccataag	240
acgaagggcc aaattaatga catatttcaa aaactcaaca tatttgatca gtctttttat	300
gatctatcgc tgcaaaccag tgaaatcaaa gaagaagaaa aggaactgag aagaactaca	360
tataaactac aagtcaaaaa tgaagaggta aagaatatgt cacttgaact caactcaaaa	420
cttgaagacc tcctagaaga aaaaattcta cttcaacaaa aagtgaataa tttagaagag	480
caactaacta acttaattca aaatcaacct gaaactccag aacaccaga agtaacttca	540
cttaaaactt ttgtagaaaa acaagataat agcatcaaag accttctcca gaccgtggaa	600
gaccaatata aacaattaaa ccaacagcat agtcaaataa aagaataga aaatcagctc	660
agaaggacta gtattcaaga acccacagaa atttctctat cttccaagcc aagagcacca	720
agaactactc cttttcttca gttgaatgaa ataagaaatg taaaacatga tggcattcct	780
gctgaatgta ccaccattta taacagaggt gaacatacaa gtggcatgta tgccatcaga	840
cccagcaact ctcaagtttt tcatgtctac tgtgatgta tatcaggtag tccatggaca	900
ttaattcaac atcgaataga tggatcacia aacttcaatg aaacgtggga gaactacaaa	960
tatggttttg ggaggcttga tggagaattt tggttgggcc tagagaagat atactccata	1020
gtgaagcaat ctaattatgt tttacgaatt gagttggaag actggaaaga caacaacat	1080
tatattgaat attcttttta cttgggaaat cacgaaacca actatacgt acatctagtt	1140
gcatctactg gcaatgtccc caatgcaatc ccgaaaaaca aagatttggt gttttctact	1200
tgggatcaca aagcaaaagg acatttcaac tgtccagagg gttattcagg aggctggtgg	1260
tggcatgatg agtgtggaga aaacaacctt aatggtaaat ataacaaacc aagagcaaaa	1320
tctaagccag agaggagaag aggattatct tggaaagtctc aaaatggaag gttatactct	1380
ataaaatcaa ccaaaatgtt gatccatcca acagattcag aaagctttga atgaactgag	1440
gcaaatttaa aaggcaataa tttaaacatt aacctcattc caagttaatg tggcttaata	1500
atctggtatt aaatccttaa gagaaagctt gagaaataga tttttttat cttaaagtca	1560
ctgtctattt aagattaaac atacaatcac ataaccttaa agaataccgt ttacatttct	1620
caatcaaaaat tcttataata ctatttggtt taaattttgt gatgtgggaa tcaattttag	1680
atggtcacia tctagattat aatcaatagg tgaacttatt aaataacttt tctaaataaa	1740
aaatttagag actttttatt taaaaggcat catatgagct aatatcacia ctttcccagt	1800
ttaaaaaact agtactcttg ttaaaactct aaacttgact aaatcacagag gactggtaat	1860

tgtacagttc ttaaatgttg tagtattaat ttcaaaacta aaaatcgtca gcacagagta 1920
 tgtgtaaaaa tctgtaatac aaatTTTTaa actgatgctt catTTtgcta caaaataatt 1980
 tggagtaaat gTTtgatatg atTTtatTTat gaaacctaata gaagcagaat taaatactgt 2040
 attaaaaataa gTtcgctgtc tTTaaacaaa tggagatgac tactaagtca cattgactTT 2100
 aacatgaggt atcactatac cttatt 2126

<210> 2

<211> 2149

<212> DNA

<213> Macaca mulatta

<400> 2

atatatagag ttaagaagtc taggtctgct tccagaagaa cacagttcca cgttgcttga 60
 aattgaaaat caggataaaa atgttcacaa ttaagctcct tctTTTTatt gTtcctctag 120
 ttatttctc cagaattgac caagacaatt catcatttga ttctgtatct ccagagccaa 180
 aatcaagatt tgctatgtta gacgatgtaa aaatTTtagc caatggcctc cttcagttgg 240
 gacatggctt taaagactTT gtccataaga ctaagggccca aattaatgac atatttcaaa 300
 aactcaacat atttgatcag tctTTTTatg atctatcact gcaaaccagt gaaatcaaag 360
 aagaagaaaa ggaactgaga agaactacat ataaactaca agtcaaaaat gaagaggtaa 420

agaatatgtc acttgaactc aactcaaaac ttgaaagcct cctagaagaa aaaattctac 480
 ttcaacaaaa agtgaaatat ttagaagagc aactaactaa cTTaattcaa aatcaacctg 540
 aaactccaga acatccagaa gtaacttcac tTaaaagttt tgtagaaaaa caagataata 600
 gcatcaaaga ctttctccag actgtggaag aacaatataa gcaattaaac caacagcaca 660
 gtcaaataaa agaaatagaa aatcagctca gaatgactaa tattcaagaa cccacagaaa 720
 tttctctatc ttccaagcca agagcaccaa gaactactcc ctttcttcag ctgaatgaaa 780
 taagaaatgt aaaacatgat ggcattcctg ctgattgtac caccatttac aatagagggtg 840

aacatataag tggcatgtat gccatcagac ccagcaactc tcaagTTTT catgtctact 900
 gtgatgttgt atcaggtaaa acctgtctaa ggagaataga tggatcacia aacttcaatg 960
 aaacgtggga gaactacaaa tatggtttcg ggaggcttga tggagaattc tggttgggcc 1020
 tagagaagat atactccata gtgaagcaat ctaattacgt tttacgaatt gagttggaag 1080
 actggaaaga caacaaacat tatattgaat attctTTTT cttggggaat cacgaaacca 1140
 actatacgt acatgtagtt aagattactg gcaatgtccc caatgcaatc ccggaataca 1200
 aagatttgggt gtttctact tgggatcaca aagcaaaaagg acacttcagc tgtccagaga 1260

gttattcagg aggcctgggtg tggcatgatg agtgtggaga aaacaaccta aatggtaaata 1320
ataacaaacc aagaacaaaa tctaagccag agcggagaag aggattatcc tggaagtctc 1380
aaaatggaag gttatactct ataaaaatcaa ccaaaatgtt gatccatcca acagattcag 1440
aaagctttga atgaactgag gcaaatTTaa aaggcaataa attaaacatt aaactcattc 1500
caagttaatg tggTTtaata atctggtatt aaatccttaa gagaaggctt gagaaataga 1560
TTTTTTatc ttaaagtcac tgtcaattta agattaaaca tacaatcaca taaccttaaa 1620
gaataccatt tacatttctc aatcaaaatt cctacaacac tatttgTTTT atattttgtg 1680

atgtgggaat caatTTtaga tggTcgcaat ctaaattata atcaacaggt gaacttacta 1740
aataactttt ctaaataaaa aacttagaga cTTtaatttt aaaagtcac atatgagcta 1800
atatcacaat tttcccagtt taaaaaacta gTTTTcttgt taaaactcta aacttgacta 1860
aataaagagg actgataatt atacagttct taaatttggt gtaatattaa tttcaaaact 1920
aaaaattgtc agcacagagt atgtgtaaaa atctgtaata taaattttta aactgatgcc 1980
tcattttgct acaaaataat ctggagtaaa ttttgatag gatttattta tgaaacctaa 2040
tgaagcagga ttaaatactg tattaataa ggttcgctgt cTTTtaaca aatggagatg 2100

atgattacta agtcacattg actTTaatat gaggtatcac tatacctta 2149

<210> 3

<211> 1598

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 3

caggaggag aagttccaaa ttgcttaaaa ttgaataatt gagacaaaa atgcacacaa 60
ttaaattatt cTTTTtggt gtTccttttag taattgcac cagagtggat ccagaccttt 120
catcatttga ttctgcacct tcagagccaa aatcaagatt tgctatgttg gatgatgtca 180
aaattttagc gaatggcctc ctgcagctgg gTcatggact taaagatttt gtccataaga 240
ctaagggaca aattaacgac atatttcaga agtcaacat atttgatcag tctTTTTatg 300

acctatcact tcgaaccaat gaaatcaaag aagaggaaaa ggagctaaga agaactacat 360
ctacactaca agTTaaaaac gaggaggtga agaacatgtc agtagaactg aactcaaagc 420
ttgagagtct gctggaagag aagacagccc ttcaacacaa ggtcagggtt ttggaggagc 480
agctaaccaa cTTaattcta agcccagctg gggctcagga gcaccagaa gtaacatcac 540
tcaaaagttt tgtagaacag caagacaaca gcataagaga actcctccag agtgtggaag 600
aacagtataa acaattaagt caacagcaca tgcagataaa agaaatagaa aagcagctca 660

gaaagactgg tattcaagaa ccctcagaaa attctctttc ttctaaatca agagcaccaa 720

gaactactcc cctctttcaa ctgaacgaaa cagaaaatac agaacaagat gaccttcctg 780

ccgactgctc tgccgtttat aacagaggcg aacatacaag tggcgtgtac actattaaac 840

caagaaactc ccaagggttt aatgtctact gtgatacca atcaggcagt ccatggacat 900

taattcaaca ccggaagat ggctcacagg acttcaacga aacatgggaa aactacgaaa 960

agggctttgg gaggctcgat ggagaatttt ggttgggcct agagaagatc tatgctatag 1020

tccaacagtc taactacatt ttacgactcg agctacaaga ctggaaagac agcaagcact 1080

acgttgaata ctcttttcac ctgggcagtc acgaaaccaa ctacacgcta catgtggctg 1140

agattgctgg caatatccct ggggccctcc cagagcacac agacctgatg tttctiacat 1200

ggaatcacag agcaaaggga cagctctact gtccagaaag ttactcaggt ggctggtggt 1260

ggaatgacat atgtggagaa aacaacctaa atggaaaata caacaaaccc agaaccaaat 1320

ccagaccaga gagaagaaga gggatctact ggagacctca gagcagaaag ctctatgcta 1380

tcaaatac caaaatgatg ctccagccca ccacctaaga agcttcaact gaactgagac 1440

aaaataaaag atcaataaat taaatattaa agtcctcccg atcactgtag taatctggta 1500

ttaaaatttt aatggaaagc ttgagaattg aatttcaatt aggtttaaac tcattgttaa 1560

gatcagatat caccgaatca acgtaacaa aattttatc 1598

<210> 4

<211> 1785

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 4

gacgttccaa attgcttgaa attgaataat tgaacaaaa atgcacacaa ttaagctgct 60

cctttttggt gticctctag taatttcgtc cagagttgat ccagaccttt cgccatttga 120

ttctgtaccg tcagagccaa aatcaagatt tgctatgttg gatgatgtca aaattttagc 180

caatggcctc ctgcagctgg gtcatggtct taaagatttt gtccataaga caaagggaca 240

aattaatgac atatttcaga agctcaacat atttgatcag tgtttttatg acctatcact 300

tcaaaccaat gaaatcaaag aagaggaaaa ggagctaaga agaaccacat ctaaactaca 360

agttaaaaac gaagagggtga agaatatgtc acttgaactg aactcaaagc ttgaaagtct 420

actggaggag aagatggcgc tccaacacag agtcagggtt ttggaggaa agctgaccag 480

cttggttcag aaccgcctg gggctcggga gcaccagag gtaacgtcac ttaaaagttt 540

tgtagaacag caagataaca gcataagaga actcctccag agtgtggaag aacaataaa 600

acaactaagt caacagcaca ttcagataaa agaaatagaa aatcagctca gaaagactgg 660
cattcaagaa cccactgaaa attctcttta ttctaaacca agagcaccaa gaactactcc 720

ccctcttcat ctgaaggaag caaaaaatat agaacaagat gatctgcctg ctgactgctc 780
tgccatttat aacagagggtg aacatacaag tggcgtgtat actattagac caagcagctc 840
tcaagtgttt aatgtctact gtgacacca atcaggcact ccacggacat taattcaaca 900
ccggaagat ggctctcaaa acttcaacca aacgtgggaa aactacgaaa agggttttgg 960
gaggcttgat ggtaaagtga tttccttgca tcactcactt atctgttgat ttaatagtat 1020
tagttgggtg tgttgacaca ggcctgagac catagcgctt ttgggcaagg ggggaggagg 1080
agcagcaggt gaattgaaag ttcaagacca gtctgggcca cacattgata ctcttctcgc 1140

acattaagaa ttataaatta agcagcaatt ataaaatggg ctgtggaaat gtaacaataa 1200
gcaaaagcag accccagctt tcataaaact gattggtaaa tattatccat gatagcaact 1260
gcaatgatct cattgtactt atcactactg catgcctgca gtatgcttgt tgaaacttaa 1320
ttctatagtt catggttata ataagtccta ttaaggaaca tagtatacgc cattggctct 1380
agtgaggggc catgctacaa atgagctgca aagatagcag tatagagctc tttcagtgat 1440
atcctaagca caacgtaaca caggtgaaat gggctggagg cacagttgtg gtggaacacg 1500
cggccagcag gacactggga ctgatcccca gcagcacaaa gaaagtgata ggaacacaga 1560

gcgagagtta gaaggacag ggtcaccgtc agagatacgg tgtctaactc ctgcaaccct 1620
acctgtaatt attccatatt ataacatat actatataac tgtgggtctc tgcattgtct 1680
agaatatgaa ttctatttga ttgtaaaaca aaactataaa aataagtaaa aaaataaaaa 1740
ataaacagat acttaaaatc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1785

<210> 5
<211> 2126
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 5

aataaggtat agtgatacct catgttaaag tcaatgtgac ttagtagtca tctccatttg 60
tttaagaca gcgaacttat tttaatacag tatttaattc tgcttcatta ggtttcataa 120

ataaatcata tcaaacattt actccaaatt atttttagc aaaatgaagc atcagtttaa 180
aaatttgtat tacagatttt tacacatact ctgtgctgac gatttttagt ttgaaatta 240
atactacaac atttaagaac tgtacaatta ccagtcctct gtatttagtc aagtttagag 300
ttttaacaag agtactagtt ttttaacttg ggaaagtgtg gatattagct catatgatgc 360

cttttaaaat aaaagtctct aaatttttta tttagaaaag ttatttaata agttcaccta 420
 ttgattataa tctagattgt gaccatctaa aattgattcc cacatcacia aatttaaaac 480
 aaatagtatt ataagaattt tgattgagaa atgtaaacgg tattctttaa ggttatgtga 540

ttgtatgttt aatcttaaat agacagtac tttagataa aaaaaatcta tttctcaagc 600
 tttctcttaa ggatttaata ccagattatt agaccacatt aacttggaat gaggttaatg 660
 tttaaattat tgccttttaa atttgcctca gttcattcaa agctttctga atctgttga 720
 tggatcaaca ttttggttga ttttatagag tataaccttc catittgaga cttccaagat 780
 aatctcttc tctctctgg cttagatttt gctcttggtt tgttatattt accatttagg 840
 ttgtttctc cacactcacc atgccaccac cagcctcctg aataaccctc tggacagttg 900
 aagtgtcctt ttgctttgtg atccaagta gaaaacacca aatctttgtt ttcgggatt 960

gcattgggga cattgccagt aatcgcaact agatgtagcg tatagtgggt ttcgtgattt 1020
 cccaagtaaa aagaatattc aatataatgt ttgttgtctt tccagtcttc caactcaatt 1080
 cgtaaaacat aattagattg cttcactatg gagtatatct tctctaggcc caaccaaatt 1140
 tctccatcaa gctcccaaa accatatattg tagttctccc acgtttcatt gaagttttgt 1200
 gatccatcta ttcgatgttg aattaatgtc catggactac ctgatataac atcacagtag 1260
 acatgaaaaa cttgagagtt gctgggtctg atggcataca tggcacttgt atgttcacct 1320
 ctgttataaa tggtggtaca ttcagcagga atgccaatcat gttttacatt tcttattca 1380

ttcaactgaa gaaagggagt agttcttgggt gctcttggct tggaagatag agaaatttct 1440
 gtgggttctt gaatactagt ccttctgagc tgattttcta tttcttttat ttgactatgc 1500
 tgttggttta atgtttata ttggctcttc acggtctgga gaaggtcttt gatgctatta 1560
 tcttgttttt ctacaaaagt ttttaagtga gttacttctg ggtgttctgg agtttcaggt 1620
 tgattttgaa ttaagttagt tagttgctct tctaaatatt tcaacttttg ttgaagtaga 1680
 attttttctt ctaggaggct ttcaagtatt gagttgagtt caagtacat attctttacc 1740
 tcttcatttt tgactttag tttatatgta gttcttctca gttccttttc ttcttcttg 1800

atttcactgg ttgcagcga tagatcataa aaagactgat caaatatgtt gagtttttga 1860
 aatatgtcat taatttgcc cttcgtctta tggacaaagt ctttaagacc atgtccaac 1920
 tgaaggaggc cattggctaa aatttttaca tctcttaaca tagcaaatct tgattttggc 1980
 tctggagata gagaatcaaa tgatgaattg tcttgatcaa ttcggagga aataactaga 2040
 ggaacaataa aaagaaggag cttaattgtg aacattttta tcttgatttt caatttcaag 2100
 caacgtggaa ctgttttctt ctggaa 2126

<210> 6

<211> 2149

<212> DNA

<213> Macaca mulatta

<400> 6

taaggtatag tgatacctca tattaaagtc aatgtgactt agtaatcatc atctccattt	60
gtttaaaaga cagcgaacct attttaatac agtatttaac cctgcttcat taggtttcat	120
aaataaatcc tatcaaaaat ttactccaga ttattttgta gcaaaatgag gcatcagttt	180
aaaaatttat attacagatt ttacacata ctctgtgctg acaattttta gttttgaaat	240
taatattaca acaaatttaa gaactgtata attatcagtc ctctttattt agtcaagttt	300
agagttttaa caagaaaact agttttttta actgggaaaa ttgtgatatt agctcatatg	360
atgactttta aaattaaagt ctctaagttt ttattttaga aaagtattt agtaagtcca	420
ctgttgatt ataattttaga ttgcgacat ctaaaattga ttccacatc acaaatata	480
aaacaaatag tgtttagga attttgattg agaaatgtaa atggtattct ttaaggttat	540
gtgattgtat gttaatctt aaattgacag tgactttaag ataaaaaat ctatttctca	600
agccttctct taaggattta ataccagatt attaaaccac attaacttgg aatgagttta	660
atgtttaatt tattgccttt taaatttggc tcagttcatt caaagcttcc tgaatctgtt	720
ggatggatca acattttggt tgattttata gagtataacc ttccattttg agacttccag	780
gataatcctc ttctccgctc tggcttagat ttgttcttg gtttgttata ttaccattt	840
aggttgtttt ctccacactc atcatgccac caccagcctc ctgaataact ctctggacag	900
ctgaagtgtc cttttgcttt gtgatcccaa gtgaaaaaca ccaaatcttt gttttccggg	960
attgcattgg ggacattgcc agtaatctta actacatgta gcgtatagtt ggtttcgtga	1020
tttccaagt aaaaagaata ttcaatataa tgtttgtgt ctttccagtc ttccaactca	1080
attcgtaaaa cgtaattaga ttgcttact atggagtata tcttctctag gccaaccag	1140
aattctccat caagcctccc gaaaccatat ttgtagttct cccacgttcc attgaagttt	1200
tgtgatccat ctattctcct tagacaggtt ttacctgata caacatcaca gtagacatga	1260
aaaacttgag agttgctggg tctgatggca tacatgccac ttatatgttc acctctattg	1320
taaatggtag tacaatcagc aggaatgcca tcatgtttta catttcttat ttcattcagc	1380
tgaagaaagg gagtagttct tgggtctctt ggcttgggaag atagagaaat ttctgtgggt	1440
tcttgaatat tagtcattct gagctgattt tctatttctt ttatttgact gtgctgttgg	1500
tttaattgct tatattgttc ttccacagtc tggagaaggc ctttgatgct attatcttgt	1560
ttttctacaa aacttttaag tgaagttact tctggatgtt ctggagtttc aggttgattt	1620

tgaattaagt tagttagttg ctcttctaaa tatttcactt tttgttgaag tagaattttt	1680
tcttctagga ggctttcaag ttttgagttg agttcaagtg acatattctt tacctcttca	1740
tttttgactt gtagtttata tgtagttctt ctcagttcct tttcttcttc tttgatttca	1800
ctggtttgca gtgatagatc ataaaaagac tgatcaaata tgttgagttt ttgaaatatg	1860
tcattaattt ggcccttagt cttatggaca aagtctttta gaccatgtcc caactgaagg	1920
aggccattgg ctaaaatttt tacatcgtct aacatagcaa atcttgattt tggctctgga	1980
gatacagaat caaatgatga attgtcttgg tcaattctgg aggaaataac tagaggaaca	2040
ataaaaaaga ggagcttaat tgtgaacatt tttatcctga ttttcaattt caagcaacgt	2100
ggaactgtgt tcttctggaa gcagacctag acttcttaac tctatatat	2149
<210> 7	
<211> 1598	
<212> DNA	
<213> Mus musculus	
<400> 7	
caggaggag aagttccaaa ttgcttaaaa ttgaataatt gagacaaaa atgcacacaa	60
ttaaattatt cttttttgtt gtctcttttag taattgcac cagagtggat ccagaccttt	120
catcatttga ttctgcacct tcagagccaa aatcaagatt tgctatgttg gatgatgtca	180
aaattttagc gaatggcctc ctgcagctgg gtcatggact taaagatttt gtccataaga	240
ctaagggaca aattaacgac atatttcaga agctcaacat atttgatcag tctttttatg	300
acctatcact tcgaaccaat gaaatcaaag aagaggaaaa ggagctaaga agaactacat	360
ctacactaca agttaaaaac gaggaggtga agaacatgtc agtagaactg aactcaaagc	420
ttgagagtct gctggaagag aagacagccc ttcaacacaa ggtcagggtt ttggaggagc	480
agctaaccaa cttaattcta agcccagctg gggctcagga gcaccagaa gtaacatcac	540
tcaaaagttt tgtagaacag caagacaaca gcataagaga actcctccag agtgtggaag	600
aacagtataa acaattaagt caacagcaca tgcagataaa agaaatagaa aagcagctca	660
gaaagactgg tattcaagaa ccctcagaaa attctctttc ttctaaatca agagcaccaa	720
gaactactcc cctcttcaa ctgaacgaaa cagaaaatac agaacaagat gaccttctg	780
ccgactgctc tgccgtttat aacagaggcg aacatacaag tggcgtgtac actattaaac	840
caagaaactc ccaagggttt aatgtctact gtgataccca atcaggcagt ccatggacat	900
taattcaaca ccggaaagat ggctcacagg acttcaacga aacatgggaa aactacgaaa	960
agggtcttgg gaggtcgtat ggagaatttt ggttgggcct agagaagatc tatgctatag	1020

tccaacagtc taactacatt ttacgactcg agctacaaga ctggaaagac agcaagcact	1080
acgttgaata ctcttttcac ctgggcagtc acgaaaccaa ctacacgcta catgtggctg	1140
agattgctgg caatatccct ggggccctcc cagagcacac agacctgatg ttttctacat	1200
ggaatcacag agcaaaggga cagctctact gtccagaaag ttactcaggt ggctgggtgt	1260
ggaatgacat atgtggagaa aacaacctaa atggaaaata caacaaaccc agaaccacaa	1320
ccagaccaga gagaagaaga gggatctact ggagacctca gagcagaaag ctctatgcta	1380
tcaaatacgc caaatgatg ctccagccca ccacctaaag agcttcaact gaactgagac	1440
aaaataaaag atcaataaat taaatattaa agtctctccg atcactgtag taatctggta	1500
ttaaaatfff aatggaaagc ttgagaattg aatttcaatt aggtttaaac tcattgttaa	1560
gatcagatat caccgaatca acgtaacaa aatttatc	1598
<210> 8	
<211> 1785	
<212> DNA	
<213> Rattus norvegicus	
<400> 8	
tttttttttt tttttttttt tttttgattt taagtatctg tttatttttt atttttttac	60
ttatttttat agttttgttt tacaatcaaa tagaattcat attctagaac atgcagagac	120
ccacagttat atagtatatg tttataatat ggaataatta caggtagggt tgcaggagtt	180
agacaccgta tctctgacgg tgacctgtc ctttctaact ctgctctgt gttectatca	240
ctttctttgt gctgctgggg atcagtccta gtgtcctgt ggccgcgtgt tccaccacaa	300
ctgtgcctcc agcccatctc acctgtgtta cgttgtgctt aggatatac tgaaagagct	360
ctatactgct atctttgcag ctcatctgta gcatggcccc tctactagac caatggcgta	420
tactatgttc cttaataaga cttatgataa ccatgaacta tagaattaag tttcaacaag	480
catactgcag gcatgcagta gtgataagta caatgagatc attgcagttg ctatcatgga	540
taatatattac caatcagttt tatgaagact ggggtctgct tttgcttatt gttacatttc	600
cacagcccat tttataattg ctgcctaatt tataattctt aatgtcgaga aggagtatca	660
atgtgtggcc cagactggtc ttgaactttc aattcacctg ctgctctcc tcccccttg	720
cccaaaagcg ctatggcttc aggcctgtgt caacacaccc aactaatact attaaatcaa	780
cagataagtg agtgatgcaa ggaaatcact ttaccatcaa gcctcccaaa acccttttcg	840
tagttttccc acgtttgggt gaagttttga gagccatctt tccggtgttg aattaatgtc	900
cgtggagtgc ctgattgggt gtcacagtag acattaaaca cttgagagct gcttgggtcta	960

atagtataca cgccacttgt atgttcacct ctgttataaa tggcagagca gtcagcaggc	1020
agatcatctt gtcttatatt ttttgcctcc ttcagatgaa gagggggagt agttcttggt	1080
gctcttggtt tagaataaag agaattttca gtgggttctt gaatgccagt ctttctgagc	1140
tgattttcta tttcttttat ctgaatgtgc tgttgactta gttgtttata ttgttcttcc	1200
acactctgga ggagtctctt tatgctgtta tcttgctgtt ctacaaaact ttttaagtac	1260
gttacctctg ggtgctcccg agccccaggc gggttctgaa ccaagctggt cagctgttcc	1320
tccaaagccc tgactctgtg ttggagcgcc atcttctcct ccagtagact ttcaagcttt	1380
gagttcagtt caagtacat attcttcacc tcttcgtttt taactttag tttagatgtg	1440
gttcttctta gctccttttc ctcttctttg atttcattgg tttgaagtga taggtcataa	1500
aaacactgat caaatatgtt gagcttctga aatatgtcat taatttgtcc ctttgtctta	1560
tggacaaaat cttaagacc atgaccagc tgcaggaggc cattggctaa aattttgaca	1620
tcatccaaca tagcaaactt tgattttggc tctgacggta cagaatcaaa tggcgaaagg	1680
tctggatcaa ctctggacga aattactaga ggaacaacaa aaaggagcag ctttaattgtg	1740
tgcatttttg tttcaattat tcaatttcaa gcaatttgga acgtc	1785
<210> 9	
<211> 2201	
<212> DNA	
<213> Macaca fascicularis	
<400> 9	
gggtagtata tagagttaag aagtctaggt ctgcttcag aagaacacag ttccacgctg	60
cttgaaattg aaaatcagga taaaatgtt cacaattaag ctcttctttt ttattgttcc	120
tctagttatt tctccagaa ttgaccaaga caattcatca tttgattctg tatctccaga	180
gccaaaatca agatttgcta tgttagacga tgtaaaaatt ttagccaatg gcctccttca	240
gttgggacat ggtcttaaag actttgtcca taagactaag ggccaaatta atgacatatt	300
tcaaaaaactc aacatatttg atcagctctt ttatgatcta tcaactgcaa ccagtgaat	360
caaagaagaa gaaaaggaac tgagaagaac tacatataaa ctacaagtca aaaatgaaga	420
ggtaagaat atgtcacttg aactcaactc aaaacttgaa agcctcctag aagaaaaaat	480
tctacttcaa caaaaagtga aatatttaga agagcaacta actaacttaa ttcaaaatca	540
acctgcaact ccagaacatc cagaagtaac ttactttaa agttttgtag aaaaacaaga	600
taatagcatc aaagaccttc tccagactgt ggaagaacaa tataagcaat taaaccaaca	660
gcatagtcaa ataaaagaaa tagaaaatca gctcagaatg actaatattc aagaaccac	720

agaaatttct ctatcttcca agccaagagc accaagaact actcccttcc ttcagctgaa 780
 tgaaataaga aatgtaaac atgatggcat tctgtctgat tgtaccacca tttaaatag 840
 aggtgaacat ataagtggca cgtatgccat cagaccacgc aactctcaag tttttcatgt 900
 ctactgtgat gtgtatcag gtagtccatg gacattaatt caacatcgaa tagatggatc 960

 acaaaacttc aatgaaacgt gggagaacta caaatatggg ttcgggaggc ttgatggaga 1020
 attctgggtg ggcttagaga agatatactc catagtgaag caatctaatt acgttttacg 1080
 aattgagttg gaagactgga aagacaacaa acattatatt gaatttctt tttacttggg 1140
 aaatcacgaa accaactata cgctacatgt agttaagatt actggcaatg tccccaatgc 1200
 aatcccgaa aacaaagatt tgggtgtttc tacttgggat cacaaagcaa aaggacactt 1260
 cagctgtcca gagagttatt caggaggctg gtggtggcat gatgagtgtg gagaaaacaa 1320
 cctaatggg aaatataaca aaccaagaac aaaatctaag ccagagcgga gaagaggatt 1380

 atcctggaag tctcaaatg gaaggttata cttataaaa tcaacaaaa tgttgatcca 1440
 tccaacagat tcagaaagct ttgaatgaac tgaggcaaat ttaaaaggca ataaattaaa 1500
 cattaaactc attccaagtt aatgtgggtt aataatctgg tattaaatcc ttaagagaag 1560
 gcttgagaaa tagatttttt tatcttaaag tcaactgtca ttaagatta aacatacaat 1620
 cacataacct taaagaatac catttacatt tctcaatcaa aattcttaca acactatttg 1680
 ttttatattt tgtgatgtgg gaatcaattt tagatggctg caatctaat tataatcaac 1740
 aggtgaactt actaaataac ttttctaat aaaaaactta gagacttta ttttaaaagt 1800

 catcatatga gctaattgca caattttccc agtttaaaaa actagttttc ttgttaaaac 1860
 tctaaacttg actaaataaa gaggactgat aattatacag ttcttaaatt tgttgtaata 1920
 ttaatttcaa aactaaaaat tgtcagcaca gatatgtgt aaaaatctgt aatataaatt 1980
 tttaactga tgcctcattt tgctacaaaa taatctggag taaatttttg ataggattta 2040
 tttatgaaac ctaatgaagc aggattaaat actgtattaa aatagggtcg ctgtcttta 2100
 aacaaatgga gatgatgatt actaagtcac attgacttta atatgaggtg tcactatacc 2160
 ttaacatatt tgttaaaacg tatactgtat acattttgtg t 2201

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Hydrophobic
 membrane translocation peptide

<400> 10

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 11

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

1 5 10

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Hydrophobic

membrane translocation peptide

<400> 13

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

1 5 10 15

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide	
<400> 14	
cuuacgcuga guacuucgat t	21
<210> 15	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 15	
ucgaaguacu cagcguaagt t	21
<210> 16	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 16	
uauuugauca gucuuuua	19
<210> 17	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 17	
gagcaacuaa cuaacuuaa	19
<210> 18	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 18

ggccaaaaua augacauau 19

<210> 19

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 19

cgaauugagu uggaagacu 19

<210> 20

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 20

ccuccuucag uugggacau 19

<210> 21

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 21

cacuugaacu caacucaa 19

<210> 22

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 22
guccauggac auuaauuca 19

<210> 23
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 23
aaucaagauu ugcuauuu 19

<210> 24
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 24
cuagagaaga uauacucca 19

<210> 25
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 25
cuaacuaacu uaaaucaaa 19

<210> 26
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 26

cuaacuaacu uaaaucaaa	19
<210> 27	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 27	
cauuuuuaca acaucgaau	19
<210> 28	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 28	
caaaauguug auccaacca	19
<210> 29	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 29	
cauauaaacu acaagucaa	19
<210> 30	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 30	
gaccagcaa cucucaagu	19

<210> 31
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 31
 gguugggccu agagaagau 19
 <210> 32
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 32
 guguggagaa aacaaccua 19
 <210> 33
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 33
 gacauuaau caacaucga 19
 <210> 34
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 34
 cauagugaag caaucuaau 19
 <210> 35
 <211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 35

cuauguuaga cgauguaaa

19

<210> 36

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 36

cacagaaaau ucucuaucu

19

<210> 37

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 37

guugggccua gagaagaua

19

<210> 38

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 38

gccaaaauca agauuugcu

19

<210> 39

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

acauauuuga ucagucuuu

19

<210> 40

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

acauauuuga ucagucuuu

19

<210> 41

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

cuuaaagacu uuguccaua

19

<210> 42

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

ccauagugaa gcaaucuaa

19

<210> 43

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

caacccaaaau guugaacca

19

<210> 44

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

cuacauauaa acuacaagu

19

<210> 45

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

gggaggcuug auggagaau

19

<210> 46

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

gguguuuuucu acuugggau

19

<210> 47

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 47

aagagcacca agaacuacu 19

<210> 48

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 48

uggagaaaac aaccuaauu 19

<210> 49

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 49

gcaacuaacu aacuaauu 19

<210> 50

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 50

caaccuaauu gguaauau 19

<210> 51

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 51	
gcuauguuag acgauguaa	19
<210> 52	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 52	
cccacagaaa uuucucuau	19
<210> 53	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 53	
gauuuggugu uuucuacuu	19
<210> 54	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 54	
cagagccaaa aucaagauu	19
<210> 55	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 55	
aaaaucaagau uugcuaugu	19

<210> 56

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

cauggacauu aaaucaaca 19

<210> 57

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

gauuugcuau guuagacga 19

<210> 58

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

gaacuacaua uaaacuaca 19

<210> 59

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

cgaauagaug gaucacaaa 19

<210> 60

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

cuuguuaaaa cucuaaacu 19

<210> 61

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

auuugaucag ucuuuuuau 19

<210> 62

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

uccauggaca uaaauuca 19

<210> 63

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

cacaauuaag cuccuucuu 19

<210> 64

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 64

caacauuuu gaucagucu 19

<210> 65

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 65

cuccauagug aagcaaucu 19

<210> 66

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 66

gccaaauuaa ugacauuu 19

<210> 67

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 67

caacagcaua gucaauuaa 19

<210> 68

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

ggaaaucacg aaaccaacu

19

<210> 69

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

caguugggac auggucuua

19

<210> 70

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

gacauggucu uaaagacuu

19

<210> 71

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

uguggagaaa acaaccuaa

19

<210> 72

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 72

guggagaaaa caaccuaaa

19

<210> 73

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 73

ccaacagcau agucaaaaua

19

<210> 74

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 74

caacaucgaa uagauggau

19

<210> 75

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 75

gcaaaauuaa aaggcaaua

19

<210> 76

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 76

caaaaucaag auuugcuau 19

<210> 77

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 77

agagccaaaa ucaagauuu 19

<210> 78

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 78

uaaaaagacu gaucaaaaua 19

<210> 79

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 79

uuuaguuagu uaguugcuc 19

<210> 80

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 80
aauaugucauu aauuuggcc 19
<210> 81
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 81
agucuuccaa cucaauucg 19
<210> 82
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 82
augucccaac ugaaggagg 19
<210> 83
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 83
uuugaguuga guucaagug 19
<210> 84
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 84

ugaauuaaug uccauggac	19
<210> 85	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 85	
aacauagcaa aucuugauu	19
<210> 86	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 86	
uggaguauau cuucucuag	19
<210> 87	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 87	
uuugaauuaa guuaguuag	19
<210> 88	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 88	
uuugaauuaa guuaguuag	19

<210> 89

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

auucgauguu gaauuaaug 19

<210> 90

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

uggauggauc aacauuuug 19

<210> 91

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

uugacuugua guuuauaug 19

<210> 92

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

acuugagagu ugcuggguc 19

<210> 93

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 93

aucuucucua ggccaacc

19

<210> 94

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 94

uagguuuuu ucuccacac

19

<210> 95

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95

ucgauguuga auuaauguc

19

<210> 96

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 96

auuagauugc uucacuaug

19

<210> 97

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

uuuacaucgu cuaacauag

19

<210> 98

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

agauagagaa auuucugug

19

<210> 99

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

uauucucucu aggcccaac

19

<210> 100

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 100

agcaaaucuu gauuuuggc

19

<210> 101

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

aaagacugau caaauaugu

19

<210> 102

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

aaagacugau caaauaugu

19

<210> 103

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

uauggacaaa gucuuaag

19

<210> 104

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

uuagauugcu ucacuaugg

19

<210> 105

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 105

uggaucaaca uuuugguug 19

<210> 106

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 106

acuuguaguu uauauguag 19

<210> 107

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 107

auucuccauc aagccuccc 19

<210> 108

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 108

aucccaagua gaaaacacc 19

<210> 109

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 109

aguaguucuu ggugcucuu	19
<210> 110	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 110	
auuuagguug uuucucca	19
<210> 111	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 111	
aaauaaguua guuaguugc	19
<210> 112	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 112	
auauuuacca uuugguug	19
<210> 113	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 113	
uuacaucguc uaacauagc	19

<210> 114

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 114

auagagaaa uucuguggg 19

<210> 115

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 115

aaguagaaaa caccaaac 19

<210> 116

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 116

aaucuugauu uuggcucug 19

<210> 117

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 117

acauagcaaa ucuugauuu 19

<210> 118

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

uguugaauua auguccaug 19

<210> 119

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

ucgucuaaca uagcaaauc 19

<210> 120

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

uguaguuuau auguaguuc 19

<210> 121

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

uuugugaacc aucuauucg 19

<210> 122

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

aguuuagagu uuuaacaag 19

<210> 123

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

auaaaaagac ugaucaaau 19

<210> 124

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

uugaauuaau guccaugga 19

<210> 125

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

aagaaggagc uaaauugug 19

<210> 126

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 126

agacugauca aaauuguug

19

<210> 127

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 127

agauugcuuc acuauggag

19

<210> 128

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 128

aaauauguau aaauuuggc

19

<210> 129

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 129

uuauuugacu augcuguug

19

<210> 130

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

aguugguuuc gugauuucc

19

<210> 131

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

uaagaccaug uccaacug

19

<210> 132

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

aagucuuuaa gaccauguc

19

<210> 133

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

uuagguuguu uuccacac

19

<210> 134

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 134

uuuagguugu uuuccacc 19

<210> 135

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 135

uauuugacua ugcuguugg 19

<210> 136

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 136

auccaucuau ucgauguug 19

<210> 137

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 137

uauugccuuu uaaaauugc 19

<210> 138

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 138	
auagcaaauc uugauuuug	19
<210> 139	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 139	
aaaauuugau uuuggcucu	19
<210> 140	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 140	
uauuugauca gucuuuuat t	21
<210> 141	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 141	
gagcaacuaa cuaacuuaat t	21
<210> 142	
<211> 21	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 142

ggccaaauua augacauaut t

21

<210> 143

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 143

cgaauugagu uggaagacut t

21

<210> 144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 144

ccuccuucag uugggacaut t

21

<210> 145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 145
cacuugaacu caacucaaat t 21
<210> 146
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 146
guccauggac auuaauucat t 21
<210> 147
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 147
aaucaagauu ugcuauguut t 21
<210> 148
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 148

cuagagaaga uauacuccat t	21
<210> 149	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 149	
cuaacuaacu uaauucaaat t	21
<210> 150	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 150	
cuaacuaacu uaauucaaat t	21
<210> 151	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 151	
cauuaauuca acaucgaaut t	21
<210> 152	
<211> 21	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 152

caaaauguug auccaucatt t 21

<210> 153

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 153

cauauaaacu acaagucaat t 21

<210> 154

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 154

gaccagcaa cucucaagut t 21

<210> 155

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 155

gguugggccu agagaagaut t 21

<210> 156

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 156

guguggagaa aacaaccuat t 21

<210> 157

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 157

gacauuaauu caacaucgat t 21

<210> 158

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 158
cauagugaag caaucuaaut t 21
<210> 159
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 159
cuauguuaga cgauguaaat t 21
<210> 160
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 160
cacagaaauu ucucuaucut t 21
<210> 161
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 161
guugggccua gagaagauat t 21
<210> 162

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 162

gccaaaauca agauuugcut t 21

<210> 163

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 163

acauauuuga ucagucuuut t 21

<210> 164

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 164

acauauuuga ucagucuuut t 21

<210> 165

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 165

cuuaaagacu uuguccauat t

21

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 166

ccauagugaa gcaaucuaat t

21

<210> 167

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 167

caacaaaau guugaucatt t

21

<210> 168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 168

cuacauauaa acuacaagut t

21

<210> 169

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 169

gggagguug auggagaaut t

21

<210> 170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 170

gguguuuucu acuugggaut t

21

<210> 171

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 171

aagagcacca agaacuacut t 21

<210> 172

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 172

uggagaaaac aaccuaaaut t 21

<210> 173

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 173

gcaacuaacu aacuaaauut t 21

<210> 174

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 174

caaccuaauu gguaaauaut t 21

<210> 175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 175

gcuauguuag acgauguaat t

21

<210> 176

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 176

cccacagaaa uuucucuaat t

21

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 177

gauuuggugu uuucuacuat t

21

<210> 178

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 178

cagagccaaa aucaagauut t

21

<210> 179

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 179

aaaucaagau uugcuauut t

21

<210> 180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 180

cauggacauu aaaucaacat t

21

<210> 181

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 181

gauuugcuau guuagacgat t

21

<210> 182

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 182

gaacuacaua uaaacuacat t

21

<210> 183

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 183

cgaauagaug gaucacaaat t

21

<210> 184

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 184

cuuguuaaaa cucuaaacut t

21

<210> 185

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 185

auuugaucag uuuuuuaut t

21

<210> 186

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 186

uccauggaca uuaauucaat t

21

<210> 187

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 187

cacaauuaag cuccuucut t

21

<210> 188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 188

caacauuuu gaucagucut t

21

<210> 189

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 189

cuccauagug aagcaaucut t

21

<210> 190

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 190

gccaaauuaa ugacauauut t

21

<210> 191

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide	
<400> 191	
caacagcaua gucaaaauaat t	21
<210> 192	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 192	
ggaaaucacg aaaccaacut t	21
<210> 193	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 193	
caguugggac auggucuut t	21
<210> 194	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 194	
gacauggucu uaaagacuut t	21

<210> 195

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 195

uguggagaaa acaaccuaat t

21

<210> 196

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 196

guggagaaaa caaccuaat t

21

<210> 197

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 197

ccaacagcau agucaaauat t

21

<210> 198

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 198

caacaucgaa uagauggaut t

21

<210> 199

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 199

gcaaaauuaa aaggcauat t

21

<210> 200

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 200

caaaaucaag auuugcuat t

21

<210> 201

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 201
agagccaaaa ucaagauut t 21

<210> 202
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 202
uaaaaagacu gaucaauat t 21

<210> 203
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 203
uuaaguuagu uaguugcuct t 21

<210> 204
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 204

aauaugucauu aauuuggcct t	21
<210> 205	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 205	
agucuuccaa cucaauucgt t	21
<210> 206	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 206	
augucccaac ugaaggaggt t	21
<210> 207	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 207	
uuugaguuga guucaagugt t	21
<210> 208	
<211> 21	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 208

ugaauuaaug uccauggact t

21

<210> 209

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 209

aacauagcaa aucuugauut t

21

<210> 210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 210

uggaguauau cuucucuagt t

21

<210> 211

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 211

uuugaauuaa guuaguuagt t 21

<210> 212

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 212

uuugaauuaa guuaguuagt t 21

<210> 213

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 213

auucgauguu gaauuaagt t 21

<210> 214

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 214	
uggauggauc aacauuuugt t	21
<210> 215	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 215	
uugacuugua guuuauaugt t	21
<210> 216	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 216	
acuugagagu ugcuggguct t	21
<210> 217	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 217	
aucuucucua ggcccaacct t	21
<210> 218	

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 218

uagguuguuu ucuccacact t 21

<210> 219

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 219

ucgauguuga auuaauguct t 21

<210> 220

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 220

auuagauugc uucacuaugt t 21

<210> 221

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 221

uuuacaucgu cuaacauagt t

21

<210> 222

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 222

agauagagaa auuucugugt t

21

<210> 223

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 223

uauucucucu aggcccaact t

21

<210> 224

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide
 <400> 224
 agcaaaucuu gauuuuggct t 21
 <210> 225
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 225
 aaagacugau caaauaugut t 21
 <210> 226
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 226
 aaagacugau caaauaugut t 21

<210> 227
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 227
 uauggacaaa gucuuaaagt t 21

<210> 228

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 228

uuagauugcu ucacuauggt t

21

<210> 229

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 229

uggaucaaca uuuugguugt t

21

<210> 230

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 230

acuuguaguu uauauguagt t

21

<210> 231

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 231

auucuccauc aagccucct t 21

<210> 232

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 232

aucccaagua gaaaacacct t 21

<210> 233

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 233

aguaguucuu ggugcucuut t 21

<210> 234

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 234
auuuagguug uuuucuccat t 21
<210> 235
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 235
aaauaaguua guuaguugct t 21
<210> 236
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 236
auauuuacca uuuagguugt t 21
<210> 237
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 237

uuacaucguc uaacauagct t	21
<210> 238	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 238	
auagagaaa uucuguggt t	21
<210> 239	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 239	
aaguagaaaa caccaaauct t	21
<210> 240	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 240	
aaucuugauu uuggcucgt t	21
<210> 241	
<211> 21	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 241

acauagcaaa ucuugauuut t 21

<210> 242

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 242

uguugaauua auguccaagt t 21

<210> 243

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 243

ucgucuaaca uagcaaauct t 21

<210> 244

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 244

uguaguuuau auguaguuct t 21

<210> 245

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 245

uuugugaucc aucuauucgt t 21

<210> 246

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 246

aguuuagagu uuuaacaagt t 21

<210> 247

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 247
auaaaaagac ugaucaaaut t 21
<210> 248
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 248
uugaauuaau guccauggat t 21
<210> 249
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 249
aagaaggagc uuaauugut t 21
<210> 250
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 250
agacugauca aaauuguut t 21
<210> 251

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 251

agauugcuuc acuauggagt t 21

<210> 252

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 252

aaauaugucau uaauuuggct t 21

<210> 253

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 253

uuauuugacu augcuguugt t 21

<210> 254

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 254

aguugguuuc gugauuucct t

21

<210> 255

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 255

uaagaccaug uccaacugt t

21

<210> 256

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 256

aagucuuaa gaccaugct t

21

<210> 257

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 257

uuagguuguu uuccacat t 21

<210> 258

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 258

uuuagguugu uuuccact t 21

<210> 259

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 259

uauuugacua ugcuguugt t 21

<210> 260

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 260

auccaucuau ucgauguugt t 21

<210> 261
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 261
 uauugccuuu uaaauuugct t 21

<210> 262
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 262
 auagcaaauc uugauuuugt t 21

<210> 263
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 263
 aaaucuugau uuuggcucut t 21

<210> 264
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

aaagacaaca aacauuauau u 21

<210> 265

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

acaauuaagc uccuucuuuu u 21

<210> 266

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

ugucacuuga acucaacuca a 21

<210> 267

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

ucacaauuaa gcuccuucuu u 21

<210> 268

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 268
cuugaacuca acucaaaacu u 21
<210> 269
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 269
cuccauagug aagcaaucua a 21
<210> 270
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 270
caauuaagcu ccuucuuuuu a 21
<210> 271
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 271
accagcaac ucuaaguuu u 21
<210> 272
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 272	
gaauauguca cuugaacuca a	21
<210> 273	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 273	
aaauaagcuc cuucuuuuua u	21
<210> 274	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 274	
cauuauauug aaauuucuuu u	21
<210> 275	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 275	
acuaacuaac uuaauucaaa a	21
<210> 276	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 276	

uuauuguucc ucuaguauu u	21
<210> 277	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 277	
cauagugaag caaucuaau a	21
<210> 278	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 278	
ccauagugaa gcaaucuaau u	21
<210> 279	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 279	
gaucacaaaa cuucaugaa a	21
<210> 280	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 280	
auggaagguu auacucuaa a	21

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 281

uccauaguga agcaaucuaa u

21

<210> 282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 282

cuauguuaga cgauguaaaa a

21

<210> 283

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 283

auuaagcucc uucuuuuuau u

21

<210> 284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 284

aacuaacuaa cuuaauuca a

21

<210> 285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

ggccaaauua augacauuu u 21

<210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

uuuuauuguu ccucuaguua u 21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

acauauuuga ucagucuuuu u 21

<210> 288

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

cccagcaacu cucaaguuuu u 21

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 289

cagguagucc auggacauua a

21

<210> 290

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 290

acugagaaga acuacauua a

21

<210> 291

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 291

gagcaacuaa cuaacuuaau u

21

<210> 292

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 292

aacaaccuaa augguaaaau u

21

<210> 293

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 293
ccuagagaag auauacucca u 21

<210> 294
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 294
caacauauuu gaucagucuu u 21

<210> 295
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 295
acaacaaaca uuauauugaa u 21

<210> 296
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 296
acauauaaac uacaagucaa a 21

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

oligonucleotide
 <400> 297
 cuaguuaauu ccuccagaau u 21
 <210> 298
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 298
 aagagcaacu aacuaacuua a 21
 <210> 299
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 299
 uuuauuguuc cucuaguau u 21
 <210> 300
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 300
 cuccuagaag aaaaaauuc a 21

<210> 301
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 301
aacaacauu auauugaaua u 21
<210> 302
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 302
ggaaucacg aaaccaacua u 21
<210> 303
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 303
aacauuuug aucagucuuu u 21
<210> 304
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 304
uggaagguua uacucuauaa a 21
<210> 305
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 305

ggagaacuac aaauaugguu u	21
<210> 306	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 306	
gaaaacaaag auuugguguu u	21
<210> 307	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 307	
aguguggaga aaacaaccua a	21
<210> 308	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 308	
gucacuugaa cucaacucua a	21
<210> 309	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 309	
gauggaucac aaaacuucua u	21
<210> 310	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

acaaacauua uauugaauau u

21

<210> 311

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

uguggagaaa acaaccuaaa u

21

<210> 312

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 312

aucagucuuu uuaugaucua u

21

<210> 313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

gacaacaaac auuauauuga a

21

<210> 314

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

caacagcaua gucaauuaa a 21

<210> 315

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

cugagaagaa cuacauuaa a 21

<210> 316

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

ugcuauuuu gacgauguaa a 21

<210> 317

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

aaccacaga aauuucua u 21

<210> 318

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

cuucaacaaa aagugaaaau u 21

<210> 319

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

ucacuugaac ucaacucaaa a 21

<210> 320

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

cauagucaaa uaaaagaaau a 21

<210> 321

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 321

caaaaacuca acauuuuga u 21

<210> 322

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 322
uacuucaaca aaaagugaaa u 21
<210> 323
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 323
gaccagcaa cucucaaguu u 21
<210> 324
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 324
uugaaugaac ugaggcaau u 21
<210> 325
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 325
uauaaacuac aagucaaaaa u 21
<210> 326
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 326

aaacaagaua auagcauca a 21

<210> 327

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 327

caacuaacua acuuauuca a 21

<210> 328

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 328

gcuauguuag acgauguaaa a 21

<210> 329

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 329

acuugggauc acaaagcaaa a 21

<210> 330

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 330

uugcuauguu agacgaugua a	21
<210> 331	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 331	
aacugagaag aacuacauau a	21
<210> 332	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 332	
gauguaaaaa uuuuagccaa u	21
<210> 333	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 333	
acuccauagu gaagcaaucu a	21
<210> 334	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 334	
uucaacaaaa agugaaauau u	21

<210> 335

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 335

cuagagaaga uauacuccau a

21

<210> 336

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 336

caaccuaaaau gguaaaauua a

21

<210> 337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 337

gaaaucacga aaccaacuau a

21

<210> 338

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 338

ccacagaaau uucucuauu u

21

<210> 339

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 339

aaaucaagau uugcuauguu a 21

<210> 340

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 340

acauuaauuc acaucgaau a 21

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 341

ccagagccaa aaucagauu u 21

<210> 342

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 342

cuacuucaac aaaaagugaa a 21

<210> 343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

gacauuaauu caacaucgaa u 21

<210> 344

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

ggacauuaau ucaacaucga a 21

<210> 345

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

gcgauagucaa auaaaagaaa u 21

<210> 346

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

cucucaaguu uuucaugucu a 21

<210> 347

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 347

aucgaauaga uggaucacaa a

21

<210> 348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 348

acauuauuuu gaauauucuu u

21

<210> 349

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 349

uuauuacac aucgaauaga u

21

<210> 350

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 350

gauuauagca ucaaagaccu u

21

<210> 351

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide	
<400> 351	
ugacauuuu caaaaacua a	21
<210> 352	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 352	
aaaauuauga cauauucaa a	21
<210> 353	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 353	
gaagauauac uccauaguga a	21
<210> 354	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 354	
aaauuuuaga agagcaacua a	21
<210> 355	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 355
cgauguaaaa auuuuagcca a 21
<210> 356
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 356
uucaacaucg aaugaugga u 21
<210> 357
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 357
guguggagaa aacaaccuaa a 21
<210> 358
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 358
ucaacauuu ugaucagucu u 21
<210> 359
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 359

ucagguaguc cauggacauu a	21
<210> 360	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 360	
uuuagaagag caacuaacua a	21
<210> 361	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 361	
uacauauaaa cuacaaguc a	21
<210> 362	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 362	
ggaucacaaa acuucaauga a	21
<210> 363	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 363	
agagcaacua acuaacuuaa u	21

<210> 364
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 364
 accaacagca uagucaaa a 21
 <210> 365
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 365
 aaccaacagc auagucaaa a 21
 <210> 366
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 366
 gaacucaacu caaaacuuga a 21
 <210> 367
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 367
 uacucuauaa aaucaccaa a 21
 <210> 368
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 368

cagcauaguc aaauaaaaga a

21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 369

gaaaauaagaa auguaaaaca u

21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 370

cuaacuaacu uaaaucaaaa u

21

<210> 371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 371

augaacugag gcaauuuuaa a

21

<210> 372

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

ugaacugagg caaauuuaaa a 21

<210> 373

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

aaacaaccua aaugguaau a 21

<210> 374

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 374

acaaccuaaa ugguaaauau a 21

<210> 375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 375

aacgugggag aacuacaaau a 21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 376
aaugaacuga ggcaauuuu a 21
<210> 377
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 377
guuggaagac uggaagaca a 21
<210> 378
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 378
uggcaauguc cccaugcaa u 21
<210> 379
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 379
gguaguccau ggacauuuu u 21
<210> 380
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 380

cauauaaacu acaagucaaa a 21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 381

aaucccgga aacaaagauu u 21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 382

cuacuuggga ucacaaagca a 21

<210> 383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 383

ugaaugaacu gaggaauu u 21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 384

agcauaguca aaauaaaagaa a	21
<210> 385	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 385	
auuuagaaga gcaacuaacu a	21
<210> 386	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 386	
aggcaaaaaa aaaaggcaau a	21
<210> 387	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 387	
cauauuugau cagucuuuuu a	21
<210> 388	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 388	
aaaacaaaga uuugguguuu u	21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 389

caaucccgga aaacaaagau u

21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 390

caacaaacau uauauugaau a

21

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 391

ggaaaacaaa gauuuggugu u

21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 392

acaaagauuu gguguuuucu a

21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

gaaugaacug aggcaaauiu a 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

ccauggacau uaaaucaaca u 21

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

aacucaacuc aaaacuugaa a 21

<210> 396

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

caguugggac auggucuuaa a 21

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

aacauuauau ugaauauucu u 21

<210> 398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

accagugaaa ucaaagaaga a 21

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

guugggccua gagaagauau a 21

<210> 400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 400

cuccagagcc aaaaucaaga u 21

<210> 401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 401

ggcaaaauua aaaggcaaua a

21

<210> 402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 402

uacuugggau cacaagcaa a

21

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 403

gaucagucuu uuuaugaucu a

21

<210> 404

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 404

gaaagccucc uagaagaaa a

21

<210> 405

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 405
agucaaaaua aagaaauaga a 21

<210> 406
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 406
auacucuaua aaaucaacca a 21

<210> 407
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 407
gaacugaggc aaauuuaaaa a 21

<210> 408
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 408
agaccagca acucucaagu u 21

<210> 409
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 409
 auauaaacua caagucaaaa a 21
 <210> 410
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 410
 ugaagccuc cuagaagaaa a 21
 <210> 411
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 411
 gggagaacua caaauauggu u 21
 <210> 412
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 412
 agauuugcua uguuagacga u 21
 <210> 413
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 413
gaaccacag aaauucucu a 21
<210> 414
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 414
acuucaaca aaagugaaau a 21
<210> 415
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 415
aguccaugga cauaauuca a 21
<210> 416
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 416
aacugaggca aaauaaaag a 21
<210> 417
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 417

gggccaaaau aaugacauau u	21
<210> 418	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 418	
auccauccaa cagauucaga a	21
<210> 419	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 419	
aagauuuggu guuuucuacu u	21
<210> 420	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 420	
gucucaaaau ggaagguuau a	21
<210> 421	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 421	
acugaggcaa auuuuuuagg a	21
<210> 422	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 422

gggacauggu cuuaagacu u

21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 423

augguaaaaua uaacaaacca a

21

<210> 424

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 424

gggaaaucac gaaaccaacu a

21

<210> 425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

ccaacagcau agucaaaaua a

21

<210> 426

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 426

uuuucuacuu gggaucacaa a

21

<210> 427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 427

agaacuacau auaaacuaca a

21

<210> 428

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 428

agaguaugug uaaaaaucug u

21

<210> 429

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 429

aaaacaagau aaagcauca a

21

<210> 430

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 430

aguaugugua aaaaucugua a

21

<210> 431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 431

agucaaaaau gaagagguaa a

21

<210> 432

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 432

ggacaugguc uaaaagacuu u

21

<210> 433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 433

gaggcaaaau uaaaaggcaa u

21

<210> 434

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 434

gucuuuaaga cuuuguccau a

21

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 435

cugaggcaaa uuuaaaaggc a

21

<210> 436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 436

gcaaucccg aaacaaaga u

21

<210> 437

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 437

ugaggcaau uuuaaaggca a

21

<210> 438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 438

ucuacuucaa caaaaaguga a 21

<210> 439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 439

uauguguaaa aaucuguaau a 21

<210> 440

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 440

aaugcaaucc cggaaaacaa a 21

<210> 441

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 441

cuugaaagcc uccuagaaga a 21

<210> 442

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 442

guauguguaa aaaucuguaa u	21
<210> 443	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 443	
cagaguaugu guaaaaaucu u	21
<210> 444	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 444	
gaguaugugu aaaaaucugu a	21
<210> 445	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 445	
ucaguuggga cauggucuua a	21
<210> 446	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 446	
ggucuuaaag acuuugucca u	21

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

ucuuaaagac uuuguccaua a 21

<210> 448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

uucaguuggg acauggucuu a 21

<210> 449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 449

aaauaaugu uuguugucuu ucc 23

<210> 450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 450

aaaaagaagg agcuuaauug uga 23

<210> 451

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 451

uugaguugag uucaagugac aua 23

<210> 452

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 452

aaagaaggag cuuaauugug aac 23

<210> 453

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

aaguuuugag uugaguucaaa gug 23

<210> 454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 454

uuagauugcu ucacuaugga gua 23

<210> 455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

uaaaaagaag gagcuuaauu gug 23

<210> 456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

aaaacuugag aguugcuggg ucu 23

<210> 457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 457

uugaguucaa gugacauauu cuu 23

<210> 458

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 458

auaaaaagaa ggagcuuaau ugu 23

<210> 459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 459

aaaagaauau ucaauauau guu

23

<210> 460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 460

uuuugaauua aguuaguuag uug

23

<210> 461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 461

aaauaacuag aggaacaaua aaa

23

<210> 462

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 462

uaauuagauu gcuucacauu gga

23

<210> 463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 463
 aaauagauug cuucacuaug gag 23
 <210> 464
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 464
 uuucauugaa guuuugugau cca 23
 <210> 465
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 465
 uuauagagua uaaccuucca uuu 23
 <210> 466
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 466
 auuagauugc uucacuaugg agu 23
 <210> 467
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 467
uuuuuacauc gucuaacaua gca 23
<210> 468
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 468
aauaaaaaga aggagcuuaa uug 23
<210> 469
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 469
uuugaauuaa guuaguuagu ugc 23
<210> 470
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 470
aaauauguca uuaauuuggc ccu 23
<210> 471
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 471

auaacuagag gaacaauaaa aag	23
<210> 472	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 472	
aaaaagacug aucaauaug uug	23
<210> 473	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 473	
aaaaacuuga gaguugcugg guc	23
<210> 474	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 474	
uuaaugucca uggacuaccu gau	23
<210> 475	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 475	
uuauauguag uucuucucag uuc	23

<210> 476
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 476
 aaauaaguuu guuaguugcu cuu 23
 <210> 477
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 477
 auauuuacca uuuagguugu uuu 23
 <210> 478
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 478
 auggaguaua ucuucucuag gcc 23
 <210> 479
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 479
 aaagacugau caaauauguu gag 23
 <210> 480
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 480

auucaauaua auguuuguug ucu

23

<210> 481

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 481

uuugacuugu aguuuauaug uag

23

<210> 482

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 482

aauucuggag gaaauaacua gag

23

<210> 483

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 483

uuuaguuagu uaguugcucu ucu

23

<210> 484

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 484

aaauacuaga ggaacaauaa aaa 23

<210> 485

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 485

uagaauuuuu ucuucuagga ggc 23

<210> 486

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 486

auauucaaua uaauguuugu ugu 23

<210> 487

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 487

auaguugguu ucgugauuuc cca 23

<210> 488

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 488
aaaagacuga ucaaaauaugu uga 23

<210> 489

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 489
uuuauagagu auaaccuucc auu 23

<210> 490

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 490
aaaccauauu uguaguucuc cca 23

<210> 491

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 491
aaacacaaaa ucuuuguuuu ccg 23

<210> 492

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 492

uuagguuguu uuccacac uca 23

<210> 493

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 493

uuugaguuga guucaaguga cau 23

<210> 494

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 494

auugaaguuu ugugaucacua 23

<210> 495

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 495

aaauucaau auauguuug uug 23

<210> 496

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 496

auuuagguug uuuucuccac acu	23
<210> 497	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 497	
auagaucaua aaaagacuga uca	23
<210> 498	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 498	
uucaauauaa uguuuguugu cuu	23
<210> 499	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 499	
uuuuuuuga cuaugcuguu ggu	23
<210> 500	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 500	
uuuauaugua guucuucua guu	23

<210> 501

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 501

uuuacaucgu cuaacauagc aaa

23

<210> 502

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 502

auagagaaa uucugugggu ucu

23

<210> 503

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 503

auauuucacu uuuuguugaa gua

23

<210> 504

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 504

uuuugaguug aguucaagug aca

23

<210> 505

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

uauuuuuuuu auuugacuau gcu

23

<210> 506

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 506

aucaaaauaug uugaguuuuu gaa

23

<210> 507

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 507

auuucacuuu uuguugaagu aga

23

<210> 508

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 508

aaacuugaga guugcugggu cug

23

<210> 509

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 509

aaauugccuc aguucauuca aag 23

<210> 510

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

auuuuugacu uguaguuuau aug 23

<210> 511

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 511

uuugaugcua uuaucuuguu uuu 23

<210> 512

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 512

uugaauuaag uuaguuaguu gcu 23

<210> 513

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 513

uuuuacaucg ucuaacauag caa

23

<210> 514

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 514

uuuugcuuug ugaucCCAag uag

23

<210> 515

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 515

uuacaucguc uaacauagca aaU

23

<210> 516

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 516

uauauguagu ucuucucagu ucc

23

<210> 517

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 517

auuggcuaaa auuuuuacau cgu

23

<210> 518

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 518

uagauugcuu cacuauggag uau

23

<210> 519

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 519

aaauuuucac uuuuuguuga agu

23

<210> 520

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 520

uauggaguau aucuucucua ggc

23

<210> 521

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 521

uuauauuuac cauuuagguu guu 23

<210> 522

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 522

uauaguuggu uucgugauuu ccc 23

<210> 523

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 523

aagauagaga aauuucugug ggu 23

<210> 524

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 524

uaacauagca aaucugauu uug 23

<210> 525

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 525
uauucgaugu ugaauuaaug ucc 23

<210> 526
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 526
aaaucuugau uuuggcucug gag 23

<210> 527
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 527
uuucacuuuu uguugaagua gaa 23

<210> 528
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 528
auucgauguu gaauuaaugu cca 23

<210> 529
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 529

uucgauguug aaauaauguc cau	23
<210> 530	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 530	
auuucuuuuu uuugacuaug cug	23
<210> 531	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 531	
uagacaugaa aaacuugaga guu	23
<210> 532	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 532	
uuugugaucc aucuauucga ugu	23
<210> 533	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 533	
aaagaauuu caauauaaug uuu	23
<210> 534	

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 534

aucuauucga uguugaauua aug 23

<210> 535

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 535

aaggucuuug augcuauuau cuu 23

<210> 536

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 536

uugaguuuuu gaaauauguc auu 23

<210> 537

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 537

uuugaaaau gucauuauu ugg 23

<210> 538

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 538

uucacuaugg aguauaucuu cuc

23

<210> 539

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 539

uuaguugcuc uucuaaaauu uuc

23

<210> 540

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 540

uuggcuaaaa uuuuuacauc guc

23

<210> 541

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 541

auccaucuau ucgauguuga auu

23

<210> 542

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 542

uuuagguugu uuuccaccacuc 23

<210> 543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 543

aagacugauc aaauauguugagu 23

<210> 544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 544

uaauguccau ggacuaccugaua 23

<210> 545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 545

uuaguuaguu gcucuucuaaaua 23

<210> 546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 546

uugacuugua guuuauaugu agu

23

<210> 547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 547

uucauugaag uuuugugauc cau

23

<210> 548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 548

auuaaguuag uuaguugcuc uuc

23

<210> 549

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 549

uuauuugacu augcuguugg uuu

23

<210> 550

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 550

uauuugacua ugcuguuggu uua 23

<210> 551

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 551

uucaaguuuu gaguugaguu caa 23

<210> 552

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 552

uuugguugau uuauagagu aua 23

<210> 553

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 553

uucuuuuuu ugacuaugcu guu 23

<210> 554

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 554

auguuuuaca uuucuauuuu cau	23
<210> 555	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 555	
auuuugaauu aaguaguua guu	23
<210> 556	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 556	
uuuaaaauug ccucaguuca uuc	23
<210> 557	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 557	
uuuuuuuuu gccucaguuc auu	23
<210> 558	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 558	
uaauuaccu uuagguuguu uuc	23

<210> 559
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 559
 uauauuuuacc auuuagguug uuu 23

<210> 560
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 560
 uauuuuguagu ucucccacgu uuc 23

<210> 561
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 561
 uuauuuuugc cucaguucan uca 23

<210> 562
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 562
 uugucuucc agucuccaa cuc 23

<210> 563

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 563

auugcauugg ggacauugcc agu 23

<210> 564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 564

aaauaauguc cauggacuac cug 23

<210> 565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 565

uuuugacuug uaguuuauau gua 23

<210> 566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 566

aaaucuuugu uuuccgggau ugc 23

<210> 567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 567

uugcuuugug auctccaagua gaa 23

<210> 568

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 568

aaaauugccu cagucauuc aaa 23

<210> 569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 569

uuucuuuuau uugacuaugc ugu 23

<210> 570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 570

uaguuguug cucuucuaaa uau 23

<210> 571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 571

uauugccuuu uaaauuugcc uca 23

<210> 572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 572

uaaaaagacu gaucaaaauau guu 23

<210> 573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 573

aaaacaccaa aucuuuguuu ucc 23

<210> 574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 574

aaucuuuguu uuccgggauu gca 23

<210> 575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 575

uauucaauau aauguuuguu guc 23

<210> 576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 576

aacaccaaau cuuuguuuuc cgg 23

<210> 577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 577

uagaaaacac caaaucuuug uuu 23

<210> 578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 578

uaaaauugcc ucagucauu caa 23

<210> 579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 579
 auguugaauu aauguccaug gac 23

<210> 580
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 580
 uuucaaguuu ugaguugagu uca 23

<210> 581
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 581
 uuuaagacca ugucccaacu gaa 23

<210> 582
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 582
 aagaauauuc aaauaaugu uug 23

<210> 583
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 583

uucuucuuug auuucacugg uuu	23
<210> 584	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 584	
uauaucuucu cuaggccaa cca	23
<210> 585	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 585	
aucuugauuu uggcucugga gau	23
<210> 586	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 586	
uuauugccuu uaaaauuugc cuc	23
<210> 587	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 587	
uuugcuuugu gaucceaagu aga	23

<210> 588
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 588
 uagaucauaa aaagacugau caa 23
 <210> 589
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 589
 uuuuuucuuc aggagcucu caa 23
 <210> 590
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 590
 uucuaauuuc uuuaauugac uau 23
 <210> 591
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 591
 uugguugauu uuauagagua uaa 23
 <210> 592
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 592

uuuuuuuuuu ugccucaguu cau

23

<210> 593

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 593

aacuugagag uugcuggguc uga

23

<210> 594

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 594

uuuuugacuu guaguuuaua ugu

23

<210> 595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 595

uuuucuucua ggaggcuuuc aag

23

<210> 596

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 596

aaccauauuu guaguucucc cac 23

<210> 597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 597

aucgucuaac auagcaaauc uug 23

<210> 598

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 598

uagagaaaau ucuguggguu cuu 23

<210> 599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 599

uauuucacuu uuuguugaag uag 23

<210> 600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 600

uugaauuaau guccauggac uac

23

<210> 601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 601

ucuuuuuaau uugccucagu uca

23

<210> 602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 602

aaauaugucau uaaauuggcc cuu

23

<210> 603

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 603

uucugaaucu guuggaugga uca

23

<210> 604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 604

aaguagaaaa caccaaaucu uug 23

<210> 605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 605

uauaaccuuc cauuugaga cuu 23

<210> 606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 606

uccuuuuuuu uuugccucag uuc 23

<210> 607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 607

aagucuuuuu gaccaugucc caa 23

<210> 608

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 608

uugguuuguu auauuuacca uuu	23
<210> 609	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 609	
uaguugguuu cgugauuucc caa	23
<210> 610	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 610	
uuuauuugac uaugcuguug guu	23
<210> 611	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 611	
uuugugaucc caaguagaaa aca	23
<210> 612	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 612	
uuguaguuuu uauguaguuc uuc	23

<210> 613

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 613

acagauuuuu acacauacuc ugu

23

<210> 614

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 614

uugaugcuau uaucuuguuu uuc

23

<210> 615

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 615

uuacagauuu uuacacauac ucu

23

<210> 616

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 616

uuuaccucuu cauuuugac uug

23

<210> 617

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

aaagucuuua agaccauguc cca 23

<210> 618

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 618

auugccuuuu aaauugccu cag 23

<210> 619

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 619

uauggacaaa gucuuuaaga cca 23

<210> 620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 620

ugccuuuuua auuugccuca guu 23

<210> 621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 621

aucuuuguuu uccgggauug cau 23

<210> 622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 622

uugccuuuuu aauuugccuc agu 23

<210> 623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 623

uucacuuuuu guugaaguag aau 23

<210> 624

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 624

uauuacagau uuuuacacau acu 23

<210> 625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 625

uuuguuuucc gggauugcau ugg

23

<210> 626

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 626

uucuucuagg aggcuuucau guu

23

<210> 627

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 627

auuacagauu uuucacaua cuc

23

<210> 628

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 628

aagauuuuuu cacauacucu gug

23

<210> 629

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 629

uacagauuuu uacacauacu cug

23

<210> 630

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 630

uuaagaccac gucccaacug aag

23

<210> 631

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 631

auggacaaag ucuuuaagac cau

23

<210> 632

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 632

uuauaggacaa agucuuuaag acc

23

<210> 633

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 633

uaagaccaug ucccaacuga agg 23

<210> 634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 634

aaagacaaca aacauuauau u 21

<210> 635

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 635

acaauuaagc uccuucuuuu u 21

<210> 636

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 636

ugucacuuga acucaacua a 21

<210> 637

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 637
ucacaaauaa gcuccuucuu u 21
<210> 638
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 638
cuugaacuca acucaaaacu u 21
<210> 639
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 639
cuccauagug aagcaaucua a 21
<210> 640
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 640
caauuaagcu ccuucuuuuu a 21
<210> 641
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 641

accagcaac ucuaaguuu u	21
<210> 642	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 642	
gaauauguca cuugaacuca a	21
<210> 643	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 643	
aaauaagcuc cuucuuuuua u	21
<210> 644	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 644	
cauuauauug aaauuucuuu u	21
<210> 645	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 645	
acuaacuaac uuaaucaaa a	21
<210> 646	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 646

uuauuguucc ucuaguuaau u

21

<210> 647

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 647

cauagugaag caaucuaau a

21

<210> 648

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 648

ccaauagugaa gcaaucuaau u

21

<210> 649

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 649

gaucacaaaa cuucaaugaa a

21

<210> 650

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 650

auggaagguu auacucuaua a 21

<210> 651

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 651

uccauaguga agcaaucuaa u 21

<210> 652

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 652

cuauguuaga cgauguaaaa a 21

<210> 653

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 653

auuaagcucc uucuuuuuau u 21

<210> 654

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 654

aacuaacuaa cuuaauuca a

21

<210> 655

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 655

ggccaaauua augacauuu u

21

<210> 656

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 656

uuuuauuguu ccucuaguua u

21

<210> 657

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 657

acauuuuga ucagucuuu u

21

<210> 658

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 658

cccagcaacu cucaaguuuu u

21

<210> 659

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 659

cagguagucc auggacauua a

21

<210> 660

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 660

acugagaaga acuacauua a

21

<210> 661

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 661

gagcaacuaa cuaacuuaau u

21

<210> 662

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 662

aacaaccuaa augguaaa u 21

<210> 663

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 663

ccuagagaag auauacucca u 21

<210> 664

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 664

caacauauuu gaucagucuu u 21

<210> 665

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 665

acaacaaaca uuauauugaa u 21

<210> 666

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 666

acauauaaac uacaagucaa a	21
<210> 667	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 667	
cuaguuuuu ccuccagaau u	21
<210> 668	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 668	
aagagcaacu aacuaacuua a	21
<210> 669	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 669	
uuuauuguuc cucuaguau u	21
<210> 670	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 670	
cuccuagaag aaaaaauucu a	21

<210> 671
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 671
 aacaaacauu auauugaaua u 21

<210> 672
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 672
 ggaaaucacg aaaccaacua u 21

<210> 673
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 673
 aacauuuug aucagucuuu u 21

<210> 674
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 674
 uggaagguua uacucuauaa a 21

<210> 675

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 675

ggagaacuac aaauaugguu u 21

<210> 676

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 676

gaaaacaaag auuugguguu u 21

<210> 677

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 677

aguguggaga aaacaaccua a 21

<210> 678

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 678

gucacuugaa cucaacucua a 21

<210> 679

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 679

gauggaucac aaaacuucaa u 21

<210> 680

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 680

acaaacauua uauugaauau u 21

<210> 681

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 681

uguggagaaa acaaccuaaa u 21

<210> 682

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 682

aucagucuuu uuaugaucua u 21

<210> 683

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 683

gacaacaaac auuauauuga a

21

<210> 684

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 684

caacagcaua gucaauaaaa a

21

<210> 685

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 685

cugagaagaa cuacauauaa a

21

<210> 686

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 686

ugcuauguua gacgauguaa a

21

<210> 687

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 687
 aaccacaga aaauucua u 21
 <210> 688
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 688
 cuucaacaaa aagugaaaua u 21
 <210> 689
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 689
 ucacugaac uaacucuaa a 21
 <210> 690
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 690
 cauagucuaa uaaaagaaau a 21
 <210> 691
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 691
caaaaacuca acauuuuga u 21

<210> 692
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 692
uacuucaaca aaaagugaaa u 21

<210> 693
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 693
gacccagcaa cucucaaguu u 21

<210> 694
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 694
uugaaugaac ugaggcaau u 21

<210> 695
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 695

uauaaacuac aagucaaaaa u	21
<210> 696	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 696	
aaacaagaua auagcaucaa a	21
<210> 697	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 697	
caacuaacua acuuauuca a	21
<210> 698	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 698	
gcuauguuag acgauguaaa a	21
<210> 699	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 699	
acuugggauc acaaagcaaa a	21

<210> 700
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 700
 uugcuauguu agacgaugua a 21
 <210> 701
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 701
 aacugagaag aacuacauau a 21
 <210> 702
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 702
 gauguaaaaa uuuuagccaa u 21
 <210> 703
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 703
 acuccauagu gaagcaaucu a 21
 <210> 704
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 704

uucaacaaaa agugaaauau u

21

<210> 705

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 705

cuagagaaga uauacuccau a

21

<210> 706

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 706

caaccuaauu gguaaauua a

21

<210> 707

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 707

gaaauacacga aaccaacuau a

21

<210> 708

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 708

ccacagaaa uucucuaucu u

21

<210> 709

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 709

aaaaucaagau uugcuauguu a

21

<210> 710

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 710

acauuaauuc acaucgaau a

21

<210> 711

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 711

ccagagccaa aaucagaau u

21

<210> 712

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 712
cuacuucaac aaaaagugaa a 21

<210> 713
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 713
gacauuaau caacaucgaa u 21

<210> 714
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 714
ggacauuaau ucaacaucga a 21

<210> 715
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 715
gcgauagucaa auaaaagaaa u 21

<210> 716
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 716

cucucaaguu uuucaugucu a 21

<210> 717

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 717

aucgaauaga uggaucacaa a 21

<210> 718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 718

acauuauuuu gaauauucuu u 21

<210> 719

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 719

uuauucaac aucgaauaga u 21

<210> 720

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 720

gauaaauagca ucaaagaccu u	21
<210> 721	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 721	
ugacauuuu caaaaacuca a	21
<210> 722	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 722	
aaaauuauga cauauuucaa a	21
<210> 723	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 723	
gaagauauac uccauaguga a	21
<210> 724	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 724	
aaauuuuaga agagcaacua a	21

<210> 725

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 725

cgauguaaaa auuuuagcca a

21

<210> 726

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 726

uucaacaucg aaugaugga u

21

<210> 727

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 727

guguggagaa aacaaccuaa a

21

<210> 728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 728

ucaacauuu ugaucagucu u

21

<210> 729

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 729

ucagguaguc cauggacauu a 21

<210> 730

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 730

uuuagaagag caacuaacua a 21

<210> 731

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 731

uacauauaaa cuacaaguca a 21

<210> 732

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 732

ggaucacaaa acuucaauga a 21

<210> 733

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 733

agagcaacua acuaacuuaa u 21

<210> 734

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 734

accaacagca uagucaaaau a 21

<210> 735

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 735

aaccaacagc auagucaaaau a 21

<210> 736

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 736

gaacucaacu caaaacuuga a 21

<210> 737

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 737

uacucuauaa aaucaccaa a

21

<210> 738

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 738

cagcauaguc aaauaaaaga a

21

<210> 739

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 739

gaaauaagaa auguaaaaca u

21

<210> 740

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 740

cuaacuaacu uaaucaaaa u

21

<210> 741

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 741

augaacugag gcaauuuuaa a

21

<210> 742

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 742

ugaacugagg caauuuuaa a

21

<210> 743

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 743

aaacaaccua aauguaau a

21

<210> 744

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 744

acaaccuaaa uguaauau a

21

<210> 745

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 745

aacgugggag aacuacaaau a 21

<210> 746

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 746

aaugaacuga ggcaauuuu a 21

<210> 747

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 747

guuggaagac uggaaagaca a 21

<210> 748

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 748

uggcaauguc cccaugcaa u 21

<210> 749

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 749
 gguaguccau ggacauuaau u 21
 <210> 750
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 750
 cauauaaacu acaagucaaa a 21
 <210> 751
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 751
 aaucccgga aacaaagauu u 21
 <210> 752
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 752
 cuacuuggga ucacaaagca a 21
 <210> 753
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 753

ugaaugaacu gaggcaaaau u	21
<210> 754	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 754	
agcauaguca aauaaaagaa a	21
<210> 755	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 755	
auuuagaaga gcaacuaacu a	21
<210> 756	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 756	
aggcaaaauu aaaaggcaau a	21
<210> 757	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 757	
cauauuugau cagucuuuuu a	21
<210> 758	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 758

aaaacaaaga uuugguguuu u

21

<210> 759

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 759

caaucccgga aaacaaagau u

21

<210> 760

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 760

caacaaacau uauauugaau a

21

<210> 761

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 761

ggaaaacaaa gauuuggugu u

21

<210> 762

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 762

acaaagauuu gguguuuuu a 21

<210> 763

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 763

gaaugaacug aggcaauuu a 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 764

ccauggacau uaaaucaaca u 21

<210> 765

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 765

aacucaacuc aaaacuugaa a 21

<210> 766

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 766

caguugggac auggucuuaa a 21

<210> 767

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 767

aacauuauau ugaauuuuc u 21

<210> 768

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 768

accagugaaa ucaaagaaga a 21

<210> 769

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 769

guugggccua gagaagauau a 21

<210> 770

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 770
cuccagagcc aaaaucaaga u 21
<210> 771
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 771
ggcaauuuu aaaggcaua a 21
<210> 772
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 772
uacuugggau cacaagcaa a 21
<210> 773
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 773
gaucagucuu uuuaugaucu a 21
<210> 774
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 774

gaaagccucc uagaagaaaa a 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 775

agucaaaauaa aagaaauaga a 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 776

auacucuaua aaaucaacca a 21

<210> 777

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 777

gaacugaggc aaauuuaaaa a 21

<210> 778

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 778

agacccagca acucucaagu u	21
<210> 779	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 779	
auauaaacua caagucaaaa a	21
<210> 780	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 780	
ugaaagccuc cuagaagaaa a	21
<210> 781	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 781	
gggagaacua caaaauaggu u	21
<210> 782	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 782	
agauuugcua uguuagacga u	21

<210> 783
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 783
 gaaccacag aaauucucu a 21

<210> 784
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 784
 acuucaaca aaagugaaau a 21

<210> 785
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 785
 aguccaugga cauuaauca a 21

<210> 786
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 786
 aacugaggca aauuuaaaag a 21

<210> 787

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 787

gggccaaaau aaugacauau u 21

<210> 788

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 788

auccaucacaa cagauucaga a 21

<210> 789

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 789

aagauuuggu guuuucuacu u 21

<210> 790

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 790

gucucaaaau ggaagguuau a 21

<210> 791

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 791

acugaggcaa auuuuuuagg a 21

<210> 792

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 792

gggacauggu cuuuuagacu u 21

<210> 793

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 793

augguuuuua uuacaaacca a 21

<210> 794

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 794

gggaaaucau gaaaccaacu a 21

<210> 795

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 795

ccaacagcau agucaaaaua a

21

<210> 796

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 796

uuuucuacuu gggaucacaa a

21

<210> 797

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 797

agaacuacau aaaaacuaca a

21

<210> 798

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 798

agaguaugug uaaaaaucug u

21

<210> 799

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide	
<400> 799	
aaaacaagau aaugcauca a	21
<210> 800	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 800	
aguaugugua aaaaucugua a	21
<210> 801	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 801	
agucaaaaau gaagagguaa a	21
<210> 802	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 802	
ggacaugguc uuaaagacuu u	21
<210> 803	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 803
gaggcaaaau uaaaaggcaa u 21

<210> 804
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 804
gucuuaaaga cuuuguccau a 21

<210> 805
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 805
cugaggcaaa uuuaaaaggc a 21

<210> 806
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 806
gcaaucccg aaacaaaga u 21

<210> 807
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 807

ugaggcaau uaaaaaggca a	21
<210> 808	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 808	
ucuacuucaa caaaaaguga a	21
<210> 809	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 809	
uauguguaaa aaucuguauu a	21
<210> 810	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 810	
aaugcaaucc cggaaaacaa a	21
<210> 811	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 811	
cuugaaagcc uccuagaaga a	21

<210> 812
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 812
 guauguguaa aaaucuguaa u 21
 <210> 813
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 813
 cagaguaugu guaaaaaucu u 21
 <210> 814
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 814
 gaguaugugu aaaaaucugu a 21
 <210> 815
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 815
 ucaguuggga cauggucuua a 21
 <210> 816
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 816

ggucuuaaag acuuugucca u

21

<210> 817

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 817

ucuuaaagac uuuguccaua a

21

<210> 818

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 818

uucaguuggg acauggucuu a

21

<210> 819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 819

aaauaaaugu uuguugucuu ucc

23

<210> 820

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 820

aaaaagaagg agcuuaauug uga 23

<210> 821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 821

uugaguugag uucaagugac aua 23

<210> 822

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 822

aaagaaggag cuuaauugug aac 23

<210> 823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 823

aaguuuugag uugaguuca gug 23

<210> 824

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 824

uuagauugcu ucacuaugga gua

23

<210> 825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 825

uaaaaagaag gagcuuaau gug

23

<210> 826

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 826

aaaacuugag aguugcuggg ucu

23

<210> 827

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 827

uugaguucuaa gugacauau cuu

23

<210> 828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 828

auaaaaagaa ggagcuuaau ugu 23

<210> 829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 829

aaaagaauau ucaauuaau guu 23

<210> 830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 830

uuuugaauua aguuaguuag uug 23

<210> 831

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 831

aaauaacuag aggaacaaua aaa 23

<210> 832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 832

uaauuagauu gcuucacuaau gga	23
<210> 833	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 833	
aaauagauug cuucacuaug gag	23
<210> 834	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 834	
uuucauugaa guuuugugau cca	23
<210> 835	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 835	
uuauagagua uaaccuucca uuu	23
<210> 836	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 836	
auuagauugc uucacuaugg agu	23

<210> 837

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 837

uuuuuacauc gucuacaaua gca 23

<210> 838

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 838

aauaaaaaga aggagcuuaa uug 23

<210> 839

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 839

uuugaauuaa guuaguugu ugc 23

<210> 840

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 840

aaauauguca uuaauuuggc ccu 23

<210> 841

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 841

auaacuagag gaacaauaaa aag 23

<210> 842

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 842

aaaaagacug aucaauaug uug 23

<210> 843

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 843

aaaaacuuga gaguugcugg guc 23

<210> 844

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 844

uuaaugucca uggacuaccu gau 23

<210> 845

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 845

uuauauguag uucuucucag uuc 23

<210> 846

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 846

aaauaaguua guuaguugcu cuu 23

<210> 847

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 847

auauuuacca uuuagguugu uuu 23

<210> 848

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 848

auggaguaua ucuucucuag gcc 23

<210> 849

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 849

aaagacugau caaauauguu gag

23

<210> 850

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 850

auucaauaua auguuuguug ucu

23

<210> 851

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 851

uuugacuugu aguuuauaug uag

23

<210> 852

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 852

aaucuggag gaaauaacua gag

23

<210> 853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 853
uuaaguuagu uaguugcucu ucu 23

<210> 854
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 854
aaauacuaga ggaacaauaa aaa 23

<210> 855
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 855
uagaauuuuu ucuucuagga ggc 23

<210> 856
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 856
auauucaaua uaauguuugu ugu 23

<210> 857
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 857

auaguugguu ucgugauuuc cca 23

<210> 858

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 858

aaaagacuga ucaaauaugu uga 23

<210> 859

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 859

uuuauagagu auaaccuucc auu 23

<210> 860

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 860

aaaccauuu uguaguucuc cca 23

<210> 861

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 861
aaacaccaaa ucuuuguuuu ccg 23
<210> 862
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 862
uuagguuguu uucccacac uca 23
<210> 863
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 863
uuugaguuga guucaaguga cau 23
<210> 864
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 864
auugaaguuu ugugauccau cua 23
<210> 865
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 865

aaauucaaau auaauguuug uug	23
<210> 866	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 866	
auuuagguug uuucuccac acu	23
<210> 867	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 867	
auagaucaua aaaagacuga uca	23
<210> 868	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 868	
uucaauauaa uguuuguugu cuu	23
<210> 869	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 869	
uuuuuuuga cuaucuguu ggu	23
<210> 870	

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 870

uuuauaugua guucuucuca guu 23

<210> 871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 871

uuuacaucgu cuaacauagc aaa 23

<210> 872

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 872

auagagaaau uucugugggu ucu 23

<210> 873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 873

auauuucacu uuuuguugaa gua 23

<210> 874

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 874

uuuugaguug aguucaagug aca

23

<210> 875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 875

uauuucuuuu auuugacuau gcu

23

<210> 876

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 876

aucaaaauaug uugaguuuuu gaa

23

<210> 877

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 877

auuucacuuu uuguugaagu aga

23

<210> 878

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 878

aaacuugaga guugcugggu cug 23

<210> 879

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 879

aaauugccuc aguucuuca aag 23

<210> 880

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 880

auuuuugacu uguaguuuau aug 23

<210> 881

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 881

uuugaugcua uuaucuuguu uuu 23

<210> 882

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 882

uugaauuaag uuaguuaguu gcu

23

<210> 883

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 883

uuuuacaucg ucuacauag caa

23

<210> 884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 884

uuuugcuuug ugaucceaag uag

23

<210> 885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 885

uuacaucguc uaacauagca aa

23

<210> 886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 886

uauauguagu ucuucucagu ucc 23

<210> 887

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 887

auuggcuaaa auuuuuacau cgu 23

<210> 888

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 888

uagauugcuu cacuauggag uau 23

<210> 889

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 889

aauauuucac uuuuuguuga agu 23

<210> 890

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 890

uauggaguau aucuucucua ggc	23
<210> 891	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 891	
uuauauuuac cauuuagguu guu	23
<210> 892	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 892	
uauaguuggu uucgugauuu ccc	23
<210> 893	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 893	
aagauagaga aauuucugug ggu	23
<210> 894	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 894	
uaacauagca aaucuugauu uug	23

<210> 895
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 895
 uauucgaugu ugaauuaaug ucc 23

<210> 896
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 896
 aaaucuugau uuuggcucug gag 23

<210> 897
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 897
 uuucacuuuu uguugaagua gaa 23

<210> 898
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 898
 auucgauguu gaauuaaugu cca 23

<210> 899

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 899

uucgauguug aaauaaguc cau 23

<210> 900

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 900

auuucuuua uuugacuaug cug 23

<210> 901

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 901

uagacaugaa aaacuugaga guu 23

<210> 902

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 902

uuugugauc aucuauucga ugu 23

<210> 903

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 903

aaagaauuu caauauaaug uuu 23

<210> 904

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 904

aucuauucga uguugaauua aug 23

<210> 905

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 905

aaggucuuug augcuauuau cuu 23

<210> 906

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 906

uugaguuuuu gaaauauguc auu 23

<210> 907

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 907

uuugaaaau gucauaauu ugg

23

<210> 908

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 908

uucacuaugg aguauaucuu cuc

23

<210> 909

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 909

uuaguugcuc uucuaauau uuc

23

<210> 910

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 910

uuggcuaaaa uuuuuacauc guc

23

<210> 911

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 911

auccaucua ucgauugu auu 23

<210> 912

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 912

uuuagguugu uuuccacac cuc 23

<210> 913

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 913

aagacugauc aaauauguug agu 23

<210> 914

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 914

uaauguccau ggacuaccug aua 23

<210> 915

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 915
uuaguuuaguu gcucuucuaa aua 23

<210> 916
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 916
uugacuugua guuuauaugu agu 23

<210> 917
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 917
uucauugaag uuuugugauc cau 23

<210> 918
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 918
auuaaguuag uuaguugcuc uuc 23

<210> 919
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 919

uuuuuugacu augcuguugg uuu	23
<210> 920	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 920	
uauuuugacua ugcuguuggu uua	23
<210> 921	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 921	
uucaaguuuu gaguugaguu caa	23
<210> 922	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 922	
uuugguugau uuuauagagu aua	23
<210> 923	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 923	
uucuuuuuuu ugacuaugcu guu	23

<210> 924	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 924	
auguuuuaca uuucuauuu cau	23
<210> 925	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 925	
auuuugaauu aaguaguua guu	23
<210> 926	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 926	
uuuaaaauug ccucaguca uuc	23
<210> 927	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 927	
uuuuuuuuu gccucaguuc auu	23
<210> 928	
<211> 23	

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 928

uaauuaccau uuagguuguu uuc

23

<210> 929

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 929

uaauuuuacc auuuagguug uuu

23

<210> 930

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 930

uaauuguagu ucucccacgu uuc

23

<210> 931

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 931

uuaaaauuugc cucagucau uca

23

<210> 932

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 932

uugucuucc agucuccaa cuc 23

<210> 933

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 933

auugcauugg ggacauugcc agu 23

<210> 934

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 934

aaauaauguc cauggacuac cug 23

<210> 935

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 935

uuuugacuug uaguuuauau gua 23

<210> 936

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 936
aaaucuuugu uuuccgggau ugc 23

<210> 937

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 937
uugcuuugug auccaagua gaa 23

<210> 938

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 938
aaaauugccu cagucauuc aaa 23

<210> 939

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 939
uuucuuuuau uugacuaugc ugu 23

<210> 940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 940

uaguuaguug cucuucuaaa uau 23

<210> 941

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 941

uauugccuuu uaaaauugcc uca 23

<210> 942

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 942

uaaaaagacu gaucaaaauau guu 23

<210> 943

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 943

aaaacaccaa aucuuuguuu ucc 23

<210> 944

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 944

aaucuuuguu uuccgggauu gca	23
<210> 945	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 945	
uauucaauau aauguuuguu guc	23
<210> 946	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 946	
aacaccaaau cuuuguuuuc cgg	23
<210> 947	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 947	
uagaaaacac caaauuuug uuu	23
<210> 948	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 948	
uaaaauugcc ucagucauu caa	23

<210> 949

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 949

auguugaauu aauguccaug gac 23

<210> 950

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 950

uuucaaguuu ugaguugagu uca 23

<210> 951

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 951

uuuaagacca uguccaacu gaa 23

<210> 952

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 952

aagaauauuc aaauaaugu uug 23

<210> 953

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 953

uucuucuuug auuucacugg uuu 23

<210> 954

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 954

uauaucuucu cuaggccaa cca 23

<210> 955

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 955

aucuugauuu uggcucugga gau 23

<210> 956

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 956

uuauugccuu uaaaauuugc cuc 23

<210> 957

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 957

uuugcuuugu gaucccaagu aga 23

<210> 958

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 958

uagaucauaa aaagacugau caa 23

<210> 959

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 959

uuuuucuucu aggaggcuuu caa 23

<210> 960

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 960

uucuauuucu uuuaauugac uau 23

<210> 961

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 961

uugguugauu uuauagagua uaa

23

<210> 962

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 962

uuuuuuuuu ugccucaguu cau

23

<210> 963

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 963

aacuugagag uugcuggguc uga

23

<210> 964

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 964

uuuuugacuu guaguuuaua ugu

23

<210> 965

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 965

uuuucuucua ggaggcuuuc aag

23

<210> 966

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 966

aaccuauuuu guaguucucc cac

23

<210> 967

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 967

aucgucuaac auagcaaauc uug

23

<210> 968

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 968

uagagaaaau ucuguggguu cuu

23

<210> 969

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 969

uauuucacuu uuuguugaag uag 23

<210> 970

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 970

uugaauuaau guccauggac uac 23

<210> 971

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 971

ucuuuuuaau uugccucagu uca 23

<210> 972

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 972

aaauaugcau aaauuuggcc cuu 23

<210> 973

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 973
uucugaaucu guuggaugga uca 23
<210> 974
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 974
aaguagaaaa caccaaaucu uug 23
<210> 975
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 975
uauaaccuuc cauuugaga cuu 23
<210> 976
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 976
uccuuuuuuuu uuugccucag uuc 23
<210> 977
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 977

aagucuuuaa gaccaugucc caa	23
<210> 978	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 978	
uugguuuguu auauuuacca uuu	23
<210> 979	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 979	
uaguugguuu cgugauuucc caa	23
<210> 980	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 980	
uuuauuugac uaugcuguug guu	23
<210> 981	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 981	
uuugugaucc caaguagaaa aca	23
<210> 982	

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 982

uuguaguuuu uauguaguuc uuc

23

<210> 983

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 983

acagauuuuu acacauacuc ugu

23

<210> 984

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 984

uugaugcuau uaucuuguuu uuc

23

<210> 985

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 985

uuacagauuu uuacacauac ucu

23

<210> 986

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 986

uuuaccucuu cauuuugac uug

23

<210> 987

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 987

aaagucuuua agaccaugac cca

23

<210> 988

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 988

auugccuuuu aaauugccu cag

23

<210> 989

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 989

uauggacaaa gucuuaaaga cca

23

<210> 990

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 990

ugccuuuuua auuugccuca guu 23

<210> 991

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 991

aucuuuguuu uccgggauug cau 23

<210> 992

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 992

uugccuuuuu aaauugccuc agu 23

<210> 993

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 993

uucacuuuuu guugaaguag aau 23

<210> 994

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 994
uauuacagau uuuuacacau acu 23

<210> 995
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 995
uuuguuuucc gggauugcau ugg 23

<210> 996
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 996
uucuucuagg aggcuuucaa guu 23

<210> 997
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 997
auuacagauu uuuacacaua cuc 23

<210> 998
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 998

aagauuuuuu cacauacucu gug 23

<210> 999

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 999

uacagauuuu uacacauacu cug 23

<210> 1000

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1000

uuuagaccu gucccaacug aag 23

<210> 1001

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1001

auggacaaag uuuuuaagac cau 23

<210> 1002

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1002

uuauggacaa agucuuuaag acc	23
<210> 1003	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1003	
uaagaccaug ucccaacuga agg	23
<210> 1004	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1004	
ucacaauuaa gcuccuucuu u	21
<210> 1005	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1005	
uuauuguucc ucuaguuaau u	21
<210> 1006	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1006	
gcuauguuag acgauguaaa a	21

<210> 1007
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1007
 ggacaugguc uaaaagacuu u 21

<210> 1008
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1008
 caaaaacuca acauuuuuga u 21

<210> 1009
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1009
 accagugaaa ucaaagaaga a 21

<210> 1010
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1010
 cacaauuaag cuccuucuuu u 21

<210> 1011

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1011

cuauguuaga cgauguaaaa a 21

<210> 1012

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1012

ucaacauuu ugaucagucu u 21

<210> 1013

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1013

aacugagaag aacuacauau a 21

<210> 1014

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1014

acaauuaagc uccuucuuuu u 21

<210> 1015

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1015

cuccagagcc aaaaucaaga u 21

<210> 1016

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1016

cgauguaaaa auuuuagcca a 21

<210> 1017

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1017

gucuuuaaga cuuuguccau a 21

<210> 1018

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1018

caacauauuu gaucagucuu u 21

<210> 1019

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1019

acugagaaga acuacauaua a

21

<210> 1020

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1020

ccagagccaa aaucagauu u

21

<210> 1021

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1021

gauguaaaaa uuuuagccaa u

21

<210> 1022

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1022

ucuuaaagac uuuguccaua a

21

<210> 1023

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1023

aacauauuug aucagucuuu u 21

<210> 1024

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1024

cugagaagaa cuacauauaa a 21

<210> 1025

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1025

aaauaagcuc cuucuuuuua u 21

<210> 1026

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1026

aaaaucaagau uugcuauuu a 21

<210> 1027

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1027
uucaguuggg acauggucuu a 21

<210> 1028
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1028
gggccaaauu aaugacauau u 21

<210> 1029
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1029
acauauuuga ucagucuuuu u 21

<210> 1030
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1030
agaacuacau aaaaacuaca a 21

<210> 1031
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1031

auuaagcucc uucuuuuuau u	21
<210> 1032	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1032	
agauuugcua uguuagacga u	21
<210> 1033	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1033	
ucaguuggga cauggucua a	21
<210> 1034	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1034	
ggccaaaaua augacauauu u	21
<210> 1035	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1035	
cauauuugau cagucuuuuu a	21

<210> 1036
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1036
 uacauauaaa cuacaaguca a 21
 <210> 1037
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1037
 uuuuauuguu ccucuaguua u 21
 <210> 1038
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1038
 uugcuauuu agacgaugua a 21
 <210> 1039
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1039
 caguugggac auggucuuaa a 21
 <210> 1040
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1040

aaaauaauga cauauucaa a

21

<210> 1041

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1041

gaucagucuu uuuaugaucu a

21

<210> 1042

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1042

acauauaaac uacaagucaa a

21

<210> 1043

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1043

uuuauuguuc cucuaguau u

21

<210> 1044

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1044

ugcuauguua gacgauguua a 21

<210> 1045

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1045

gggacauggu cuuaaagacu u 21

<210> 1046

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1046

ugacauauuu caaaaacuca a 21

<210> 1047

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1047

aucagucuuu uuaugaucua u 21

<210> 1048

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1048
cauauaaacu acaagucaaa a 21
<210> 1049
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1049
cuugaacuca acucaaaacu u 21
<210> 1050
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1050
cuacuucaac aaaaagugaa a 21
<210> 1051
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1051
aagagcaacu aacuaacuua a 21
<210> 1052
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1052

aaacaagaua auagcauca a 21

<210> 1053

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1053

gcuaugucaa auaaaagaaa u 21

<210> 1054

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1054

auauaaacua caagucaaaa a 21

<210> 1055

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1055

gaacucaacu caaaacuuga a 21

<210> 1056

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1056

uacuucaaca aaaagugaaa u	21
<210> 1057	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1057	
agagcaacua acuaacuuaa u	21
<210> 1058	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1058	
gauaaauagca ucaaagaccu u	21
<210> 1059	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> > Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1059	
cauagucaaa uaaaagaaau a	21
<210> 1060	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1060	
uauaaacuac aagucaaaaa u	21

<210> 1061

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1061

aacucaacuc aaaacuugaa a 21

<210> 1062

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1062

acuucaacaa aaagugaaau a 21

<210> 1063

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1063

gagcaacuaa cuaacuuaau u 21

<210> 1064

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1064

aaccaacagc auagucaaa a 21

<210> 1065

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1065

agucaaaaua aagaaauaga a 21

<210> 1066

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1066

agucaaaaau gaagagguaa a 21

<210> 1067

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1067

cuugaaagcc uccuagaaga a 21

<210> 1068

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1068

cuucaacaaa aagugaaaau u 21

<210> 1069

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1069

caacuaacua acuuauuca a 21

<210> 1070

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1070

accaacagca uagucaaua a 21

<210> 1071

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1071

gaaccacag aaauucucu a 21

<210> 1072

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1072

gaauauguca cuugaacua a 21

<210> 1073

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1073

ugaaagccuc cuagaagaaa a 21

<210> 1074

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1074

uucaacaaaa agugaaauau u 21

<210> 1075

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1075

aacuaacuaa cuuaauuca a 21

<210> 1076

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1076

ccaacagcau agucaaaaua a 21

<210> 1077

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1077

aaccacaga aaauucua u 21

<210> 1078

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1078

ugucacuuga acucaacua a 21

<210> 1079

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1079

gaaagccucc uagaagaaa a 21

<210> 1080

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1080

aaauuuuaga agagcaacua a 21

<210> 1081

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1081

acuaacuaac uuaaucaaa a

21

<210> 1082

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1082

caacagcaua gucaauaaa a

21

<210> 1083

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1083

ccacagaaau uucucuaucu u

21

<210> 1084

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1084

gucacuugaa cucaacucaa a

21

<210> 1085

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1085

cuccuagaag aaaaaauucu a	21
<210> 1086	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1086	
auuuagaaga gcaacuaacu a	21
<210> 1087	
<211> 21	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1087	
cuaacuaacu uaaaucaaaa u	21
<210> 1088	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1088	
cagcauaguc aaauaaaaga a	21
<210> 1089	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1089	
gaaauaagaa auguaaaaca u	21

<210> 1090
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1090
 ucacuugaac ucaacucaaa a 21

<210> 1091
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1091
 ucuacuucaa caaaaaguga a 21

<210> 1092
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1092
 uuuagaagag caacuaacua a 21

<210> 1093
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1093
 aaaacaagau aaugcauca a 21

<210> 1094
 <211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1094

agcauaguca aaauaaagaa a 21

<210> 1095

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1095

agaccagca acucucaagu u 21

<210> 1096

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1096

aguccaugga cauuauuca a 21

<210> 1097

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1097

gauggaucac aaaacucaa u 21

<210> 1098

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1098

cuagagaaga uauacuccau a

21

<210> 1099

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1099

aaagacaaca aacauuauau u

21

<210> 1100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1100

cauuauauug aaauuucuu u

21

<210> 1101

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1101

gacccagcaa cucucaaguu u

21

<210> 1102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1102
ggaucacaaa acuucaauga a 21
<210> 1103
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1103
gaagauauac uccauaguga a 21
<210> 1104
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1104
gacaacaaac auuauauuga a 21
<210> 1105
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1105
gggaaauac gaaaccaacu a 21
<210> 1106
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1106

acccagcaac ucuaaguuu u 21

<210> 1107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1107

ggacauuaau ucaacaucga a 21

<210> 1108

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1108

gaucacaaaa cuucaaugaa a 21

<210> 1109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1109

acuccauagu gaagcaaucu a 21

<210> 1110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1110	
acaacaaaca uuauauugaa u	21
<210> 1111	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1111	
ggaaaucacg aaaccaacua u	21
<210> 1112	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1112	
cccagcaacu cucaaguuuu u	21
<210> 1113	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1113	
gacauuaauu caacaucgaa u	21
<210> 1114	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1114	
aacgugggag aacuacaaau a	21

<210> 1115

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1115

cuccauagug aagcaaucua a 21

<210> 1116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1116

caacaacau uauauugaau a 21

<210> 1117

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1117

gaaaucacga aaccaacuau a 21

<210> 1118

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1118

cucucaaguu uuucaugucu a 21

<210> 1119

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1119

acauuaauuc acaucgaau a 21

<210> 1120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1120

gggagaacua caauauggu u 21

<210> 1121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1121

uccauaguga agcaaucuaa u 21

<210> 1122

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1122

aacaaacauu auauugaaua u 21

<210> 1123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1123

uggcaauguc cccaugcaa u 21

<210> 1124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1124

ucagguaguc caugacaau a 21

<210> 1125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1125

uuauuacaac aucgaauaga u 21

<210> 1126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1126

ggagaacuac aaauaugguu u 21

<210> 1127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1127

ccaugugaa gcaaucuaau u 21

<210> 1128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1128

acaaacauua uauugaauu u 21

<210> 1129

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1129

aaugcaaucc cggaaaacaa a 21

<210> 1130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1130

cagguagucc auggacauua a 21

<210> 1131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1131

uucaacaucg aaugaugga u

21

<210> 1132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1132

guugggccua gagaagauau a

21

<210> 1133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1133

cauagugaag caaucuaauu a

21

<210> 1134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1134

aacauuauau ugaauuuu u

21

<210> 1135

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1135

gcaaucccg gaaaacaaaga u 21

<210> 1136

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1136

gguaguccau ggacauuaau u 21

<210> 1137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1137

aucgaauaga uggaucacaa a 21

<210> 1138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1138

ccuagagaag auauacucca u 21

<210> 1139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1139
 guuggaagac uggaaagaca a 21

<210> 1140
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1140
 acauuauauu gaauauucuu u 21

<210> 1141
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1141
 caaucccgga aaacaaagau u 21

<210> 1142
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1142
 cuacuuggga ucacaaagca a 21

<210> 1143
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1143

acaaccuaaa ugguaaaau a	21
<210> 1144	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1144	
auccaucacaa cagauucaga a	21
<210> 1145	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1145	
aacugaggca aaauuaaaag a	21
<210> 1146	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1146	
agaguaugug uaaaaaucug u	21
<210> 1147	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1147	
aaucccgga aacaagauu u	21

<210> 1148
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1148
 uacuugggau cacaaagcaa a 21
 <210> 1149
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1149
 caaccuaaaau gguaaaauua a 21
 <210> 1150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1150
 uugaaugaac ugaggcaau u 21
 <210> 1151
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1151
 acugaggcaa auuuaaaagg a 21
 <210> 1152
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1152

gaguaugugu aaaaaucugu a

21

<210> 1153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1153

acuugggauc acaaagcaaa a

21

<210> 1154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1154

augguaaaaua uaacaaacca a

21

<210> 1155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1155

ugaaugaacu gaggcaaaau u

21

<210> 1156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1156

cugaggcaaa uuuaaaaggc a

21

<210> 1157

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1157

aguaugugua aaaaucugua a

21

<210> 1158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1158

gaaaacaaag auuugguguu u

21

<210> 1159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1159

aguguggaga aaacaaccua a

21

<210> 1160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1160
gucucaaaau ggaagguuau a 21
<210> 1161
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1161
gaaugaacug aggcaaaauu a 21
<210> 1162
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1162
ugaggcaaa uuaaaaggca a 21
<210> 1163
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1163
guauguguaa aaaucuguaa u 21
<210> 1164
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1164

aaaacaaaga uuugguguuu u 21

<210> 1165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1165

guguggagaa aacaaccuaa a 21

<210> 1166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1166

auggaagguu auacucuuaa a 21

<210> 1167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1167

aaugaacuga ggcaauuuu a 21

<210> 1168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1168

gaggcaaaau uaaaaggcaa u	21
<210> 1169	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1169	
uauguguaaa aaucuguaau a	21
<210> 1170	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1170	
acaaagauuu gguguuuucu a	21
<210> 1171	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> > Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1171	
uguggagaaa acaaccuaaa u	21
<210> 1172	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1172	
uggaagguua uacucuauaa a	21

<210> 1173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1173

augaacugag gcaauuuuaa a 21

<210> 1174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1174

aggcaauuu aaaaggcaau a 21

<210> 1175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1175

aagauuuggu guuuucuacu u 21

<210> 1176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1176

aaacaaccua aaugguaau a 21

<210> 1177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1177

auacucuaua aaaucaacca a 21

<210> 1178

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1178

ugaacugagg caaauuuaaa a 21

<210> 1179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1179

ggcaaaauua aaaggcaaua a 21

<210> 1180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1180

uuuucuacuu gggaucacaa a 21

<210> 1181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1181

aacaaccuaa augguaaa u 21

<210> 1182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1182

uacucuauaa aaucaccaa a 21

<210> 1183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1183

gaacugaggc aaauuuaaaa a 21

<210> 1184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1184

cagaguaugu guaaaaaucu u 21

<210> 1185

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1185

aaagaaggag cuuaauugug aac 23

<210> 1186

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1186

aaaauacuag aggaacaaua aaa 23

<210> 1187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1187

uuuuacaucg ucuacaauag caa 23

<210> 1188

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1188

aaagucuuua agaccauguc cca 23

<210> 1189

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1189

aucaaaauaug uugaguuuuu gaa 23

<210> 1190

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1190

uucuucuuug auuucacugg uu 23

<210> 1191

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1191

aaaagaagga gcuaauugu gaa 23

<210> 1192

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1192

uuuuuacauc gucuacaaua gca 23

<210> 1193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1193
aagacugauc aaauauguug agu 23

<210> 1194
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1194
uauauguagu ucuucucagu ucc 23

<210> 1195
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1195
aaaaagaagg agcuuaauug uga 23

<210> 1196
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1196
aucuugauuu uggcucugga gau 23

<210> 1197
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1197

uuggcuaaaa uuuuuacauc guc	23
<210> 1198	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1198	
uauggacaaa gucuuaaga cca	23
<210> 1199	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1199	
aaagacugau caaaauauguu gag	23
<210> 1200	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1200	
uuauauguag uucuucucag uuc	23
<210> 1201	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1201	
aaaucuugau uuuggcucug gag	23

<210> 1202
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1202
 auuggcuaaa auuuuuacau cgu 23
 <210> 1203
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1203
 uuauggacaa agucuuuaag acc 23
 <210> 1204
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1204
 aaaagacuga ucaaauaugu uga 23
 <210> 1205
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1205
 uuuaauaugua guucuucua guu 23
 <210> 1206
 <211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1206

auaaaaagaa ggagcuuaau ugu 23

<210> 1207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1207

uaacauagca aaucuugauu uug 23

<210> 1208

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1208

uaagaccaug uccaacuga agg 23

<210> 1209

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1209

aaauauguau aaauuuggcc cuu 23

<210> 1210

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1210

aaaaagacug aucaauaug uug 23

<210> 1211

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1211

uuguaguuuu uauguaguuc uuc 23

<210> 1212

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1212

aauaaaaaga aggagcuuaa uug 23

<210> 1213

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1213

aucgucuaac auagcaaac uug 23

<210> 1214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1214

uuaagaccac gucccaacug aag

23

<210> 1215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1215

aaaauauguca uuaauuuggc ccu

23

<210> 1216

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1216

uaaaaagacu gaucaaaauau guu

23

<210> 1217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1217

uugacuugua guuuauaugu agu

23

<210> 1218

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1218

auaacuagag gaacaauaaa aag 23

<210> 1219

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1219

uuacaucguc uaacauagca aa 23

<210> 1220

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1220

uuuaagacca ugucccaacu gaa 23

<210> 1221

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1221

uuugaaauau gucauuauuu ugg 23

<210> 1222

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1222	
uagaucauaa aaagacugau caa	23
<210> 1223	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1223	
uuugacuugu aguuuauaug uag	23
<210> 1224	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1224	
aauaacuaga ggaacaauaa aaa	23
<210> 1225	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1225	
uuuacaucgu cuaacauagc aaa	23
<210> 1226	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1226	
aagucuuuaa gaccaugucc caa	23

<210> 1227

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1227

uugaguuuuu gaaauauguc auu 23

<210> 1228

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1228

auagaucaua aaaagacuga uca 23

<210> 1229

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1229

uuuugacuug uaguuuauau gua 23

<210> 1230

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1230

aaguuuugag uugagucaaa gug 23

<210> 1231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1231

uuucacuuuu uguugaagua gaa 23

<210> 1232

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1232

uuuaguuagu uaguugcucu ucu 23

<210> 1233

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1233

uuugaugcua uuaucuuguu uuu 23

<210> 1234

<211> 23

<212> RNA

<213>
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1234

auuucuuuuu uuugacuaug cug 23

<210> 1235

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1235

uuuuugacuu guaguuuaua ugu 23

<210> 1236

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1236

uucaaguuuu gaguugaguu caa 23

<210> 1237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1237

auuucacuuu uuguugaagu aga 23

<210> 1238

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1238

auuaaguuag uuaguugcuc uuc 23

<210> 1239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1239

aaggucuuug augcuauuau cuu 23

<210> 1240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1240

uauuuuuuuu auuugacuau gcu 23

<210> 1241

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1241

auuuuuugacu uguaguuuau aug 23

<210> 1242

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1242

uuucaaguuu ugaguugagu uca 23

<210> 1243

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1243

uauuucacuu uuuguugaag uag 23

<210> 1244

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1244

aaauaaguua guuaguugcu cuu 23

<210> 1245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1245

uauuugacua ugcuguuggu uua 23

<210> 1246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1246

uucuaauucu uuuuuuugac uau 23

<210> 1247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1247

uuuaccucuu cauuuuugac uug 23

<210> 1248

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1248

uucuucuagg aggcuuucaa guu 23

<210> 1249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1249

auauuucacu uuuuguugaa gua 23

<210> 1250

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1250

uugaauuaag uuaguuaguu gcu 23

<210> 1251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1251
uuauuugacu augcuguugg uuu 23

<210> 1252
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1252
uagagaaau ucuguggguu cuu 23

<210> 1253
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1253
uugaguuca gugacauuu cuu 23

<210> 1254
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1254
uuuucuucua ggaggcuuuc aag 23

<210> 1255
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1255

aaauuuucac uuuuuguuga agu	23
<210> 1256	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1256	
uuugaauuaa guuaguuagu ugc	23
<210> 1257	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1257	
uuuauuugac uaugcuguug guu	23
<210> 1258	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1258	
auagagaaau uucugugggu ucu	23
<210> 1259	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1259	
uugaguugag uucaagugac aua	23

<210> 1260
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1260
 uuuuuucuucu aggaggcuuu caa 23
 <210> 1261
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1261
 uuaguugcuc uucuaaaauu uuc 23
 <210> 1262
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1262
 uuuugaauua aguuaguauag uug 23
 <210> 1263
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1263
 uuuuuuuuga cuaugcuguu ggu 23
 <210> 1264
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1264

aagauagaga aauuucugug ggu 23

<210> 1265

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1265

uuugaguuga guucaaguga cau 23

<210> 1266

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1266

uagaauuuuu ucuucuagga ggc 23

<210> 1267

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1267

uaguuaguug cucuucuaaa uau 23

<210> 1268

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1268

auuuugaauu aaguaguua guu 23

<210> 1269

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1269

uucuuuuauu ugacuaugcu guu 23

<210> 1270

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1270

auguuuuaca uuucuauuu cau 23

<210> 1271

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1271

uuuugaguug agucaagug aca 23

<210> 1272

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1272
uucacuuuuu guugaaguag aau 23
<210> 1273
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1273
uuaguuaguu gcucuucuaa aua 23
<210> 1274
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1274
uugaugcuau uaucuuguuu uuc 23
<210> 1275
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1275
uuucuuuuau uugacuaugc ugu 23
<210> 1276
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide	
<400> 1276	
aacuugagag uugcuggguc uga	23
<210> 1277	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1277	
uugaauuaau guccauggac uac	23
<210> 1278	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1278	
auugaaguuu ugugauccau cua	23
<210> 1279	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1279	
uauggaguau aucuucucua ggc	23
<210> 1280	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1280	

aaauaaaugu uuguugucuu ucc	23
<210> 1281	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1281	
aaaagaauau ucaauauau guu	23
<210> 1282	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1282	
aaacuugaga guugcugggu cug	23
<210> 1283	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1283	
uucauugaag uuuugugauc cau	23
<210> 1284	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1284	
uucacuaugg aguauaucuu cuc	23

<210> 1285

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1285

uucaauauaa uguuuguugu cuu 23

<210> 1286

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1286

uaguugguuu cgugauuucc caa 23

<210> 1287

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1287

aaaacuugag aguugcuggg ucu 23

<210> 1288

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1288

uucgauguug aaauaaguc cau 23

<210> 1289

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1289

uuucauugaa guuuugugau cca 23

<210> 1290

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1290

uagauugcuu cacuauggag uau 23

<210> 1291

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1291

auucaauaua auguuuguug ucu 23

<210> 1292

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1292

auaguugguu ucgugauuuc cca 23

<210> 1293

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1293

aaaaacuuga gaguugcugg guc 23

<210> 1294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1294

auucgauguu gaauuaaugu cca 23

<210> 1295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1295

uauuuguagu ucucccacgu uuc 23

<210> 1296

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1296

uuagauugcu ucacuaugga gua 23

<210> 1297

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1297

uauucaauau aauguuuguu guc 23

<210> 1298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1298

uauaguuggu uucgugauuu ccc 23

<210> 1299

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1299

uagacaugaa aaacuugaga guu 23

<210> 1300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1300

uauucgaugu ugaauuaaug ucc 23

<210> 1301

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1301

aaccauauuu guaguucucc cac 23

<210> 1302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1302

auuagauugc uucacuaugg agu 23

<210> 1303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1303

auauucaaua uaauguuugu ugu 23

<210> 1304

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1304

auugcauugg ggacauugcc agu 23

<210> 1305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1305	
uaauguccau ggacuaccug aua	23
<210> 1306	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1306	
aucuauucga uguugaauua aug	23
<210> 1307	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1307	
aaaccuauuu uguaguucuc cca	23
<210> 1308	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1308	
aaauagauug cuucacuaug gag	23
<210> 1309	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1309	

aaauaucaau auaauguuug uug	23
<210> 1310	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1310	
uuuguuuucc gggauugcau ugg	23
<210> 1311	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1311	
uuauugucca uggacuaccu gau	23
<210> 1312	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1312	
auccaucuau ucgauguuga auu	23
<210> 1313	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1313	
uaauaucuucu cuaggcccaa cca	23

<210> 1314
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1314
 uaaauagauu gcuucacuaa gga 23

<210> 1315
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1315
 aagaauauuc aaauaaugu uug 23

<210> 1316
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1316
 aucuuuguuu uccgggauug cau 23

<210> 1317
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1317
 aaauaauguc caugacuac cug 23

<210> 1318
 <211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1318

uuugugaucc aucuauucga ugu

23

<210> 1319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1319

auggaguaua ucuucucuag gcc

23

<210> 1320

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1320

uugucuuucc agucuuccaa cuc

23

<210> 1321

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1321

aaagaauuu caauauaauug uuu

23

<210> 1322

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1322

aaucuuuguu uuccgggauu gca 23

<210> 1323

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1323

uugcuuugug aucccaagua gaa 23

<210> 1324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1324

uauauuuacc auuuagguug uuu 23

<210> 1325

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1325

uucugaaucu guuggaugga uca 23

<210> 1326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1326
ucuuuuuaau uugccucagu uca 23
<210> 1327
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1327
acagauuuuu acacauacuc ugu 23
<210> 1328
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1328
aaauuuugu uuuccgggau ugc 23
<210> 1329
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1329
uuugcuuugu gaucceaagu aga 23
<210> 1330
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1330

uuauauuuac cauuuagguu guu 23

<210> 1331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1331

aaauugccuc aguucuuca aag 23

<210> 1332

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1332

uccuuuuuuu uuugccucag uuc 23

<210> 1333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1333

uacagauuuu uacacauacu cug 23

<210> 1334

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1334	
uuuugcuuug ugaucccaag uag	23
<210> 1335	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1335	
uugguuuguu auauuuacca uuu	23
<210> 1336	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1336	
aaaauugccu cagucauuc aaa	23
<210> 1337	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1337	
ugccuuuuuaa auuugccuca guu	23
<210> 1338	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1338	
uuacagauuu uuacacauac ucu	23

<210> 1339

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1339

aaacacacaaa ucuuuguuuu ccg 23

<210> 1340

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1340

uuagguuguu uucuccacac uca 23

<210> 1341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1341

uauaaccuuc cauuugaga cuu 23

<210> 1342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1342

uaaaauugcc ucagucauu caa 23

<210> 1343

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1343

uugccuuuuu aauuugccuc agu 23

<210> 1344

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1344

auuacagauu uuuacacaua cuc 23

<210> 1345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1345

aaaacaccaa aucuuuguuu ucc 23

<210> 1346

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1346

uuuagguugu uuuccacaca cuc 23

<210> 1347

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1347

uuauagagua uaaccuucca uuu

23

<210> 1348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1348

uuauuuuugc cucaguucac uca

23

<210> 1349

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1349

auugccuuuu aaauuugccu cag

23

<210> 1350

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1350

uauuacagau uuuuacacau acu

23

<210> 1351

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1351

uagaaaacac caaauuuug uu 23

<210> 1352

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1352

auuuagguug uuucuccac acu 23

<210> 1353

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1353

uuuauagagu auaaccuucc auu 23

<210> 1354

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1354

uuuaauuuug ccucaguca uuc 23

<210> 1355

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1355

uauugccuuu uaaauuugcc uca

23

<210> 1356

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1356

aaguagaaaa caccaauuc uug

23

<210> 1357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1357

uauuuaccuu uuagguuguu uuc

23

<210> 1358

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1358

uugguugauu uuauagagua uaa

23

<210> 1359

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1359

uuuuuuuuu gccucaguuc auu 23

<210> 1360

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1360

uuauugccuu uuauuuuugc cuc 23

<210> 1361

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1361

uuugugauc caaguagaaa aca 23

<210> 1362

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1362

auuuuuacca uuuaagguugu uu 23

<210> 1363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1363
uuugguugau uuuaugagu aua 23

<210> 1364
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1364
uuuuuaauu ugccucaguu cau 23

<210> 1365
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1365
aagauuuua cacauacucu gug 23

<210> 1366
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1366
ucacaauuaa gcuccuucuu u 21

<210> 1367
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1367

uuauuguucc ucuaguuauu u	21
<210> 1368	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1368	
gcuauguuag acgauguaaa a	21
<210> 1369	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1369	
ggacaugguc uuaaagacuu u	21
<210> 1370	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1370	
caaaaacuca acauuuuuga u	21
<210> 1371	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1371	
accagugaaa ucaaagaaga a	21

<210> 1372
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1372
 cacaauuaag cuccuucuuu u 21
 <210> 1373
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1373
 cuauguuaga cgauguaaaa a 21
 <210> 1374
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1374
 ucaacauauu ugaucagucu u 21
 <210> 1375
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1375
 aacugagaag aacuacauau a 21
 <210> 1376
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1376

acaauuaagc uccuucuuuu u

21

<210> 1377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1377

cuccagagcc aaaaucaaga u

21

<210> 1378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1378

cgauguaaaa auuuuagcca a

21

<210> 1379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1379

gucuuaaaga cuuuguccau a

21

<210> 1380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1380

caacauauuu gaucagucuu u 21

<210> 1381

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1381

acugagaaga acuacauua a 21

<210> 1382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1382

ccagagccaa aaucagauu u 21

<210> 1383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1383

gauguaaaaa uuuuagccaa u 21

<210> 1384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1384
ucuuaaagac uuuguccaua a 21
<210> 1385
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1385
aacauauuug aucagucuuu u 21
<210> 1386
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1386
cugagaagaa cuacauauaa a 21
<210> 1387
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1387
aaauaagcuc cuucuuuuua u 21
<210> 1388
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1388

aaaaucaagau uugcuauguu a 21

<210> 1389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1389

uucaguuggg acauggucuu a 21

<210> 1390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1390

gggccaaaau aaugacauau u 21

<210> 1391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1391

acauauuuga ucagucuuuu u 21

<210> 1392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1392

agaacuacau auaacuaca a	21
<210> 1393	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1393	
auuaagcucc uucuuuuuau u	21
<210> 1394	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1394	
agauuugcua uguuagacga u	21
<210> 1395	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> > Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1395	
ucaguuggga cauggucuua a	21
<210> 1396	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1396	
ggccaaauua augacauuu u	21

<210> 1397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1397

cauauuugau cagucuuuuu a 21

<210> 1398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1398

uacauauaaa cuacaaguc a 21

<210> 1399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1399

uuuuauuguu ccucuaguua u 21

<210> 1400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1400

uugcuauugu agacgaugua a 21

<210> 1401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1401

caguugggac auggucuuaa a 21

<210> 1402

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1402

aaauuaauga cauauuucaa a 21

<210> 1403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1403

gaucagucuu uuuaugaucu a 21

<210> 1404

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1404

acauauaaac uacaagucaa a 21

<210> 1405

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1405

uuuauuguuc cucuaguuau u 21

<210> 1406

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1406

ugcuauguua gacgauguua a 21

<210> 1407

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1407

gggacauggu cuuaaagacu u 21

<210> 1408

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1408

ugacauuuu caaaaacuca a 21

<210> 1409

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1409

aucagucuuu uuaugaucua u 21

<210> 1410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1410

cauauaaacu acaagucaaa a 21

<210> 1411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1411

cuugaacuca acucuaaacu u 21

<210> 1412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1412

cuacuucaac aaaaagugaa a 21

<210> 1413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1413

aagagcaacu aacuaacuua a 21

<210> 1414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1414

aaacaagaua auagcauca a 21

<210> 1415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1415

gcuaugucaa auaaaagaaa u 21

<210> 1416

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1416

auauaaacua caagucaaaa a 21

<210> 1417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1417
gaacucaacu caaaacuuga a 21

<210> 1418
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1418
uacuucaaca aaaagugaaa u 21

<210> 1419
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1419
agagcaacua acuaacuuaa u 21

<210> 1420
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1420
gauaaauagca ucaaagaccu u 21

<210> 1421
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1421

cauagucaaa uaaaagaaau a	21
<210> 1422	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1422	
uauaaacuac aagucaaaaa u	21
<210> 1423	
<211> 21	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1423	
aacucaacuc aaaacuugaa a	21
<210> 1424	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1424	
acuucaacaa aaagugaaau a	21
<210> 1425	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1425	
gagcaacuaa cuaacuuaau u	21

<210> 1426
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1426
 aaccaacagc auagucaau a 21
 <210> 1427
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1427
 agucaauaa aagaaauaga a 21
 <210> 1428
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1428
 agucaaaaau gaagagguaa a 21
 <210> 1429
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1429
 cuugaaagcc uccuagaaga a 21
 <210> 1430
 <211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1430

cuucaacaaa aagugaaa u 21

<210> 1431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1431

caacuaacua acuaauuca a 21

<210> 1432

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1432

accaacagca uagucaaa u a 21

<210> 1433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1433

gaaccacag aaauucucu a 21

<210> 1434

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1434

gaauauguca cuugaacuca a 21

<210> 1435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1435

ugaaagccuc cuagaagaaa a 21

<210> 1436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1436

uucacaacaaa agugaaauau u 21

<210> 1437

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1437

aacuaacuaa cuuaauuca a 21

<210> 1438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1438
ccaacagcau agucaaaaua a 21
<210> 1439
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1439
aaccacaga aaauucucua u 21
<210> 1440
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1440
ugucacuuga acucaacua a 21
<210> 1441
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1441
gaaagccucc uagaagaaaa a 21
<210> 1442
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1442

aaauuuuaga agagcaacua a 21

<210> 1443

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1443

acuaacuaac uuaauucaaa a 21

<210> 1444

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1444

caacagcaua gucaauaaaa a 21

<210> 1445

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1445

ccacagaaau uucucuaucu u 21

<210> 1446

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1446	
gucacuugaa cucaacucua a	21
<210> 1447	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1447	
cuccuagaag aaaaaauucu a	21
<210> 1448	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1448	
auuuagaaga gcaacuaacu a	21
<210> 1449	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1449	
cuaacuaacu uaaaucaaaa u	21
<210> 1450	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1450	
cagcauaguc aaauaaaaga a	21

<210> 1451
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1451
 gaaauaagaa auguaaaaca u 21
 <210> 1452
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1452
 ucacuuuagac ucaacucaaa a 21
 <210> 1453
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1453
 ucuacuucaa caaaaaguga a 21
 <210> 1454
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1454
 uuuagaagag caacuaacua a 21
 <210> 1455

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1455
 aaaacaagau aaugcauca a 21

<210> 1456
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1456
 agcauaguca aaauaaagaa a 21

<210> 1457
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1457
 agaccagca acucuagu u 21

<210> 1458
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1458
 aguccaugga cauaauuca a 21

<210> 1459
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1459

gauggaucac aaaacucaa u 21

<210> 1460

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1460

cuagagaaga uauacuccau a 21

<210> 1461

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1461

aaagacaaca aacauuauau u 21

<210> 1462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1462

cauuauauug aaauucuuu u 21

<210> 1463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1463

gaccagcaa cucucaaguu u

21

<210> 1464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1464

ggaucacaaa acuucaauga a

21

<210> 1465

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1465

gaagauauac uccauaguga a

21

<210> 1466

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1466

gacaacaaac auuauauuga a

21

<210> 1467

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1467

gggaaauac gaaaccaacu a

21

<210> 1468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1468

accagcaac ucuaaguuu u

21

<210> 1469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1469

ggacauuaau ucaacaucga a

21

<210> 1470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1470

gaucacaaaa cuucaaugaa a

21

<210> 1471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1471

acuccauagu gaagcaaucu a 21

<210> 1472

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1472

acaacaaaca uuauauugaa u 21

<210> 1473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1473

ggaaauacag aaaccaacua u 21

<210> 1474

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1474

cccagcaacu cucaaguuuu u 21

<210> 1475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1475
gacauuaau caacaucgaa u 21

<210> 1476
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1476
aacgugggag aacuacaaau a 21

<210> 1477
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1477
cuccauagug aagcaaucua a 21

<210> 1478
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1478
caacaacau uauauugaau a 21

<210> 1479
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1479

gaaaucacga aaccaacuau a	21
<210> 1480	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1480	
cucucaaguu uuucaugucu a	21
<210> 1481	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1481	
acauuaauuc acaucgaau a	21
<210> 1482	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1482	
gggagaacua caaauauggu u	21
<210> 1483	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1483	
uccauaguga agcaaucuaa u	21

<210> 1484
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1484
 aacaaacauu auauugaaua u 21
 <210> 1485
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1485
 uggcaauguc cccaugcaa u 21
 <210> 1486
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1486
 ucagguaguc cauggacauu a 21
 <210> 1487
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1487
 uuaauucaac aucgaauaga u 21
 <210> 1488
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1488

ggagaacuac aaauaugguu u

21

<210> 1489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1489

ccauagugaa gcaaucuaau u

21

<210> 1490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1490

acaaacauua uauugaauau u

21

<210> 1491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1491

aaugcaaucc cggaatacaa a

21

<210> 1492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1492

cagguagucc auggacauua a 21

<210> 1493

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1493

uucaacaucg aaugaugga u 21

<210> 1494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1494

guugggccua gagaagauau a 21

<210> 1495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1495

cauagugaag caaucuaau a 21

<210> 1496

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1496
aacauuauau ugaauauucu u 21
<210> 1497
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1497
gcaaucccg aaacaaaga u 21
<210> 1498
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1498
gguaguccau ggacauuau u 21
<210> 1499
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1499
aucgaauaga uggaucaca a 21
<210> 1500
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1500

ccuagagaag auauacucca u 21

<210> 1501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1501

guuggaagac uggaagaca a 21

<210> 1502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1502

acauuauuuu gaauauucuu u 21

<210> 1503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1503

caaucccgga aaacaagau u 21

<210> 1504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1504

cuacuuggga ucacaaagca a	21
<210> 1505	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1505	
acaaccuaaa ugguaaaau a	21
<210> 1506	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1506	
auccauccaa cagauucaga a	21
<210> 1507	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> > Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1507	
aacugaggca aauuuaaaag a	21
<210> 1508	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1508	
agaguaugug uaaaaaucug u	21

<210> 1509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1509

aaucccgga aacaagauu u

21

<210> 1510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1510

uacuugggau cacaagcaa a

21

<210> 1511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1511

caaccuaau gguaauaua a

21

<210> 1512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1512

uugaugaac ugaggcaau u

21

<210> 1513

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1513

acugaggcaa auuuaaaagg a 21

<210> 1514

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1514

gaguaugugu aaaaaucugu a 21

<210> 1515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1515

acuugggauc acaaagcaaa a 21

<210> 1516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1516

augguaaaaua uaacaaacca a 21

<210> 1517

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1517

ugaaugaacu gaggcaaaau u 21

<210> 1518

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1518

cugaggcaaa uuuaaaaggc a 21

<210> 1519

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1519

aguaugugua aaaaucugua a 21

<210> 1520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1520

gaaaacaaag auuugguguu u 21

<210> 1521

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1521

aguguggaga aaacaaccua a 21

<210> 1522

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1522

gucucaaaau ggaagguuau a 21

<210> 1523

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1523

gaaugaacug aggcaaaauu a 21

<210> 1524

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1524

ugaggcaaa uuaaaaggca a 21

<210> 1525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1525

guauguguaa aaaucuguaa u 21

<210> 1526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1526

aaaacaaaga uuugguguuu u 21

<210> 1527

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1527

guguggagaa aacaaccuaa a 21

<210> 1528

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1528

auggaagguu auacucuuaa a 21

<210> 1529

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1529
aaugaacuga ggcaauuuu a 21

<210> 1530
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1530
gaggcaauu uaaaaggcaa u 21

<210> 1531
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1531
uauguguaaa aaucuguaau a 21

<210> 1532
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1532
acaaagauuu gguguuuucu a 21

<210> 1533
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1533

uguggagaaa acaaccuaaa u	21
<210> 1534	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1534	
uggaagguua uacucuauaa a	21
<210> 1535	
<211> 21	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1535	
augaacugag gcaauuuuaa a	21
<210> 1536	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1536	
aggcaauuuu aaaaggcaau a	21
<210> 1537	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1537	
aagauuuggu guuuucuacu u	21

<210> 1538
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1538
 aaacaaccua aaugguaau a 21

<210> 1539
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1539
 auacucuaua aaaucaacca a 21

<210> 1540
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1540
 ugaacugagg caaauuuaaa a 21

<210> 1541
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1541
 ggcaauuuua aaaggcaua a 21

<210> 1542
 <211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1542

uuuucuacuu gggaucacaa a

21

<210> 1543

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1543

aacaaccuaa augguaaa u

21

<210> 1544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1544

uacucuauaa aaucaccaa a

21

<210> 1545

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1545

gaacugaggc aaauuuaaaa a

21

<210> 1546

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1546

cagaguaugu guaaaaaucu u 21

<210> 1547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1547

aaagaaggag cuuaauugug aac 23

<210> 1548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1548

aaaauacuag aggaacaaua aaa 23

<210> 1549

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1549

uuuuacaucg ucuacauag caa 23

<210> 1550

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1550
aaagucuuua agaccauguc cca 23
<210> 1551
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1551
aucaaaauaug uugaguuuu gaa 23
<210> 1552
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1552
uucuucuug auuucacugg uuu 23
<210> 1553
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1553
aaaagaagga gcuaauugu gaa 23
<210> 1554
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1554

uuuuuacauc gucuaacaua gca 23

<210> 1555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1555

aagacugauc aaauauguug agu 23

<210> 1556

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1556

uauauguagu ucuucucagu ucc 23

<210> 1557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1557

aaaaagaagg agcuuauuug uga 23

<210> 1558

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1558	
aucuugauuu uggcucugga gau	23
<210> 1559	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1559	
uuggcuaaaa uuuuuacauc guc	23
<210> 1560	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1560	
uauggacaaa gucuuaaga cca	23
<210> 1561	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1561	
aaagacugau caauauguu gag	23
<210> 1562	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1562	
uuauauguag uucuucucag uuc	23

<210> 1563

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1563

aaaauuugau uuuggcucug gag 23

<210> 1564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1564

auuggcuaaa auuuuuacau cgu 23

<210> 1565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1565

uuauuggacaa agucuuuaag acc 23

<210> 1566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1566

aaaagacuga ucaaaauaugu uga 23

<210> 1567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1567

uuuauaugua guucuucua guu 23

<210> 1568

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1568

auaaaaagaa ggagcuuaau ugu 23

<210> 1569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1569

uaacauagca aaucuugauu uug 23

<210> 1570

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1570

uaagaccaug ucccaacuga agg 23

<210> 1571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1571

aaauaugucau uaaauuggcc cuu 23

<210> 1572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1572

aaaaagacug aucaaaauaug uug 23

<210> 1573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1573

uuguaguuuu uauguaguuc uuc 23

<210> 1574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1574

aauaaaaaga aggagcuuaa uug 23

<210> 1575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1575

aucgucuaac auagcaaauc uug 23

<210> 1576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1576

uuaagaccac gucccaacug aag 23

<210> 1577

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1577

aaaauauguca uaaauuuggc ccu 23

<210> 1578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1578

uaaaaagacu gaucaaaauu guu 23

<210> 1579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1579

uugacuugua guuuauaugu agu

23

<210> 1580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1580

auaacuagag gaacaauaaa aag

23

<210> 1581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1581

uuacaucguc uaacauagca aa

23

<210> 1582

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1582

uuuaagacca uguccaacu gaa

23

<210> 1583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1583

uuugaaaau gucauuuuu ugg 23

<210> 1584

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1584

uagaucauaa aaagacugau caa 23

<210> 1585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1585

uuugacuugu aguuuauaug uag 23

<210> 1586

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1586

aauaacuaga ggaacaauaa aaa 23

<210> 1587

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1587
uuuacaucgu cuaacauagc aaa 23

<210> 1588
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1588
aagucuuuaa gaccaugucc caa 23

<210> 1589
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1589
uugaguuuuu gaaauauguc auu 23

<210> 1590
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1590
auagaucaua aaaagacuga uca 23

<210> 1591
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1591

uuuugacuug uaguuuauau gua	23
<210> 1592	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1592	
aaguuuugag uugagucaaa gug	23
<210> 1593	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1593	
uuucacuuuu uguugaagua gaa	23
<210> 1594	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1594	
uuuaguuagu uaguugcucu ucu	23
<210> 1595	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1595	
uuugaugcua uuauuuguu uuu	23

<210> 1596
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1596
 auuucuuuuu uuugacuaug cug 23
 <210> 1597
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1597
 uuuuugacuu guaguuuuau ugu 23
 <210> 1598
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1598
 uucaaguuuu gaguugaguu caa 23
 <210> 1599
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1599
 auuucacuuu uuguugaagu aga 23
 <210> 1600
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1600

auuaaguuag uuaguugcuc uuc

23

<210> 1601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1601

aaggucuuug augcuauuau cuu

23

<210> 1602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1602

uauuuuuuuu auuugacuau gcu

23

<210> 1603

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1603

auuuuugacu uguaguuuau aug

23

<210> 1604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1604

uuucaaguuu ugaguugagu uca 23

<210> 1605

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1605

uauuucacuu uuuguugaag uag 23

<210> 1606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1606

aaauaaguua guuaguugcu cuu 23

<210> 1607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1607

uauuugacua ugcuguuggu uua 23

<210> 1608

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1608
uucuauuucu uuuuuuugac uau 23
<210> 1609
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1609
uuuaccucu cauuuuugac uug 23
<210> 1610
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1610
uucuucuagg aggcuuucaa guu 23
<210> 1611
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1611
auauuucacu uuuuguugaa gua 23
<210> 1612
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1612

uugaauuaag uuaguuaguu gcu 23

<210> 1613

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1613

uuauuugacu augcuguugg uuu 23

<210> 1614

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1614

uagagaaaau ucuguggguu cuu 23

<210> 1615

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1615

uugaguucac gugacauau cuu 23

<210> 1616

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1616

uuuucuucua ggaggcuuuc aag	23
<210> 1617	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1617	
aaauuuucac uuuuuguuga agu	23
<210> 1618	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1618	
uuugaauuaa guuaguuagu ugc	23
<210> 1619	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1619	
uuuauuugac uaugcuguug guu	23
<210> 1620	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1620	
auagagaaau uucugugggu ucu	23

<210> 1621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1621

uugaguugag uucaagugac aua 23

<210> 1622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1622

uuuuucuucu aggaggcuu caa 23

<210> 1623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1623

uuaguugcuc uucuaauau uuc 23

<210> 1624

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1624

uuuugaauua aguuaguag uug 23

<210> 1625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1625

uuuuuuuuga cuaugcuguu ggu 23

<210> 1626

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1626

aagauagaga aaauucugug ggu 23

<210> 1627

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1627

uuugaguuga guucaaguga cau 23

<210> 1628

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1628

uagaauuuuu ucuucuagga ggc 23

<210> 1629

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1629

uaguuaguug cucuucuaaa uau 23

<210> 1630

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1630

auuuugaauu aaguuaguua guu 23

<210> 1631

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1631

uucuuuuuuu ugacuaugcu guu 23

<210> 1632

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1632

auguuuuaca uuucuuauuu cau 23

<210> 1633

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1633

uuuugaguug aguucaagug aca 23

<210> 1634

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1634

uucacuuuuu guugaaguag aau 23

<210> 1635

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1635

uuaguuuagu gcucuucuaa aua 23

<210> 1636

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1636

uugaugcuau uaucuuguuu uuc 23

<210> 1637

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1637

uuucuuuuau uugacuaugc ugu 23

<210> 1638

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1638

aacuugagag uugcuggguc uga 23

<210> 1639

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1639

uugaauuaau guccauggac uac 23

<210> 1640

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1640

auugaaguuu ugugauccau cua 23

<210> 1641

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1641

uauggaguau aucuucucua ggc

23

<210> 1642

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1642

aaauaaaugu uuguugucuu ucc

23

<210> 1643

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1643

aaaagaauau ucaauauau guu

23

<210> 1644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1644

aaacuugaga guugcugggu cug

23

<210> 1645

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1645

uucauugaag uuuugugauc cau	23
<210> 1646	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1646	
uucacuaugg aguauaucuu cuc	23
<210> 1647	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1647	
uucaauauaa uguuuguugu cuu	23
<210> 1648	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1648	
uaguugguuu cgugauuucc caa	23
<210> 1649	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1649	
aaaacuugag aguugcuggg ucu	23

<210> 1650
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1650
 uucgauguug aauuaauguc cau 23

<210> 1651
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1651
 uuucauugaa guuuugugau cca 23

<210> 1652
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1652
 uagauugcuu cacuauggag uau 23

<210> 1653
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1653
 auucaauaau auguuuguug ucu 23

<210> 1654
 <211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1654

auaguugguu ucgugauuuc cca 23

<210> 1655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1655

aaaaacuuga gaguugcugg guc 23

<210> 1656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1656

auucgauguu gaauuaaugu cca 23

<210> 1657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1657

uauuuuguagu ucucccacgu uuc 23

<210> 1658

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1658

uuagauugcu ucacuaugga gua 23

<210> 1659

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1659

uauucaauau aauguuuguu guc 23

<210> 1660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1660

uauaguuggu uucgugauuu ccc 23

<210> 1661

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1661

uagacaugaa aaacuugaga guu 23

<210> 1662

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1662
uauucgaugu ugaauuaaug ucc 23
<210> 1663
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1663
aaccauauuu guaguucucc cac 23
<210> 1664
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1664
auuagauugc uucacuaugg agu 23
<210> 1665
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1665
auauucaaua uaauguuugu ugu 23
<210> 1666
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1666

auugcauugg ggacauugcc agu 23

<210> 1667

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1667

uaauguccau ggacuaccug aua 23

<210> 1668

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1668

aucuauucga uguugaauua aug 23

<210> 1669

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1669

aaaccauuu uguaguucuc cca 23

<210> 1670

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1670
aauuagauug cuucacuaug gag 23

<210> 1671
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1671
aaauuacaau auaauguuug uug 23

<210> 1672
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1672
uuuguuuucc gggauugcau ugg 23

<210> 1673
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1673
uuuauugucca uggacuaccu gau 23

<210> 1674
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1674
auccaucuauc ucgauuguuga auu 23

<210> 1675

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1675

uauaucuucu cuaggcccaa cca 23

<210> 1676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1676

uaauuagauu gcuucacauu gga 23

<210> 1677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1677

aagaauauuc aaauaaugu uug 23

<210> 1678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1678

aucuuuguuu uccgggauug cau 23

<210> 1679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1679

aaauaauguc cauggacuac cug 23

<210> 1680

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1680

uuugugauc aucuauucga ugu 23

<210> 1681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1681

auggaguaua ucuucucuag gcc 23

<210> 1682

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1682

uugucuuucc agucuucaa cuc 23

<210> 1683

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1683

aaagaauuu caauauaauug uuu

23

<210> 1684

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1684

aaucuuuguu uuccgggauu gca

23

<210> 1685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1685

uugcuuugug auccaagua gaa

23

<210> 1686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1686

uauauuuacc auuuagguug uuu

23

<210> 1687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1687

uucugaaucu guuggaugga uca 23

<210> 1688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1688

ucuuuuuuuu uugccucagu uca 23

<210> 1689

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1689

acagauuuuu acacauacuc ugu 23

<210> 1690

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1690

aaaucuuugu uuuccgggau ugc 23

<210> 1691

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1691

uuugcuuugu gaucCCAagu aga

23

<210> 1692

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1692

uuauauuuac cauuuagguu guu

23

<210> 1693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1693

aaauugccuc agucauua aag

23

<210> 1694

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1694

uccuuuuuuuu uuugccucag uuc

23

<210> 1695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1695

uacagauuuu uacacauacu cug 23

<210> 1696

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1696

uuuugcuuug ugaucceaag uag 23

<210> 1697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1697

uugguuuguu auauuuacca uuu 23

<210> 1698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1698

aaaauugccu cagucauuc aaa 23

<210> 1699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1699
 ugccuuuuuaa auuugccuca guu 23

<210> 1700
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1700
 uuacagauuu uuacacauac ucu 23

<210> 1701
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1701
 aaacaccaaaa ucuuuguuuu ccg 23

<210> 1702
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1702
 uuagguuguu uuccacac uca 23

<210> 1703
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1703

uauaaccuuc cauuuugaga cuu	23
<210> 1704	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1704	
uaaaauugcc ucagucauu caa	23
<210> 1705	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1705	
uugccuuuuu aauuugccuc agu	23
<210> 1706	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1706	
auuacagauu uuuacacaua cuc	23
<210> 1707	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1707	
aaaacaccaa aucuuuguuu ucc	23

<210> 1708
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1708
 uuuagguugu uuuccacac cuc 23
 <210> 1709
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1709
 uuauagagua uaaccuucca uuu 23
 <210> 1710
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1710
 uuaaaauugc cucagucau uca 23
 <210> 1711
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1711
 auugccuuuu aaauugccu cag 23
 <210> 1712
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1712

uauuacagau uuuuacacau acu

23

<210> 1713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1713

uagaaaacac caaaucuuug uuu

23

<210> 1714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1714

auuuagguug uuuucuccac acu

23

<210> 1715

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1715

uuuuauagagu auaaccuucc auu

23

<210> 1716

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1716

uuuaaaauug ccucaguuca uuc 23

<210> 1717

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1717

uauugccuuu uaaaauugcc uca 23

<210> 1718

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1718

aaguagaaaa caccaauuc uug 23

<210> 1719

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1719

uauuuaccu uuagguuguu uuc 23

<210> 1720

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1720

uugguugauu uuauagagua uaa

23

<210> 1721

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1721

uuuuuuuuu gccucaguuc auu

23

<210> 1722

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1722

uuauugccuu uaaaauuugc cuc

23

<210> 1723

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1723

uuugugauc caaguagaaa aca

23

<210> 1724

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1724

auauuuacca uuuaagguugu uu 23

<210> 1725

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1725

uuugguugau uuuaugagu aua 23

<210> 1726

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1726

uuuuuuuuu ugccucaguu cau 23

<210> 1727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1727

aagauuuuuu cacauacucu gug 23

<210> 1728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1728

cacuuacgcu gaguacuucg a

21

<210> 1729

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1729

ucgaaguacu cagcguaagu gau

23